

颅内动脉瘤发展过程中血流动力学与炎症的作用机制

高超

复旦大学附属华山医院神经外科, 上海
Email: gc_huashanneuro@sina.com

收稿日期: 2021年1月7日; 录用日期: 2021年1月29日; 发布日期: 2021年2月9日

摘要

血流动力学及血管病炎性反应是促进动脉瘤发展的重要因素。壁切应力驱动的内皮细胞炎症损伤是动脉瘤形成的始发病理变化。其次是基质金属蛋白酶破坏血管外基质, 导致动脉瘤的形成和破裂。本文将探讨血流动力学造成的应激反应、血管病的炎性反应所导致的血管重塑与动脉瘤发展破裂的关系, 有助于制定预测动脉瘤破裂风险的新策略。

关键词

颅内动脉瘤, 破裂, 血流动力学, 炎症

Mechanism of Hemodynamics and Inflammation during Intracranial Aneurysm Development

Chao Gao

Department of Neurosurgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai
Email: gc_huashanneuro@sina.com

Received: Jan. 7th, 2021; accepted: Jan. 29th, 2021; published: Feb. 9th, 2021

Abstract

Hemodynamics and inflammatory response of vascular disease are important factors to promote the development of aneurysms. Wall shear stress-driven endothelial cell inflammatory injury is

the initial pathological change of aneurysm formation, which is followed by matrix metalloproteinases that can destroy the extracellular matrix, leading to aneurysm formation and rupture. This paper will explore the relationship between vascular remodeling caused by hemodynamic stress and inflammatory response of vascular disease and aneurysm development rupture, in order to formulate a new strategy to predict the risk of aneurysm rupture.

Keywords

Intracranial Aneurysm, Rupture, Hemodynamics, Inflammation

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

颅内动脉瘤(Intracranial aneurysms, IAs)是蛛网膜下腔出血最常见的原因。虽然近些年颅内动脉瘤的治疗(包括血管内介入与开放手术)都取得了长足进步,但外科干预仍然具有较高的致残率和死亡率。因此对颅内动脉瘤的破裂风险的个体化评估对于平衡治疗与观察的风险至关重要。颅内动脉瘤破裂的危险因素主要与动脉瘤的形态学(大小、形状及位置)、血流动力学(流入射流、壁面剪应力)、壁内的炎症(动脉瘤壁的炎症程度)及患者的临床因素(年龄和性别、高血压和吸烟史、女性绝经史)等相关[1] [2]。

在动脉瘤形成、发展和破裂过程中,血流动力学及血管病炎症反应都起到至关重要的作用。通常认为,炎症反应是由血流动力学改变启动,在一系列炎症因子的作用下,导致了细胞外基质破坏和血管平滑肌细胞凋亡,最终使动脉瘤壁变得薄弱,这些病理学改变继而引发了巨噬细胞的聚集,浸润的巨噬细胞继而释放更多的炎症因子破坏血管壁。充分掌握其致病机制并采用无创方法评估动脉瘤壁的炎症状态,可以更好地指导 IAs 的临床处理[1] [3] [4]。

2. 炎症和动脉壁重塑

中枢神经系统是一个免疫活性环境,免疫系统的各种成分在多种复杂的途径中相互作用于神经和血管组织。血流动力学因素的改变触发炎症细胞浸润到动脉壁,合成炎症细胞因子、粘附分子、免疫球蛋白和活性氧(ROS)。这一过程导致补体系统激活,炎症细胞诱导基质降解蛋白酶的上调,同时激活 B 细胞核因子 κ -轻链增强子(NF- κ B)的上调。上述病理过程又触发了血管内皮细胞(Endothelial cells, ECs)和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)的促炎/基质重塑表型,动脉壁保护机制被激活。动脉壁保护机制基于诱导肌内膜增生,目的是消除动脉壁缺陷,增加一氧化氮(NO)的合成。某些情况下,动脉壁降解机制的失衡促进了动脉壁生物力学特性的改变和 IAs 的形成与破裂[3] [5]。

