文章编号:1000-5404(2009)20-1981-05

论著

一种可控的切应力及LDL浓度极化动物模型的建立及对动脉粥样硬化的影响

刘 华[1], 王贵学[1],叶林奇[1],李培培[1],向成平[1],何 静[2],赵 禾[2] ([1]重庆大学生物工程学院, [2]重庆大学医院,重庆 400044)

摘 要: 目的 建立一种可调控的兔颈动脉切应力及低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)浓度极化动物模型,初步观察二者对动脉粥样硬化(artherosclerosis, AS)形成的影响。**方法** 兔左颈总动脉施以3个狭窄度(30%、40%、50%)的硅胶管环扎手术,以右颈总动脉为假手术对照;饲喂含4种不同胆固醇浓度(0%、0.5%、1%、1.5%)饲料;彩色超声检测双侧颈总动脉血流动力学参数,计算切应力值,血管标本行病理及扫描电镜观察。**结果** 同一狭窄度,左颈总动脉切应力随饲喂饲料所含胆固醇浓度的增加而增加;同一胆固醇浓度,左颈总动脉切应力以40%狭窄度组最低;同一样本,左颈总动脉切应力高于右颈总动脉($P<0.05$)。病理切片及扫描电镜检测显示各组动物左颈总动脉均出现不同程度的AS病变,以40%狭窄度组病变更为显著。**结论** 成功建立了可调控的兔颈总动脉切应力及LDL浓度极化模型,低切应力及LDL浓度极化促进AS的形成和发展。

关键词: 动脉粥样硬化;切应力;低密度脂蛋白;浓度极化;动物模型
中图法分类号: R-332;R543.5;R589.2 **文献标识码**: A

Establishment of controllable wall shear stress and LDL concentration polarization model in rabbits and their effect on atherosclerosis

LIU Hua[1], WANG Gui-xue[1], YE Lin-qi[1], LI Pei-pei[1], XIANG Cheng-ping[1], HE Jing[2], ZHAO He[2] ([1]Bioengineering College of Chongqing University, [2]Hospital of Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract: Objective To establish a controllable wall shear stress (WSS) and low density lipoprotein (LDL) concentration polarization animal model to investigate the effects of these 2 factors on the formation of artherosclerosis (AS) *in vivo*. **Methods** The left common carotid arteries (LCCA) of rabbits were ligated by a gel-silica pipe loop ligature with 3 different stenosis degree (30%, 40% or 50%) to generate different blood flow environment on local blood vessel, while the right common carotid artery (RCCA) was performed as a sham operation control. After operation the animals were fed with 4 kinds of forages with different cholesterol concentration (0%, 0.5%, 1% or 1.5%) to form different level of LDL concentration polarization. Hemodynamics parameters of bilateral common carotid artery (CCA) were measured by color Doppler flow imaging at 8 weeks postoperatively, then the animals were killed to get bilateral CCA examples for pathological observation and scanning electron microscopy (SEM). **Results** In the case with same stenosis degree, WSS of LCCA was increased with the augmentation of cholesterol concentration. In the case of same cholesterol concentration, WSS of LCCA in 40% stenosis degree group was the lowest. In the case of same sample, WSS of LCCA was higher than RCCA ($P<0.05$). The observation of pathological section and SEM indicated there were atherosclerotic lesions in different extent in LCCA of all groups, but the lesions of 40% stenosis degree were most significant. **Conclusion** A controllable WSS and LDL concentration polarization model of CCA in rabbit is

基金项目:教育部科学技术研究重点项目(104158);重庆大学2007年国家大学生创新性实验项目(CQUCX-G-2007-03)
Supported by the Key Project of Sci & Tech Research Chinese Ministry of Education (104158) and the National University Students Innovative Pilot Project of Chongqing University (CQUCX-G-2007-03).

作者简介:刘 华,女,河南省禹州人,硕士研究生,主治医师,主要从事动脉粥样硬化发病机制方面的研究。E-mail: Lh8680@163.com
通信作者:王贵学,电话:(023)65112675,E-mail: wanggx@cqu.edu.cn

收稿日期:2009-02-27;**修回日期**:2009-03-12

established successfully, and low WSS and LDC concentration polarization contribute to the formation and development of AS.

