

腹主动脉瘤生物力学研究的新进展

童建华^{1,2}, 王贵学²

(1. 同济大学医学院 上海东方医院,生物医学工程及纳米科学研究院,上海 200092;

2. 重庆大学 生物工程学院,生物流变科学与技术教育部重点实验室,重庆 400030)

摘要: 腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是腹主动脉局部呈肿瘤状扩张的血管疾病。如果不及时治疗,持续扩张的AAA将最终破裂,具有极高的死亡率。近年来,生物力学方法被广泛地应用于AAA临床破裂风险的评估预测中。相关研究成果也极大地增进了对于AAA病理机制的理解。首先讨论基于腔内血栓和AAA的生物力学测试方法,全面了解血栓及动脉瘤组织的多种力学特性以及力学特性变化对AAA在病理环境下生长及结构重建的影响;回顾一系列运用实验和计算生物力学手段预测AAA破裂风险的代表性研究成果,具体包括有限元分析AAA的管壁应力分布、评估破裂风险指数和判断破裂发生的具体位置等方面;重点阐述AAA中血栓的老化所导致的微观结构变化,并总结AAA生物力学研究的现状和未来挑战。

关键词: 腹主动脉瘤;生物力学特性;血栓;破裂风险预测;有限元分析

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.3871/j.1004-7220.2016.05.369

Recent advances in biomechanical studies of abdominal aortic aneurysms

TONG Jian-hua, WANG Gui-xue (1. *Institute for Biomedical Engineering & Nano Science, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China*; 2. *Key Laboratory for Biorheological Science and Technology of Ministry of Education, Bioengineering College, Chongqing University, Chongqing 400030, China*)

Abstract: An abdominal aortic aneurysm (AAA) is a vascular pathology associated with localized and balloon-like dilatations of abdominal aorta. An untreated AAA may lead to an eventual rupture with a high mortality rate. In recent studies, the biomechanics of AAA has been widely used to assess the rupture risk in clinic. In this review paper, biomechanical testing methods on intraluminal thrombi and AAA are discussed, so as to fully understand biomechanical properties of intraluminal thrombi and aneurysmal tissues, as well as the influence of mechanical property changes on the AAA growth and remodeling under pathological environment. Then representative research findings on prediction of rupture risk by a series of experimental and computational biomechanical methods are reviewed, including finite element analysis on stress distributions on AAA wall, assessment of rupture risk index and judgment of rupture locations. The relevant microstructural changes caused by thrombus aging are described in detail, and the current situation of biomechanical studies on AAA and future challenges are briefly summarized.

Key words: Abdominal aortic aneurysm; Mechanical properties; Intraluminal thrombus; Rupture risk prediction; Finite element analysis

收稿日期:2016-05-20; 修回日期:2016-07-06

基金项目:同济大学青年优秀人才培养计划(1500219086),中央高校基本科研业务费(1500219085,1500219095),重庆大学生物流变科学与技术教育部重点实验室访问学者基金(CQKLBST-2016-010),国家自然科学基金项目(31370949)。

通信作者:王贵学,教授,博士研究生导师,Tel:(023)65112675; E-mail:guixue_wang@126.com。

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是一种常见的血管疾病,主要表现为腹主动脉壁局部呈肿瘤状的扩张。扩张后腹主动脉的直径通常超过正常值的50%。AAA的发病人群以老年男性为主^[1-2]。如果未及时治疗,持续扩张的AAA存在很高的破裂风险,一旦破裂死亡率高达75%~90%^[2]。是否对AAA进行有选择性的手术治疗通常是由其破裂风险所决定。然而,临床上判断AAA的破裂风险通常依据血管的“最大直径原则”(即5.0~5.5 cm)。除此之外,AAA的扩张率^[3]、管壁的峰值应力^[4,5]和动脉瘤的真实几何形态变化^[6]等因素在评估AAA破裂风险的过程中均发挥着十分重要的作用。至今,仍然没有一个可靠的标准可以准确判断AAA破裂风险并为临床治疗提供实质性的帮助。Malkawi等^[7]研究结果显示,基于病人本身生物力学因素在预测AAA破裂风险方面比现有临床参考数据更为可靠。从生物力学角度解释,AAA破裂是由AAA壁峰值应力超过其组织强度造成。因此,壁峰值应力与壁组织强度之间的平衡对于动脉瘤破裂至关重要。然而,以往此领域的生物力学研究主要集中在运用数值模拟方法^[8-9]来计算分析主动脉壁的应力分布,却往往忽视了主动脉壁自身的生物力学特性变化在整个动脉瘤生长、破裂过程中的重要性^[10-11],尤其是活体下管壁的组织强度。