(1) 巨噬细胞

单核细胞最初在骨髓中产生后进入血液循环,并在血流动力学损伤部位浸润内皮,并分化为巨噬细胞。巨噬细胞是第一个对损伤作出反应的细胞类型,并调节后期的免疫反应。研究证据表明,巨噬细胞可能被炎症信号极化成 2 个亚组: M1 是促炎细胞, M2 参与炎症的解决和组织修复[6] [7]。

M1 细胞通过直接 + 间接相结合的方式对动脉壁发挥作用。直接方式是通过蛋白酶的分泌,间接方式是介导细胞因子释放,如单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、基质细胞衍生因子 1 α (SDF-1 α)、白细胞介素 1b (IL-1b)、IL-6,4 和粘附分子。通过合成一个锌依赖和钙依赖的内肽酶家族,

M1 细胞直接促进血管外基质(vascular extracellular matrix, ECM)的降解。

相反, M2 亚组似乎可通过产生 IL-10、转化生长因子 β (TGF- β)和 IL-1b 受体拮抗剂对 IAs 的发育和破裂有保护作用。利用动脉粥样硬化斑块的体外模型, 已经证明 M2 细胞具有内皮愈合特性[6] [8]。

(2) 中性粒细胞

迁移到动脉损伤部位的另外一种重要炎症细胞是中性粒细胞。中性粒细胞衍生的细胞因子阵列与巨噬细胞相似, 包括 TNF- α 和 CXC-趋化因子, 如 IL-1。CXC-趋化因子参与各种炎症细胞活动, 如 ECs 和 VSMCs 的细胞增殖、分化和凋亡。在颅内动脉瘤的动物模型中, IL-1 的上调降低了动脉瘤壁在转录和转录后水平上的胶原生物合成, 并促进了动脉瘤的形成和进展。此外, 中性粒细胞分泌巨噬细胞炎症蛋白, 这是一种趋化细胞因子, 可放大细胞因子介导的炎症细胞的募集、迁移、激活和分化。还合成髓过氧化物酶(MPO), 在炎症介导氧化细胞应激所致生产活性氧。此外, 脂质蛋白的氯化化和基质蛋白的亚硝基化被认为是导致动脉壁损伤和破裂的原因[2] [5] [9]。

(3) 淋巴细胞

有证据表明, 在动脉瘤形成和破裂的早期, 动脉瘤壁中有相当程度的淋巴细胞浸润[9]。然而它们的存在是否反映了对组织损伤的反应, 还是淋巴细胞在动脉瘤发病机制中的特定作用, 仍是一个有争论的话题。特别是与细胞免疫相关的 TH1 细胞似乎通过产生促炎细胞因子参与动脉瘤的形成, 如 TNF- α 、干扰素 γ 和 IL-6。通过合成 TGF- β , TH1 细胞活性通常被调节性 T 细胞拮抗, 其作用已在人动脉瘤中被研究。基于 IgG 和 IgM 的沉积和氧化脂质特异性抗体的发现, B 淋巴细胞和体液免疫参与了动脉瘤的发病机制, 尽管它们的特异性作用有待进一步确定[10]。

(4) 补体系统

补体系统在 IAs 发病机制中的作用尚未充分解释。一项比较破裂和非破裂动脉瘤样本的研究发现, 破裂动脉瘤的患者中补体膜攻击复合物表达更为活跃。此外, 终末通路补体激活与动脉瘤壁变性和炎症细胞浸润显著相关[11] [12]。

(5) 血管平滑肌细胞

血管平滑肌细胞(VSMCs)在颅内动脉瘤形成和破裂过程中起着至关重要的作用。它们大多存在于内层, 合成 ECM, 维护动脉壁的结构完整性。内皮损伤发生后, VSMCs 首先迁移到内膜层, 增殖并诱导肌内膜增生。随后, VSMCs 逐步失去了表达收缩基因的能力, 发生去分化从而获得表达可能影响血管壁刚性或弹性的基因的能力, 并上调促炎基因。表型调整后的 VSMC 不再是形成致密连接的纺锤形, 而是成相互分离的蜘蛛样细胞, 失去收缩和增殖的能力。VSMC 表型调节是由 TNF- α/β 和成纤维细胞生长因子所诱导, 变性后的 VSMC 凋亡丢失造成该层变薄, 最终导致动脉瘤形成和破裂[5] [9] [11] [13]。