Key words: artherosclerosis; wall shear stress; low density lipoprotein; concentration polarization

动脉粥样硬化(artherosclerosis,AS)病变具有高度的局灶性,即 AS 好发于动脉的弯曲、分叉及狭窄部位。目前 AS 的发病机制有众多学说,如炎症学说、脂质浸润学说、损伤反应学说等,但遗憾的是这些学说均不能很好地解释 AS 发生的高度局灶性。

Deng 等[1-4]在数值模拟和离体检测血管内壁表面低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)浓度分布以及总结前人研究的基础上,提出了 AS 血流动力学成因的理论假说能较好的解释 AS 的局灶性。他们认为:由于血管壁具有渗透性,致动脉硬化性脂质,如 LDL 等在血管内壁表面的浓度会高于本体流中的浓度,产生工程上熟知的浓度极化现象。在整个人体动脉血管树中,即使有害脂质的本体浓度均一,该类脂质在血管内壁表面上的浓度并不一定是均一的,它将会受到局部血流流场的影响,在血流滞止区、涡漩缓流区、以及低剪切力流动区,致 AS 性脂质的壁面浓度会远高于动脉树中的血流层流高速区;高浓度的 LDL 将损害内皮细胞的功能,进一步影响平滑肌细胞和单核细胞的生物学行为,从而引发和促进 AS 的发生和发展。致 AS 性脂质的壁面浓度的局部差异是引发动脉粥样硬化局灶性的一个很重要的因素,它对此病变的影响也许甚于或至少等于壁面切应力。近年来他们通过大量的研究工作[5-8]证实了在动脉粥样硬化好发部位存在 LDL 浓度极化现象。

AS 的血流动力学成因理论假说的提出为认识 AS 的局灶性和发病机制提供了新的视角。国内很多位学者[3,4,9,10]对脂质浓度极化现象进行了大量研究,但至今为止研究基本上还停留在脂质浓度极化现象上,关于脂质浓度极化对 AS 形成的影响及其相关机理研究还很缺乏,研究手段大多都是采用计算机数值模拟和离体实验方法。因此,本实验基于 AS 的血流动力学成因理论假说,设计在体可调控的脂质浓度极化和可调控的切应力动物模型,通过切应力测定、病理学检测、扫描电子显微镜(scanning electron microscope,SEM)检测等手段研究切应力和 LDL 浓度极化在 AS 形成中的作用,为进一步丰富和发展 AS 的血流动力学成因理论,深入了解和认识 AS 的发病机制提供试验依据。

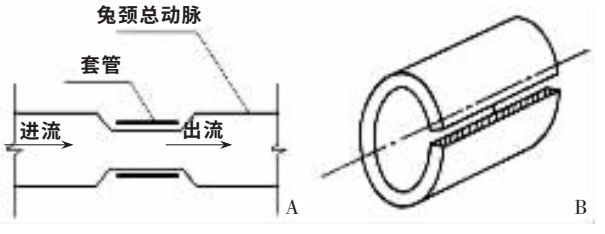
1 材料与方法

1.1 实验动物和分组

清洁级新西兰白兔 72 只,2~3 月龄,体质量 1.8~2.2 kg,雌雄不限,由重庆医科大学实验动物中心提供,许可证号 SCKX(渝)2007-0001,根据手术造成不同的血管狭窄度分为 30%、40%、50% 狭窄 3 组(每组 24 只),每组在模型建立后根据饲喂含 0%、0.5%、1%、1.5% 胆固醇饲料随机再分为 4 个亚组(每个亚组 6 只)。