近年来,AAA中的腔内血栓也成为了研究重点。腔内血栓包含血蛋白、血细胞、血小板和细胞残留物等成分^[12],是一种呈纤维状的复杂三维结构组织。血栓形成是血小板的活化和聚集的结果,且在很大程度上取决于动脉瘤的形状。研究表明,血栓的出现在改变管壁应力分布同时,能有效降低AAA壁的峰值应力^[5,13-14]。由于血栓时常出现在AAA破裂的部位^[15],因而血栓对AAA的组织弱化作用也引起了研究者的广泛关注^[16-18]。Vorp等^[18]研究发现,血栓能阻碍氧气在血管内的传输,这将直接导致其所覆盖的主动脉壁组织的局部缺氧和坏死。Schurink等^[19]证实,血栓并不能降低AAA壁周围的平均血压值,故并不能减小AAA的破裂风险。这些研究成果均表明,腔内血栓的存在可能会增加特定形态下AAA的破裂风险。

一直以来,针对AAA的生物力学研究在很大程度上增进了对于动脉瘤病理机制的理解。本文将着

重回顾和总结关于AAA在生物力学研究方面的最新进展,尤其关注腔内血栓和动脉瘤组织的力学特性、AAA的临床破裂风险预测、血栓组织的老化及其相应微观结构特征变化。内容将涵盖近10年来实验和计算生物力学方面的一系列重要研究成果。具体内容可以归纳如下:(1)详细阐述腔内血栓和动脉瘤壁的生物力学特性,全面了解血栓及动脉瘤组织在单向和双向拉伸时的力学表现和极限抗张强度,这对于更好理解AAA在微观力学环境下的生长及结构重建具有重要意义;(2)回顾有关实验分析和基于病人个体特征的计算生物力学代表性研究以此预测AAA的管壁应力分布、破裂风险和发生破裂的具体位置;(3)重点阐述AAA中血栓老化及其微观结构的变化;(4)总结AAA生物力学研究的现状和未来挑战。

1 血栓和AAA力学特性

1.1 血栓力学特性

人体AAA中的血栓样本通常为层状结构。按照其在AAA中的空间位置,血栓可大致分为内层(靠近血流)、中间层、外层(靠近血管壁)^[20]。为探究血栓对AAA生长及结构重建的影响,定量分析血栓的生物力学特性显得十分重要。Wang等^[21]首次对血栓3层组织分别进行单向拉伸力学测试,研究表明,血栓是一种非匀质且具有非线性弹性关系的各向同性材料;血栓的破裂通常是从腔内向其覆盖的动脉瘤壁延伸。通过单向拉伸和疲劳力学测试,Gasser等^[22]测得了血栓内层、中间层和外层的极限抗张强度分别为156、92和48 kPa,且组织强度从内层到外层不断减弱。此外,研究表明,血栓是一种极易产生疲劳破坏的生物组织,其组织强度在周期性载荷作用下呈明显下降趋势。由于单向力学测试结果不能准确反应血栓受生理载荷作用下的力学响应(即呈现多方向上的扩张),越来越多的研究选择采用双向拉伸测试。例如,Vande Geest等^[23]通过对血栓的内层进行双向拉伸测试得出结论,血栓内层的力学特性表现为各向同性,这与先前的单向拉伸测试结果完全一致。Tong等^[24]通过实验获得一系列完整的关于层状血栓和新鲜血栓的双向拉伸力学测试数据;其研究结果发现,血栓的中间层和外层的力学特性呈各向同性,但部分血栓内层的力