(6) 肥大细胞

肥大细胞在过敏反应中起作用, 主要通过细胞因子的释放、表达和基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs)的激活, 导致颅内动脉瘤的形成和破裂[14]。

3. 血流动力学诱导血管壁损伤并促发炎症反应和血管病重塑

颅内动脉瘤多见于血管分叉部、结合部或者是血管角度呈锐角的位置, 其机制是上述部位血流动力学的不稳定导致动脉壁损伤, 引发血管壁炎症并导致内皮功能障碍和动脉壁重塑。计算流体力学结合免疫组织学对动脉瘤壁的研究表明, 血流动力学条件与颅内动脉壁炎症变化之间存在相关性, 导致动脉瘤形成和破裂[1] [2] [10] [15]。

研究显示, 壁面切应力(wall shear stress, WSS)、壁面切应力梯度(wall shear stress gradient, WSSG)、切应力震荡指数(oscillatory headshrinker, OSI)、血管壁压力、血流速度、血流冲击力等各种血流动力学因

素, 在动脉瘤的形成、生长和破裂过程中起着重要的作用[15]。

WSS 是血液流动时血流对血管壁的切向作用。血管壁局部 WSS 的改变会触发内皮细胞功能变化和血管重塑, 以适应局部血流动力学的变化。这被认为是 IA 发生的早期血流动力学机制之一。研究发现动脉瘤内的 WSS 较为复杂, 同时存在高 WSS 区与低 WSS 区。高 WSS 和低 WSS 是否参与 IA 的发展和破裂仍是一个争论的问题。Hassan 等学者认为, 高 WSS 会导致血管内皮细胞释放一氧化氮增加, 并导致血管壁退行性变, IAs 发生和发展的主要因素。低 WSS 经常与促炎细胞因子及其受体的上调有关, 如 IL-1 α 、IL-1 受体、IL-6 和 MCP, 似乎与 IAs 破裂有关[3] [5] [11] [12] [16]。

在生理条件下, WSS 促进内皮细胞 NF- κ B 的上调和内皮 NO 合成酶(eNOS)的立即激活。NF- κ B 亦可触发 eNOS 的表达并维持其稳定性, 从而导致 NO 合成增加。NO 通过直接作用保护动脉壁, 以及对 NF- κ B 激活的负反馈起间接作用。当导致 NO 合成增加的事件链普遍存在时, WSS 维持动脉壁保护。NO 介导的直接和/或间接动脉壁保护的失效将导致平衡向炎症方向转移。当动脉壁内的变性不能愈合, 包括内皮和平滑肌细胞的丢失, ECM 的降解不能愈合时, 组织发生慢性重塑, 动脉壁的生物力学特性发生, 从而促进动脉瘤的形成和破裂[6] [8] [10] [17]。

4. 炎症生物标志物和破裂风险估计

大量证据表明炎症参与颅内动脉瘤的发展和破裂, 术前无创评估动脉瘤壁的炎症状态可为指导未破裂动脉瘤的管理提供有用信息。目前的研究方向主要集中在三个方面: 高级神经成像、循环炎症标志物和基因分析表达[4] [8] [18]。