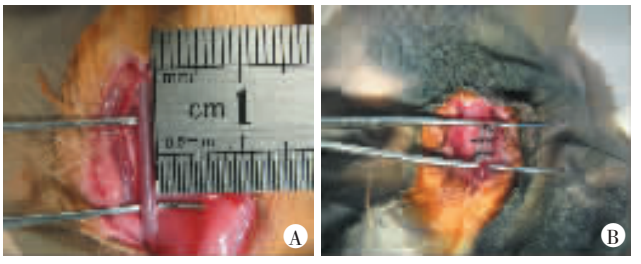
1.2 兔颈总动脉狭窄模型的建立及狭窄度的确定

3% 戊巴比妥钠溶液按 30 mg/kg 兔耳缘静脉注射麻醉至睫毛反射消失,仰卧位固定。沿颈部正中线自甲状软骨与胸骨之间作一长约 4 cm 切口,逐层钝性分离皮下组织、颈部肌群,暴露气管。找到左侧颈动脉鞘,分离出左侧颈总动脉中段长约 2 cm,将一提前灭菌过的刻度尺与分离出的血管垂直放置于同一水平面,用数码相机照相,并迅速将照片输入电脑,在 Windows 画图软件中根据照片中血管旁刻度尺上刻度与血管直径所占距离比,很快能精确测量出血管直径,从而计算出预置某一狭窄度所需的硅胶管周径,选用内径为 2 mm 纵向剖开的医用硅胶管,根据需要裁剪出符合要求的周径,长度约 8 mm,碘伏消毒 3 次,无菌生理盐水冲洗后套于左颈总动脉,4 号手术丝线三重结扎固定。同法分离出右侧颈总动脉,不套硅胶管作为假手术对照,逐层缝合切口(图 1、2)。根据术中测量的左颈总动脉直径大小分别施以 30%、40%、50% 3 个狭窄度的硅胶管环扎手术,从而形成局部血管不同的流场环境,使内皮细胞承受不同的切应力。



A:兔颈总动脉狭窄模型示意图; B:兔颈总动脉套环示意图

图 1 兔颈总动脉狭窄模型及相应套环示意图



A:左颈总动脉套环前; B:左颈总动脉硅胶管套环后

图 2 兔左颈总动脉缩窄套环术

1.3　术后饲养及饲料配制

术后给予青霉素 40 万 U/d 肌肉注射 3 ~ 5 d 预防感染。每天定量饲喂饲料 150 g,饲养 8 周。根据试验分组分别饲以 4 种饲料: 0% 胆固醇饲料(普通饲料)、0.5% 胆固醇饲料(0.5% 胆固醇 +5% 猪油 + 基础饲料)、1% 胆固醇饲料(1% 胆固醇 +5% 猪油 + 基础饲料)、1.5% 胆固醇饲料(1.5% 胆固醇 +5% 猪油 + 基础饲料)。通过饲喂含不同浓度胆固醇的饲料从而形成血流系统中不同的 LDL 浓度极化程度。胆固醇为化学纯,由广州天马精细化工厂进口分装,猪油及基础饲料由重庆医科大学动物试验中心提供。

1.4　血流动力学参数测定

采用美国 GE 公司的 LOGIQ400 彩色多普勒超声血流显像仪(color Doppler flow imaging,CDFI)测量饲喂 8 周后兔的各项血流动力学参数。先行二维彩色血流分布特征检测颈动脉,确定血管走行方向,然后测定舒张末期血管内径 Dr、收缩末期血流速度(V_{SP})、舒张末血流速度(V_{ED})、平均血流速度(Vm),阻力指数(RI)、搏动指数(PI)。左侧颈总动脉为狭窄侧,右侧作为对照。每侧血管相关参数测定 10 次,最后取平均值。

1.5　血脂及血液粘度测定

分别于手术前及术后 4、8 周兔耳缘静脉采血测血脂相关指标,采用 Sapphire 600 型全自动生化分析仪测量血清总胆固醇(CHO)、甘油三酯(TRG)、高密度脂蛋白(HDLC)、低密度脂蛋白(LDLC)。采用重庆大学维多生物工程研究所研制的 FASCO-2050A 型全自动血液流变快测仪测定术后 8 周各组动物全血粘度值,粘度的测定在采血后 4 h 内完成,以保证数据的准确性。

1.6　病理学观察

术后 8 周,3% 戊巴比妥钠麻醉动物后取出双侧颈总动脉,4% 多聚甲醛溶液浸泡固定 24 h 后,乙醇梯度脱水,1∶1无水乙醇与二甲苯混合液透明处理,浸蜡、包埋后切片机连续切片,厚度约 5 μm,摊片后脱蜡入水,HE 染色,光学显微镜下观察动脉粥样硬化斑块、动脉管腔、及动脉壁等情况。

1.7　扫描电子显微镜观察内皮细胞及斑块

术后 8 周,按照上述方法动物处死,取双侧颈总动脉 2.5% 戊二醛液固定,按照生物样品的制备要求乙醇梯度脱水,干燥,喷金等处理后,扫描电子显微镜(Hitachi S3000N,日本)下观察血管内表面的形态、管腔通畅情况、内皮细胞排列及斑块形态等指标。

1.8　统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件进行方差分析,手术侧与对照侧均数的比较,采用 t 检验。