学特性呈明显的各向异性,这可能与血栓形成时的微观结构有着直接关系。因此,血栓内层并不能简单归纳为一种各向同性的物质。力学数据分析发现,呈各向异性的血栓内层在沿轴向上会有明显的组织硬化。深褐色的新鲜血栓相比于层状血栓具有独特的微观结构特征,可以被看作是一种匀质物质。根据 Tong 等^[24]所测得的双向拉伸力学数据,引起血栓内层、中间层和外层产生组织断裂的平均应力分别为 61、41 和 28 kPa,这些数值较先前 Gasser 等^[22]运用单向拉伸测试得出的极限抗张强度低很多。

为了更好地解释血栓组织的宏观力学表现,需要探究其微观结构。例如,本课题组发现,70% 以上的血栓样本在受双向拉伸而产生断裂的裂痕均出现在其轴向上^[24]。这种裂纹形态与血栓纤维网状结构中的孔方向、孔形状等特征有着紧密相关性。作为一种孔状物质,腔内血栓具有很好的抗压力学特性。Ashton 等^[25]量化测得了真实的病人血栓和人造仿真血栓中的孔隙体积,这有助于全面了解血栓受压时的组织渗透性。相关的微结构数据也将在建立真实血栓三维模型中发挥重要作用。此外,无论是理想化模型还是基于病人的真实 AAA 模型,血栓的体积大小是一个与 AAA 生长率相关联的重要指标。Speelman 等^[26]研究发现,血栓体积越大,AAA 生长率就会越高,但血管壁应力反而会降低。这再次说明血栓在 AAA 的生长和结构重建中扮演着十分重要的角色。

1.2 AAA 力学特性

AAA 壁通常伴随着明显的动脉粥样硬化病理特征。Raghavan 等^[11]指出,AAA 在壁厚度上存在显著的区域性差异,测得的动脉瘤壁极限抗张强度变化范围为在 0.336 ~ 2.350 MPa。相比于单向拉伸测试,双向拉伸测试将更加准确地刻画出 AAA 在受多方向扩张时的力学表征,以便在随后的本构建模中能够拟合得到更加准确的血管壁材料参数。

Vande Geest 等^[27]提出,年龄增长会显著影响人体腹主动脉的双向拉伸力学特性。值得注意的是,30 岁以下人群腹主动脉组织具有更高的可延展性,而 60 岁以上人群腹主动脉组织表现出来的却是主动脉壁硬化以及延展性明显降低。进一步的研究表明,动脉瘤的出现会对正常腹主动脉的力学特性

产生显著影响^[27]。相比于正常主动脉,动脉瘤将产生沿动脉壁圆周方向的组织硬化。上述研究的实验数据^[11,27-28]展现了 AAA 壁的基本力学特性,有助于更好地了解 AAA 的形成和发展过程;然而,并未明确提及所使用的 AAA 样本是否被血栓覆盖。需要注意的是,即使在同一个 AAA 中,被血栓覆盖的动脉瘤壁的力学特性和微观结构与未被血栓覆盖的动脉瘤壁相比,也可能存在很大的差别;而不同类型的 AAA 在力学特性上也会有显著差异。

Martino 等^[10]研究表明,已破裂的 AAA 组织的抗张强度明显低于接受手术修复的 AAA 组织,说明 AAA 破裂风险与主动脉壁的组织退化密切相关。最近的实验结果也证实,被血栓覆盖的动脉瘤壁呈现明显组织硬化趋势且主要集中在血管壁的圆周方向上,同时力学特性的各向异性也有所增加^[24]。这个结论与 Vande Geest 等^[28]之前的研究结果完全一致。与正常主动脉相比,AAA 壁的硬化可以归结于病理环境下主动脉壁中弹性膜的断裂破坏以及胶原纤维的结构重建^[29]。此外,研究发现,血栓的老化将减弱 AAA 壁沿轴向上的组织强度,从而对整个管壁产生弱化作用^[24]。AAA 壁的力学特性取决于动脉瘤生长的位置,故局部动脉瘤组织的生物力学特性并不能代表整体。