近年来纳米氧化铁(ferumoxytol)磁共振逐步用于评估血管壁的炎性状态。纳米氧化铁是一种超小型超顺磁性氧化铁颗粒, 可被巨噬细胞特异性清除, 可利用其分布密度显示局部炎症反应程度。在 MR 成像 T2 加权梯度回波序列上, 纳米氧化铁显示为低信号, T1 加权自旋回波序列上是高信号。经血管内注射后 24 小时内开始清除, 72 小时内仍可被检测到。纳米氧化铁注射后早期(24 小时内)行头部 MRI 检查发现, 在具有高巨噬细胞活性以及炎症因子高表达的动脉瘤壁中其聚集明显更高, 且与动脉瘤的位置和体积无关。临床中发现动脉瘤壁纳米氧化铁高摄取的病例行保守治疗, 6 个月内发生动脉瘤破裂出血, 从而支持了早期纳米氧化铁高摄取提示不稳定性动脉瘤壁的假设, 并且炎症是破裂的原因, 而不是破裂的后果[19] [20]。David Hasan 等人基于动脉瘤壁炎症反应的病理学基础, 研究发现纳米氧化铁的早期(24 h)摄取反映了动脉瘤的不稳定状态, 相对于无摄取或晚期摄取纳米氧化铁(72 h)的动脉瘤, 早期摄取的影像图像及组织学结果可以用来评估动脉瘤的破裂风险。作者认为如果将来能够通过大样本研究进行验证, 该技术可能会帮助临床医生筛选出高危的动脉瘤, 尤其是对于老年患者(>70 岁)和微小动脉瘤患者[21]。

动脉瘤壁的通透性增加也可作为动脉瘤不稳定性的影像学标志。炎症介导的血管壁损伤和与重塑可能会导致造影剂外渗增加。动态增强磁共振成像可以量化动脉瘤壁通透性, 从而间接测量壁完整性和动脉瘤破裂的风险[5]。

循环中炎症生物标志物的研究也是评估颅内动脉瘤破裂风险的潜在方法。研究的重点是脑脊液和血液水平测定已知的炎症介质, 如细胞因子, 炎症细胞, 补体成分, 粘附分子和酶。在破裂动脉瘤患者中发现血清 MCP-1、ICAM-1、VCAM-1、TNF- α 、补体 C3c 和 C9、免疫球蛋白(IgG、IgM)、单核细胞(CD68 细胞)、T 淋巴细胞(CD3)、E-选择素水平都有一定程度地升高, M1/M2 巨噬细胞比率升高。此外, 与未破裂动脉瘤相比, 其他炎症标志物 INF- α 、肥大细胞上调、MPO 和组织纤溶酶原激活物, 在破裂动脉瘤壁中选择性地高表达, 故而亦可作为预测动脉瘤破裂风险的血清标志物[7] [22] [23]。

基因表达谱的筛选也被视为区别破裂与未破裂动脉瘤的一种方式。Nakaoka H 等人通过研究破裂动脉瘤和未破裂动脉瘤的基因表达阵列, 发现编码巨噬细胞介导的炎症分子的基因表达有显著性差异。特

别是参与血管重塑、炎症和动脉粥样硬化的基因,如 S100 钙粒蛋白基因(S100A8、S100A9 和 S100A12)、和 MPO 等明显上调,而 KLF 和 CDKN2 (分别为抗炎调节剂和细胞增殖抑制剂)因子和细胞骨架蛋白基因的表达被下调[24] [25]。据此可推测,其中一些已鉴定的基因可能有助于识别有破裂风险的颅内动脉瘤。

5. 结论

动脉瘤的形成始于血液动力学触发的内皮炎症功能障碍,这是动脉瘤发展和破裂的原因,而不是后果。炎症反应的靶点是 ECs、ECM 和 VSMC。内皮损伤, VSMC 表型调节与促炎/基质重塑特性的获得,以及随后发生细胞凋亡导致动脉壁减弱和动脉瘤形成/破裂。本综述中讨论了血流动力学、炎症、血管重塑与颅内动脉瘤发育和破裂之间的联系。可能为预测动脉瘤破裂的个体风险提供新的策略,并有助于治疗决策过程。当然即使有大量的数据支持动脉壁炎症在 IAS 的发展和破裂中的中心作用,关于临床应用的共识数据仍然缺乏,还需要进一步的实践与探索。