2　结果

2.1　血脂及切应力测定结果

实验动物在手术前血脂各项指标检测为:CHO:(3.83 ± 0.26) mmol/L;TRG:(1.06 ± 0.14) mmol/L;LDLC:(2.28 ± 0.23) mmol/L;HDLC:(1.23 ± 0.11) mmol/L,饲喂高脂饲料组术后 4 周血脂各项指标显著增高,与术前相比有显著性差异($P < 0.05$):CHO:(18.45 ± 1.86) mmol/L;TRG:(3.01 ± 0.58) mmol/L;LDLC:(15.50 ± 1.36) mmol/L;HDLC:(3.32 ± 0.86) mmol/L,术后 8 周差异更为显著:CHO:(20.36 ± 1.38) mmol/L;TRG:(4.68 ± 0.74) mmol/L;LDLC:(16.69 ± 1.47) mmol/L;HDLC:(4.08 ± 0.52) mmol/L,而普通饲料组术后 4、8 周血脂各项指标与术前比较无显著性差异($P > 0.05$)。

根据公式[11] $\tau m = 4 \cdot \eta \cdot Vm / Dr$ 计算血管壁面切应力(wall shear stress,WSS),τm 为血流平均剪切力,η 为血液粘度值,采用高切($200\ s^{-1}$)值,Vm 为平均血流速度,Dr 为舒张末期血管内径。左右颈总动脉 WSS 大小如表 1 所示:①对于手术致同一狭窄度的左颈总动脉(left common carotid artery,LCCA),随饲喂胆固醇浓度的增加,血液粘度增加,切应力随之增加;②对于饲喂含同一胆固醇浓度饲料的组别而言,LCCA 血液平均流速在 40% 狭窄度组较低,切应力在该狭窄度也最低;③同一样本,LCCA 因行硅胶管缩窄手术且有内膜增厚等 AS 病变,血管内径显著变小,因而通过公式计算所得切应力较对照侧右颈总动脉(right common carotid artery,RCCA)显著高($P < 0.01$)。见表 1。

2.2　病理学观察结果

病理切片光学显微镜下观察,发现各组动物 LCCA 均有不同程度的动脉粥样硬化病变形成,局部血管壁出现大量泡沫细胞、黏液变性、脂质聚集、弹力纤维和血管壁平滑肌细胞排列紊乱、血管内膜变性坏死、血栓形成、斑块增生等病变;而对照侧 RCCA 内膜光滑完整,无斑块形成,仅有个别血管局部有灶性泡沫细胞出现。各组动物中,均以 40% 狭窄组病变尤为显著(图 3)。

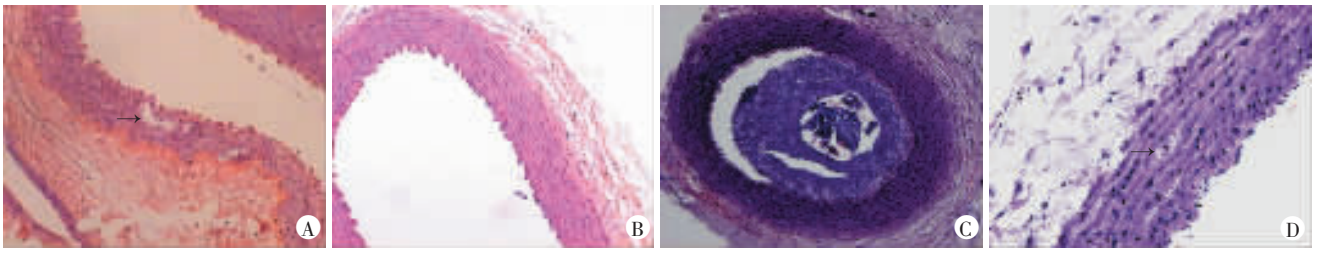
2.3　扫描电子显微镜观察结果

对各组实验动物双侧颈总动脉标本行扫描电镜检测发现,各组动物 LCCA 均出现不同程度的动脉硬化性病变,该区域出现内膜增生,斑块形成,局部内皮细胞排列紊乱、脱落、斑块表面纤维组织增生等病变,对照侧 RCCA 内皮细胞排列整齐,未见明显斑块形成。各组动物中,以 40% 狭窄组病变尤为显著(图 4)。