2 AAA 破裂风险评估

有限元数值模拟在评估 AAA 破裂风险中发挥着十分重要的作用。准确的破裂风险预测将有助于降低因动脉瘤所产生的高死亡率,同时将减少不必要的动脉瘤手术修复。近年来大多数针对 AAA 的计算模拟研究^[5,9,30-31]已经加入了血栓的三维组织结构、基于患者动脉瘤的真实几何形状、各向异性的动脉瘤壁本构关系、血流与动脉瘤壁之间流固耦合作用等多种因素,在很大程度上提高了有限元模拟的准确性。Wang 等^[5]探究了在基于病人的真实三维 AAA 模型中血栓的存在对于动脉瘤壁应力分布及大小的影响;该研究成果强调,必须将血栓纳入真实的动脉瘤三维模型重建中,才能得到准确的壁应力值。Georgakarakos 等^[30]的数值模拟结果也证实,血栓的存在能降低 AAA 壁的峰值应力,且峰值应力降低的程度会随 AAA 的直径大小而改变。根据病人特定几何形态,Rissland 等^[31]指出,各向同性和各

向异性的动脉瘤壁材料模型在有限元分析中将得到完全不同的应力值分布;其计算结果显示,运用各向异性的材料模型将得到更加广泛的应力值范围,而运用各向同性的材料模型得到的应力值可能会造成不准确的破裂风险评估。

在近期的有限元分析中,研究者们开始尝试将血栓和 AAA 壁均模拟成孔状物质^[36]。如果运用超弹性孔状有限元模型,对于直径在 3.5、4.5、5.5 cm 层级上的 AAA,所计算出的最大壁应力值将分别有 19.4%、40.1%、81.0% 的升高^[33]。虽然超弹性孔状材料模型比非线性弹性模型更合适于血栓的建模,然而需要强调的是,超弹性孔状材料模型可能不适合新鲜的血栓,因为血栓形成初期其孔状微观结构尚未形成。因此,需要采集更多有关血栓的详细微观结构数据,才能确定用何种模型更加合适。

AAA 中伴随着明显的组织粥样硬化。大量钙化物时常会出现在动脉壁内膜中或者内膜与中间层之间的位置。钙化物对于管壁应力的潜在影响在近期的研究中被提及^[34-35]。Maier 等^[35]研究发现,钙化作用将导致主动脉壁所受的平均应力减少 9.7%~59.2%,这表明组织钙化完全能改变血管壁的应力分布。因此,在基于病人个体的动脉瘤仿真模拟中不能忽略组织的钙化,否则将误判 AAA 的破裂风险。

相比于管壁应力分布,AAA 壁的组织强度却没有得到同等的重视。为了更好地对 AAA 的临床破裂风险进行评估,研究者们一直寻求开发出一种无创伤性方法来定量分析活体下主动脉壁的组织强度。Vande Geest 等^[36]通过无创伤性方法测得病人 AAA 壁的组织强度,并且已经开始在临床上进行推广。这种方法主要基于一个复杂的统计模型,而其中涵盖了多种变量,例如年龄、性别、吸烟史、AAA 家族遗传史、AAA 大小以及腔内血栓的厚度等。通过使用线性回归分析,该统计模型能准确得出动脉瘤壁的组织强度,且与实际测得的力学数据非常吻合。然而,这个统计模型的局限性在于其所需的数据范围十分广泛。一些诸如年龄或者 AAA 大小的变量一旦出现在数据范围外,这将导致对管壁强度不准确的预测。为了避免此局限,需要有大量的病人数据来覆盖所有可能的范围。此外,该统计模型没有考虑到 AAA 样本的个体化破裂机制,这或许也