基金项目

上海市卫生健康委员会政策研究课题(2019HP53)。

参考文献

- [1] Broderick, J.P., Brott, T.G., Duldner, J.E., Tomsick, T. and Leach, A. (1994) Initial and Recurrent Bleeding Are the Major Causes of Death Following Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, **25**, 1342-1347. <https://doi.org/10.1161/01.STR.25.7.1342>
- [2] Bederson, J.B., Connolly, E.S., Batjer, H.H., Dacey, R.G., Dion, J., Diringer, M.N., *et al.* (2009) Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, **40**, 994-1025. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.191395>
- [3] Labeyrie, P.-E., Goulay, R., Martinez de Lizarrondo, S., Hebert, M., Gauberti, M., Maubert, E., *et al.* (2017) Vascular Tissue-Type Plasminogen Activator Promotes Intracranial Aneurysm Formation. *Stroke*, **48**, 2574-2582. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017305>
- [4] Greving, J.P., Wermer, M.J.H., Brown, R.D., Morita, A., Juvela, S., Yonekura, M., *et al.* (2014) Development of the Phases Score for Prediction of Risk of Rupture of Intracranial Aneurysms: A Pooled Analysis of Six Prospective Cohort Studies. *The Lancet Neurology*, **13**, 59-66. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70263-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70263-1)
- [5] Burzynski, L.C., Humphry, M., Bennett, M.R. and Clarke, M.C.H. (2015) Interleukin-1a Activity in Necrotic Endothelial Cells Is Controlled by Caspase-1 Cleavage of Interleukin-1 Receptor-2. *Journal of Biological Chemistry*, **290**, 25188-25196. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.667915>
- [6] Kadasi, L.M., Dent, W.C. and Malek, A.M. (2013) Colocalization of Thin-Walled Dome Regions with Low Hemodynamic Wall Shear Stress in Unruptured Cerebral Aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, **119**, 172-179. <https://doi.org/10.3171/2013.2.JNS12968>
- [7] Vakil, P., Ansari, S.A., Cantrell, C., Eddleman, C.S., Dehkordi, F.H., Vranic, J., *et al.* (2015) Quantifying Intracranial Aneurysm Wall Permeability for Risk Assessment Using Dynamic Contrast-Enhanced MRI: A Pilot Study. *American Journal of Neuroradiology*, **36**, 953-959. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4225>
- [8] Roessler, K., Cejna, M. and Zachenhofer, I. (2011) Aneurysmal Subarachnoidal Haemorrhage: Incidence and Location of Small Ruptured Cerebral Aneurysms: A Retrospective Population-Based Study. *Wiener Klinische Wochenschrift*, **123**, 444-449. <https://doi.org/10.1007/s00508-011-1598-z>
- [9] Gounis, M.J., Vedantham, S., Weaver, J.P., Puri, A.S., Brooks, C.S., Wakhloo, A.K., *et al.* (2014) Myeloperoxidase in Human Intracranial Aneurysms: Preliminary Evidence. *Stroke*, **45**, 1474-1477. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004956>
- [10] Aoki, T., Fukuda, M., Nishimura, M., Nozaki, K. and Narumiya, S. (2014) Critical Role of TNF-Alpha-TNFR1 Signaling in Intracranial Aneurysm Formation. *Acta Neuropathologica Communications*, **2**, 34. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-34>
- [11] Jamous, M.A., Nagahiro, S., Kitazato, K.T., Tamura, T., Aziz, H.A., Shono, M., *et al.* (2007) Endothelial Injury and Inflammatory Response Induced by Hemodynamic Changes Preceding Intracranial Aneurysm Formation: Experimental Study in Rats. *Journal of Neurosurgery*, **107**, 405-411. <https://doi.org/10.3171/JNS-07/08/0405>