表 1　各组动物左右颈总动脉切应力值(dyn/cm^2)($\bar{x} \pm s$)

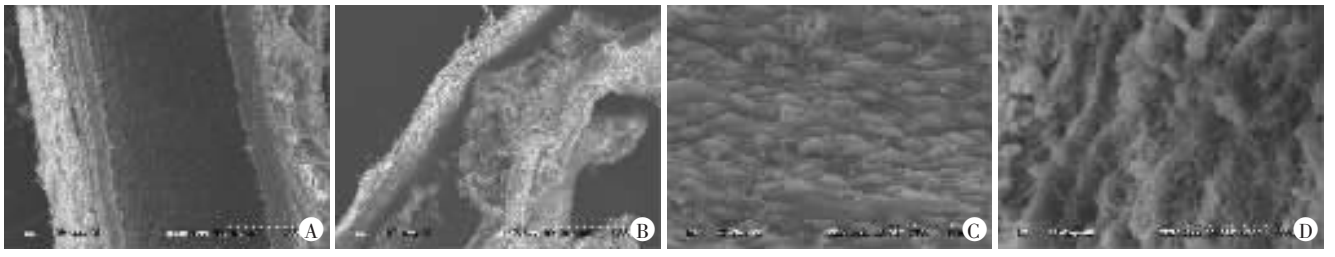
饲料含胆固醇浓度	30% 狭窄		40% 狭窄		50% 狭窄	
	LCCA	RCCA	LCCA	RCCA	LCCA	RCCA
0% 胆固醇	13.33 ± 1.32 [a]	7.76 ± 1.89	12.16 ± 1.12[a]	7.49 ± 0.78	14.14 ± 1.43[a]	7.29 ± 1.08
0.5% 胆固醇	14.82 ± 2.54[a]	8.28 ± 1.06	12.88 ± 1.47[a]	7.63 ± 1.17	15.60 ± 2.44[a]	8.25 ± 1.07
1% 胆固醇	17.47 ± 2.03[a]	10.06 ± 0.96	15.71 ± 1.26[a]	8.87 ± 1.88	19.93 ± 2.12[a]	11.06 ± 1.47
1.5% 胆固醇	20.64 ± 2.18[a]	12.02 ± 2.23	19.08 ± 2.03[a]	11.17 ± 1.82	23.47 ± 2.68[a]	13.89 ± 2.43

a: $P < 0.01$ 与同一狭窄度 RCCA 比较



A：40% 狭窄 +0.5% 胆固醇组 LCCA（HE ×100）　管腔斑块增生，↑：内膜下见脂质聚集及胆固醇结晶；B：40% 狭窄 +0.5% 胆固醇组 RCCA（HE ×100）；C：50% 狭窄 +1.5% 胆固醇组 LCCA（HE ×100）　管腔血栓形成并机化后再通；D：30% 狭窄 +1.5% 胆固醇组 RCCA（HE ×200）↑：平滑肌细胞间见散在泡沫细胞

图 3　各组动物颈动脉病理学观察



A：40% 狭窄 +1% 胆固醇组 RCCA 管腔光滑无斑块增生；B：40% 狭窄 +1% 胆固醇组 LCCA 血管腔内见显著增生斑块，管腔极度狭窄；C：30% 狭窄 +0% 胆固醇组 RCCA 内皮细胞排列整齐，无斑块形成；D：40% 狭窄 +0.5% 胆固醇组 LCCA 斑块表面纤维增生，未见明显内皮细胞

图 4　扫描电子显微镜观察各组动物双侧颈总动脉病变情况

3　讨论

对 As 发病机制的研究一直是心血管疾病研究的热点。Caro 等[12]在尸检中发现动脉粥样硬化好发于人体动脉系统血管分叉处、弯曲处、血管狭窄处这样一些血管几何形状发生急剧变化的部位，学术界称此为动脉粥样硬化的局灶性。这些区域都存在一个低剪切应力区域，AS 发生的局灶性和血流动力学改变密切相关，血流切应力异常是被认为是 AS 病变形成的重要原因[13-15]。