将导致对于个别特殊 AAA 在活体下管壁组织强度的不准确评估。

Tong 等^[24]提出了动脉瘤研究中一个新的因素,即血栓年龄的概念;它代表血栓在 AAA 生长及结构重建过程中所处的不同生物进化阶段。目前,血栓年龄只是通过观察其微观结构特征来确定。研究发现,相对老化的血栓将导致其所覆盖的动脉瘤壁组织强度减弱,同时增大管壁力学特性的各向异性,能加速动脉瘤的破裂。血栓年龄的出现实际上为检测被血栓所覆盖的管壁强度提供了新线索。如果能建立相应的数学模型将两者关联起来,或许可以通过检测基于病人的血栓成分,从而分析出 AAA 壁组织的大概强度范围。

先进的实验和计算生物力学方法也已经被用于判断 AAA 的具体破裂位置中^[37-38];这具有重要的临床意义。过往针对破裂位置的预测通常是通过临床数据进行统计分析来实现^[39-40],而 Doyle 等^[37-38]则制作了一个硅胶 AAA 实验模型并用增加其内压的方式探究其可能的破裂位置。同时,Doyle 等^[37]还运用 CT 对整个实验模型进行扫描;根据 CT 影像数据,对真实几何形态进行了三维重建,并用有限元模拟方法对实验所判断出的破裂位置进行计算验证;结果显示,AAA 最容易产生破裂的位置出现在动脉瘤囊邻近的和末端的拐点处,而不是出现在其直径最大的区域。通过建立 AAA 仿真模型来实验预测其相对破裂位置的研究,将为今后该领域的尝试提供很多可借鉴之处。

数值模拟发现,AAA 破裂的位置往往出现在管壁高应力的区域。事实上,AAA 在活体内会受到周期性脉冲压的冲击,但是研究者们往往只会采用静态空气压力来增大 AAA 从而使其产生破裂,这也是此类研究的局限所在。除了与生物力学相关的因素外(例如管壁应力和强度),破裂位置与动脉瘤的形态也密不可分。在梭形、囊形、球形、沙漏形等不同 AAA 形态中,其破裂位置也存在很大差异。然而,要将动脉瘤不同的真实形态以及复杂的血流动力学环境加入到之前所提到过的实验模型中是比较难以实现的。需要强调的是,动脉壁厚度不一定是导致 AAA 最终破裂的直接因素,但它却会显著影响动脉瘤壁的应力分布。因此,AAA 破裂不一定发生在最薄的管壁区域。

3 血栓的微观结构变化

本节将重点阐述 AAA 生长过程中腔内血栓的老化以及如何通过观察其微观结构特征来判断血栓的相对年龄。关于血栓年龄的数据在医学文献中十分匮乏,特别是针对 AAA 中的腔内血栓。事实上,依靠现有的技术手段对血栓年龄做一个精确化的定量分析(例如,以具体天数为量化单位)很难实现。这主要是因为对于大多数血栓样本来说,无法知道到其最初形成的时间点。但是研究发现,血栓中的主要成分在不同样本中存在很大差别。这样的微观结构特征或许和血栓组织的相对年龄紧密相关,同时也将间接影响血栓组织的宏观力学特性。此外,层状血栓并不是由单一成分构成而是由不同的细胞成分组成。因此,可以通过定量分析其成分所占的百分比变化来初步判断血栓的相对年龄,以此了解血栓在 AAA 生长及结构重建中自身的生物进化过程。

Tong 等^[24]通过病理学组织分析的方法成功对 32 个 AAA 中的血栓样本进行了相对年龄测定。虽然血栓的细胞成分在不同病人个体中可能会存在差异性,但总体来讲,AAA 中的血栓主要是由 4 种细胞成分构成,包括红血球、松散的细纤维蛋白网、粗纤维蛋白网以及部分压缩紧密的蛋白质残留物。在所有样本中,研究者们既没有发现胶原纤维也没有发现弹性膜的存在。这个特征与小静脉或者小动脉中的血栓完全不同^[41-42]。根据上述的基本结构特征,AAA 中的血栓形成过程似乎可以分为以下 4 个阶段:第 1 阶段代表了非常新鲜的血栓样本,呈深褐色。此时的血栓几乎只由来自血流中的红血球组成。此外,它也包含少许其他成分,例如白细胞、血小板和松散的纤维蛋白网,但是这些成分所占的百分比非常小;进入到第 2 阶段后,将其称之为年轻的血栓。此时,纤维蛋白网开始逐渐形成且纤维束显得非常的细,而第 1 阶段中的部分红血球仍然存在于结构当中;在第 3 阶段中,大部分红血球已经被血流冲走,从结构中彻底消失。纤维蛋白网中的纤维束开始变粗且网状结构中的孔径变大;第 4 阶段代表老化的血栓样本,其微观结构发现了非常明显的变化。先前的蛋白纤维网彻底瓦解已基本不复存在,剩下的是压缩得更加紧密的蛋白质残留物。特