- [12] Chalouhi, N., Ali, M.S., Jabbour, P.M., Tjoumakaris, S.I., Gonzalez, L.F., Rosenwasser, R.H., *et al.* (2012) Biology of Intracranial Aneurysms: Role of Inflammation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **32**, 1659-1676. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.84>
- [13] Starke, R.M., Chalouhi, N., Jabbour, P.M., Tjoumakaris, S.I., Gonzalez, L.F., Rosenwasser, R.H., *et al.* (2014) Critical Role of INF- α in Cerebral Aneurysm Formation and Progression to Rupture. *Journal of Neuroinflammation*, **11**, 77. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-77>
- [14] Ishibashi, R., Aoki, T., Nishimura, M., *et al.* (2010) Contribution of Mast Cells to Cerebral Aneurysm Formation. *Current Neurovascular Research*, **7**, 113-124. <https://doi.org/10.2174/156720210791184916>
- [15] Xiang, J., Natarajan, S.K., Tremmel, M., Ma, D., Mocco, J., Hopkins, L.N., *et al.* (2011) Hemodynamic-Morphologic Discriminants for Intracranial Aneurysm Rupture. *Stroke*, **42**, 144-152. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592923>
- [16] Zhou, H., Yan, H., Cannon, J.L., Springer, L.E., Green, J.M. and Pham, C.T.N. (2013) CD43-Mediated IFN-g Production by CD8 T Cells Promotes Abdominal Aortic Aneurysm in Mice. *Journal of Immunology*, **190**, 5078-5085. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203228>
- [17] Johnston, W.F., Salmon, M., Su, G., Lu, G., Stone, M.L., Zhao, Y., *et al.* (2013) Genetic and Pharmacologic Disruption of Interleukin-1b Signaling Inhibits Experimental Aortic Aneurysm Formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **33**, 294-304. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300432>
- [18] Chalouhi, N., Points, L., Pierce, G.L., Ballas, Z., Jabbour, P. and Hasan, D. (2013) Localized Increase of Chemokines in the Lumen of Human Cerebral Aneurysms. *Stroke*, **44**, 2594-2597. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002361>
- [19] Meng, H., Tutino, V.M., Xiang, J. and Siddiqui, A. (2014) High WSS or Low WSS? Complex Interactions of Hemodynamics with Intracranial Aneurysm Initiation, Growth, and Rupture: Toward a Unifying Hypothesis. *American Journal of Neuroradiology*, **35**, 1254-1262. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3558>
- [20] Frosen, J., Piippo, A., Paetau, A., Kangasniemi, M., Niemela, M., Hernesniemi, J., *et al.* (2004) Remodeling of Saccular Cerebral Artery Aneurysm Wall Is Associated with Rupture: Histological Analysis of 24 Unruptured and 42 Ruptured Cases. *Stroke*, **35**, 2287-2293. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000140636.30204.da>
- [21] Hasan, D., Chalouhi, N., Jabbour, P., Dumont, A.S., Kung, D.K., Magnotta, V.A., *et al.* (2012) Early Change in Ferumoxytol-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Signal Suggests Unstable Human Cerebral Aneurysm: A Pilot Study. *Stroke*, **43**, 3258-3265. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.673400>
- [22] Kono, K., Fujimoto, T., Shintani, A. and Terada, T. (2012) Hemodynamic Characteristics at the Rupture Site of Cerebral Aneurysms: A Case Study. *Neurosurgery*, **71**, E1202-E1208. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31826f7ede>
- [23] Zhang, H.-F., Zhao, M.-G., Liang, G.-B., Song, Z.-Q. and Li, Z.-Q. (2013) Expression of Pro-Inflammatory Cytokines and the Risk of Intracranial Aneurysm. *Inflammation*, **36**, 1195-1200. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9655-6>
- [24] Nakaoka, H., Tajima, A., Yoneyama, T., Hosomichi, K., Kasuya, H., Mizutani, T., *et al.* (2014) Gene Expression Profiling Reveals Distinct Molecular Signatures Associated with the Rupture of Intracranial Aneurysm. *Stroke*, **45**, 2239-2245. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005851>
- [25] Bourcier, R., Chatel, S., Bourcereau, E., Jouan, S., Marec, H.L., Daumas-Duport, B., *et al.* (2017) Understanding the Pathophysiology of Intracranial Aneurysm: The ICAN Project. *Neurosurgery*, **80**, 621-626. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyw135>