本实验中利用兔左颈总动脉硅胶管环扎术及术后高脂饮食快速制作 AS 动物模型，通过施以 3 种狭窄度的硅胶管套环术，形成局部狭窄血管不同的流场环境，使血管壁承受不同的切应力；通过饲喂 4 种含不同胆固醇浓度的饲料而形成 LDL 浓度极化的不同程度，从而使局部血管切应力和 LDL 浓度极化成为可调控的因素。实验结果表明不论哪种饲料喂养的动物，相同饲料的组别中，都是 40% 狭窄度组的切应力最低，而病检和 SEM 的结果也证实了 40% 狭窄度组 AS 病变最为显著，由此说明低切应力诱导和促进了 AS 的形成和发展。

在我们前期的研究[5,16]中，通过对局部狭窄血管远心端 LDL 浓度分布的数值模拟计算结果表明，在入口流动为稳定流的条件下，不论狭窄度如何，LDL 的壁面浓度在动脉狭窄口后的流动分离点出现峰值，且对狭窄度分别为 30%、40% 及 50% 的数值模拟结果表明，40% 狭窄的 LDL 壁面浓度峰值最高。本实验中给兔的左颈总动脉施以硅胶管缩窄环扎手术，形成局部狭窄血管模型，那么对于进行该处理的任一样本来说，血流流场在左颈总动脉的局部血管发生改变，均形成了 LDL 浓度极化显著和切应力降低的区域。切应力测定表明，对于饲喂同一胆固醇浓度饲料的动物，40% 狭窄度组动物的左颈总动脉切应力较 30% 及 50% 组都低（$P < 0.05$）；而病理学分析和 SEM 的检测也表明，各组动物的左颈总动脉均出现了不同程度的 AS 病变，而以 40% 狭窄度组病变最为显著。结合我们前期的数值模拟结果可以推测：40% 狭窄度的 AS 动物模型，在低切应力的影响下，致 AS 性脂质，如 LDL 在左颈总动脉狭窄血管的浓度极化最为显著，此处血管壁对脂质的吸收率也大大增加，形成局部 LDL 大量累积，从而影响内皮细胞的通透性，导致大量脂质进入内皮下沉积，进一步诱导 AS 在局部血管的形成和发展。切应力的降低与 LDL 浓度极化二者对 AS 的形成和发展起互相协同的作用。该动物实验结果为 AS 的血流动力学成因理论假说提供了在体试验的依据。

建立稳定可靠的动物模型是动物实验的基础和开展相关研究的重要环节，目前颈动脉狭窄模型的制作方法有外科手术丝线结扎法[17,18]，球囊损伤法[19-21]，

干燥空气损伤法[22,23],化学物质烧灼内膜法[24,25]等。以上方法或多或少会造成血管内膜或血管壁的损伤,而对于狭窄度的确定,大多都是应用术后数字减影血管造影(digital subtraction angiography,DSA)或者血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)等检测方法,能够较好的确定狭窄血管的狭窄度,但存在程序多,操作复杂,不能随意设定狭窄度等缺点。本实验中使用硅胶管套扎左颈总动脉,具有生物相容性好,不损伤血管内膜的优点。杨益民等[26]也是利用硅胶管套扎大鼠颈动脉的狭窄模型来研究切应力诱导内皮细胞 TF 基因表达的变化,取得较好的效果;另外本实验中采用手术中数码照相结合计算机软件测量的方法,可以精确测量血管直径,根据颈总动脉直径的大小现场制作符合要求的硅胶管,使得狭窄度的确定简单快速且较为精确,从而使预设的狭窄度可以精确调控。该方法稳定可靠,简单易行,狭窄血管的长度和狭窄度可自由设定和调控,是一种较好的在体研究 LDL 浓度极化和切应力变化对 AS 形成的影响的方法,同时也是一种快速制作动脉粥样硬化动物模型的好方法。

参考文献:

[1] Deng X, Marois Y, How T, *et al*. Luminal surface concentration of lipoprotein (LDL) and its effect on the wall uptake of cholesterol by canine carotid arteries[J]. J Vasc Surg, 1995, 21(1): 135 – 145.

[2] Wang G, Deng X, Guidoin R. Concentration polarization of macromolecules in canine carotid arteries and its implication for the localization of atherogenesis[J]. J Biomech, 2003, 36(1): 45 – 51.

[3] Deng X, Wang G. Concentration polarization of atherogenic lipids in the arterial system[J]. Science in China (Series C), 2003, 46(2): 153 – 164.

[4] 张治国, 邓小燕, 樊瑜波, 等. 动脉狭窄内脂质大分子传输的实验研究: LDL 的浓度极化现象[J]. 中国科学(C 辑): 生命科学, 2007, 37(3): 293 – 298.