别要强调的是,既没有发现红血球也没有发现细的纤维蛋白网存在于老化的血栓样本中。血栓微观结构特征的变化说明血栓是一种生物活性物质并将积极参与到 AAA 的生长及结构重建中^[43]。针对 AAA 中血栓的本构建模需要更加全面地考虑其微观结构变化。

4 总结

在近年来 AAA 研究中,重点主要集中在如何运用生物力学方法来准确预测 AAA 壁的应力分布,以此对其破裂风险进行评估。因此,研究者们一直在找寻活体下与 AAA 形成、发展、破裂相关的各种生物力学因素。在先进的医学影像和计算机数字模拟技术的帮助下,基于人体 AAA 壁的应力分析已经取得很大进步。虽然文献中多次强调准确量化分析动脉瘤壁组织强度的重要性,但是到目前为止,仍然没有相应的方法可以提供可靠的分析结果,尤其是针对特殊病人个体。本文认为,与 AAA 相关的力生物学将是未来首先值得研究的领域,其次将是动脉瘤壁的组织强度分析以及个体化的 AAA 破裂机制研究,这些领域相比于先前单纯研究管壁应力分布更加值得关注。因此,需要更好地理解产生 AAA 背后的相关生物学因素、不同类型动脉瘤壁的破裂机制,同时探寻更加合适的血管壁模型以及开发更加先进的数值模拟方法。准确分析腹主动脉血管瘤壁的组织强度,将有助于更好地预测其临床破裂风险。血栓年龄的测定是 AAA 研究中的一个新领域。如何能测得病人活体下的血栓年龄,并探寻其随动脉瘤生长而老化的过程是一个重要的研究目标。这需要收集更多基于不同病人血栓样本的病理学微观结构分析数据,并建立统计学模型来评估血栓的相对年龄。一旦实现上述的目标,基于病人个体的 AAA 破裂风险评估将更加准确,更好地服务于临床诊断和治疗。

参考文献:

- [1] POWELL JT, BROWN LC. The natural history of abdominal aortic aneurysms and their risk of rupture [J]. *Adv Surg*, 2001, 35: 173-185.
- [2] FLEMING C, WHITLOCK EP, BEIL TL, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: A best-evidence systematic

- review for the U. S. Preventive Services Task Force [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(3): 203-211.
- [3] STENBAEK J, KALIN B, SWEDENBORG J. Growth of thrombus may be a better predictor of rupture than diameter in patients with abdominal aortic aneurysms [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2000, 20(5): 466-499.
- [4] LI Z, KLEINSTREUER C. A new wall stress equation for aneurysm-rupture prediction [J]. *Ann Biomed Eng*, 2003, 33(2): 209-213.
- [5] WANG DHJ, MAKAROUN MS, WEBSTER MW, *et al.* Effect of intraluminal thrombus on wall stress in patient-specific models of abdominal aortic aneurysm [J]. *J Vasc Surg*, 2002, 36(3): 598-604.
- [6] DOYLE BJ, CALLANAN A, BURKE PE, *et al.* Vessel asymmetry as an additional diagnostic tool in the assessment of abdominal aortic aneurysms [J]. *J Vasc Surg*, 2009, 49(2): 443-454.
- [7] MALKAWI AH, HINCHLIFFE RJ, XU Y, *et al.* Patient-specific biomechanical profiling in abdominal aortic aneurysm development and rupture [J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52(2): 480-488.
- [8] RAGHAVAN ML, VORP DA, FEDERLE MP, *et al.* Wall stress distribution on three-dimensionally reconstructed models of human abdominal aortic aneurysm [J]. *J Vasc Surg*, 2000, 31(4): 760-769.
- [9] FILLINGER MF, RAGHAVAN ML, MARRA SP, *et al.* *In vivo* analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk [J]. *J Vasc Surg*, 2002, 36(3): 589-597.
- [10] DI MARTINO ES, BOHRA A, VANDE GEEST JP, *et al.* Biomechanical properties of ruptured versus electively repaired abdominal aortic aneurysm wall tissue [J]. *J Vasc Surg*, 2006, 43(3): 570-576.
- [11] RAGHAVAN ML, KRATZBERG J, MAGALHAES CASTRO DE TOLOSA E, *et al.* Regional distribution of wall thickness and failure properties of human abdominal aortic aneurysm [J]. *J Biomech*, 2006, 39(16): 3010-3016
- [12] HARTER LP, GROSS BH, CALLEN RAW, *et al.* Ultrasonic evaluation of abdominal aortic thrombus [J]. *J Ultrasound Med*, 1982, 1(18): 315-318.
- [13] INZOLI F, BOSCHETTI F, ZAPPA M, *et al.* Biomechanical factors in abdominal aortic aneurysm rupture [J]. *Eur J Vasc Surg*, 1993, 7(6): 667-674.
- [14] MOWER WR, QUINONES WJ, GAMBHIR SS. Effect of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysm wall stress [J]. *J Vasc Surg*, 1997, 26(4): 602-608.
- [15] DA SILVA ES, RODRIGUES AJ, MAGALHAES CASTRO DE TOLOSA E, *et al.* Morphology and diameter of infrarenal aortic aneurysms: A prospective autopsy study [J]. *Cardiovasc Surg*, 2000, 8(7): 526-532.
- [16] KAZI M, THYBERG J, RELIGA P, *et al.* Influence of intraluminal thrombus on structural and cellular composition of abdominal aortic aneurysm wall [J]. *J Vasc Surg*, 2003, 38(6): 1283-1292.
- [17] ADOLPH R, VORP DA, STEED DL, *et al.* Cellular content and permeability of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm [J]. *J Vasc Surg*, 1997, 25(5): 916-926.
- [18] VORP DA, LEE PC, WANG DH, *et al.* Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening [J]. *J Vasc Surg*, 2001, 34(2): 291-299.
- [19] SCHURINK GWH, VAN BAALEN JM, VISSER MJT, *et al.* Thrombus within an aortic aneurysm does not reduce pressure on the aneurysmal wall [J]. *J Vasc Surg*, 2000, 31(3): 501-506.
- [20] VAN DAM, EA, DAMS SD, *et al.* Non-linear viscoelastic behavior of abdominal aortic aneurysm thrombus [J]. *Bio-mech Model Mechanobiol*, 2008, 7(2): 127-137.
- [21] WANG DHJ, MAKAROUN MS, WEBSTER MW, *et al.* Mechanical properties and microstructure of intraluminal thrombus from abdominal aortic aneurysm [J]. *J Biomech Eng*, 2001, 123(6): 536-539.
- [22] GASSER TC, GORGULU G, FOLKESSON M, *et al.* Failure properties of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm under static and pulsating mechanical loads [J]. *J Vasc Surg*, 2008, 48(1): 179-188.
- [23] VANDE GEEST JP, SACKS MS, VORP DA. A planar biaxial constitutive relation for the luminal layer of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysms [J]. *J Biomech*, 2006, 39(13): 2347-2354.
- [24] TONG JH, COHNERT T, REGITNIG P, *et al.* Effects of age on the elastic properties of the intraluminal thrombus and the thrombus-covered wall in abdominal aortic aneurysms: Biaxial extension behavior and material modelling [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011, 42(2): 207-219.
- [25] ASHTON JH, VANDE GEEST JP, SIMON BR, *et al.* Compressive mechanical properties of the intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysms and fibrin-based thrombus mimics [J]. *J Biomech*, 2009, 42(3): 197-201.
- [26] SPEELMAN L, SCHURINK GW, BOSBOOM EM, *et al.* The mechanical role of thrombus on the growth rate of an abdominal aortic aneurysm [J]. *J Vasc Surg*, 2010, 51(1): 19-26.
- [27] VANDE GEEST JP, SACKS MS, VORP DA. Age dependency of the biaxial biomechanical behavior of human abdominal aorta [J]. *J Biomech Eng*, 2004, 126(6): 815-822.
- [28] VANDE GEEST JP, SACKS MS, VORP DA. The effects