[5] 危当恒, 王贵学, 唐朝君, 等. 狭窄血管远心端低密度脂蛋白浓度极化促进动脉粥样硬化形成[J]. 生理学报, 2007, 59(6): 831 – 839.

[6] Wei D H, Wang G X, Xia Y P, *et al*. Low density lipoprotein decreases the adhesion of vascular endothelial cells in shear flow[J]. Biorheology, 2008, 45(1 – 2): 119 – 120.

[7] Deng X Y, Yang Y, Wang G X. Concentration polarization of lipids and its effect on the lipid uptake in arterial stenoses[C]//Proceedings of the Fourth International Conference on Fluid Mechanics. Beijing: Tsinghua University Press & Springer-Verlag, 2004: 645 – 650.

[8] 邓小燕, 刘柳军, 王贵学. 脉动流条件下动脉狭窄血管内脂质浓度极化现象的计算机数值模拟[J]. 计算力学学报, 2005, 22(1): 25 – 31.

[9] Ethier C R. Computational modeling of mass transfer and links to atherosclerosis[J]. Ann Biomed Eng, 2002, 30 (4): 461 – 471.

[10] Wada S, Karino T. Prediction of LDL concentration at the luminal surface of a vascular endothelium[J]. Biorheology, 2002, 39(3 – 4): 331 – 336.

[11] 庄　磊, 曹铁生, 段云友, 等. 多普勒超声评价血流剪切力对血管重构的影响[J]. 中国医学影响技术, 2002, 18(8): 737 – 738.

[12] Caro C G, Pedley T J, Schroter R C, *et al*. The mechanics of the circulation[M]. New York: Oxford Univirsity Press, 1978.

[13] Boisseau M R. Roles of mechanical blood forces in vascular diseases. A clinical overview[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2005, 33(3): 201 – 207.

[14] Apostolakis S, Papadakis E G, Krambovitis E, *et al*. Chemokines in vascular pathology (review)[J]. Int J Mol Med, 2006, 17(5): 691 – 701.

[15] 王莉梅, 李青菊, 张东铭. 2 型糖尿病伴发脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平及颈动脉粥样硬化测定[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2008, 43(4): 726 – 728.

[16] 危当恒, 王贵学, 王　佐, 等. 剪切应力对家兔血管内膜增生及动脉粥样硬化斑块形成的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 15(6): 410 – 414.

[17] Yuan Y, Liao L, Tulis D A, *et al*. Steroid receptor coactivator-3 is required for inhibition of neointima formation by estrogen[J]. Circulation, 2002, 105(22): 2653 – 2659.

[18] Kim V B, Brown P M, Brown P M Jr, *et al*. A carotid stenosis model in canines[J]. J Invest Sung, 2001, 14(4): 241 – 247.

[19] Tepe G, Dietrich T, Grafen F, *et al*. Reduction of intimal hyperplasia with Re-188-labeled stents in a rabbit model at 7 and 26 weeks: an experimental study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2005, 28(5): 632 – 637.

[20] Durand E, Mallat Z, Addad F, *et al*. Time courses of apoptosis and cell proliferation and their relationship to arterial remodeling and restenosis after angioplasty in an atherosclerotic rabbit model[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(10): 1680 – 1685.

[21] 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.

[22] Chiesa G, Rigamonti E, Monteggia E, *et al*. Evaluation of a soft atherosclerotic lesion in the rabbit aorta by an invasive IVUS method versus a non-invasive MRI technology[J]. Atherosclerosis, 2004, 174(1): 25 – 33.

[23] 武晓玲, 罗春霞, 迟路湘. 兔颈动脉粥样硬化剪切力改变对其斑块及内膜中膜病理变化影响[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(20): 2057 – 2061.

[24] Kurz K D, Main B W, Sandusky G E. Rat model of arterial thrombosis induced by ferric chloride[J]. Thromb Res, 1990, 60(4): 269 – 280.

[25] 朱君明, 陈书达, 余　晓, 等. 兔颈动脉狭窄模型的建立[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(24): 3207 – 3208.

[26] 杨益民, 应大君, 李黔宁, 等. 切应力诱导大鼠颈动脉内皮细胞组织因子表达的检测与分析[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(22): 2248 – 2251.

(编辑　吴培红)