- of aneurysm on the biaxial mechanical behavior of human abdominal aorta [J]. *J Biomech*, 2006, 39(7): 1324-1334.
- [29] DOBRIN PB. Pathophysiology and pathogenesis of aortic aneurysms. Current concepts [J]. *Surg Clin North Am*, 1989, 69(4): 687-703.
- [30] GEORGAKARAKOS E, IOANNOU CV, VOLANIS S, *et al.* The influence of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysm wall stress [J]. *Int Angiol*, 2009, 28(4): 325-333.
- [31] RISSLAND P, ALEMU Y, EINAV S, *et al.* Abdominal aortic aneurysm risk of rupture: Patient-specific FSI simulations using anisotropic model [J]. *J Biomech Eng*, 2009, 131(3): 031001.
- [32] XENOS M, RAMBHIA SH, ALEMU Y, *et al.* Patient-based abdominal aortic aneurysm rupture risk prediction with fluid structure interaction modeling [J]. *Ann Biomed Eng*, 2010, 38(11): 3323-3337.
- [33] AYYALASOMAYAJULA A, VANDE GEEST JP, SIMON BR. Porohyperelastic finite element modeling of abdominal aortic aneurysms [J]. *J Biomech Eng*, 2010, 132(10): 104502.
- [34] SPEELMAN L, BOHRA A, BOSBOOM EM, *et al.* Effects of wall calcifications in patientspecific wall stress analyses of abdominal aortic aneurysms [J]. *J Biomech Eng*, 2007, 129(1): 105-109.
- [35] MAIER A, GEE MW, REEPS C, *et al.* Impact of calcifications on patientspecific wall stress analysis of abdominal aortic aneurysms [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2010, 9(5): 511-521.
- [36] VANDE GEEST JP, WANG DHJ, WISNIEWSKI SR, *et al.* Towards a noninvasive method for determination of patient-specific wall strength distribution in abdominal aortic aneurysms [J]. *Ann Biomed Eng*, 2006, 34(7): 1098-1106.
- [37] DOYLE BJ, CORBETT TJ, CALLANAN A, *et al.* An experimental and numerical comparison of the rupture locations of an abdominal aortic aneurysm [J]. *J Endovas Ther*, 2009, 16(3): 322-335.
- [38] DOYLE BJ, CLOONAN AJ, WALSH MT, *et al.* Identification of rupture locations in patient-specific abdominal aortic aneurysms using experimental and computational techniques [J]. *J Biomech*, 2010, 43(7): 1408-1416.
- [39] DARLING RC. Ruptured arteriosclerotic abdominal aortic aneurysms. A pathologic and clinical study [J]. *Am J Surg*, 1970, 119(4): 397-401.
- [40] GOLLEDGE J, ABROKWAH J, SHENOY KN, *et al.* Morphology of ruptured abdominal aortic aneurysms [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1999, 18(2): 96-104.
- [41] IRNIGER W. Histologische Altersbestimmung von Thrombosen und Embolien [J]. *Virchows Arch Path Anat*, 1963, 336(3): 220-237.
- [42] FINESCHI V, TURILLAZZI E, NERI M, *et al.* Histological age determination of venous thrombosis: A neglected forensic task in fatal pulmonary thrombo-embolism [J]. *Forensic Sci Int*, 2009, 186(1-3): 22-28.
- [43] SWEDENBORG J, ERIKSSON P. The intraluminal thrombus as a source of proteolytic activity [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1085(1): 133-138.