doi:10.11659/jjssx.06E020028

·基础研究·

不同造模方法对金黄地鼠颈动脉粥样硬化的影响

刘 辉,佟 超,曾德圣,陈日辉,刘顶成 (中南大学湘雅医学院附属海口医院放射介入科,海南 海口 570203)

[摘 要] **目的** 建立改良新型金黄地鼠颈动脉粥样硬化模型,探讨高血脂、高血糖、剪切应力异常对动脉粥样硬化的影响。**方法** 雄性叙利亚金黄地鼠100只,随机分为对照组(N组)、高血脂组(L组)、高血糖组(G组)、高血脂+高血糖组(L+G组)及高血脂+颈动脉结扎组(L+L组),每组20只。其中N组喂食普通饲料;L组喂食高脂饲料;G组一次性腹腔注射链脲佐菌素(STZ,40 mg/kg),普通饲料喂养;L+G组喂养高脂饲料4周后一次性腹腔注射STZ(40 mg/kg);L+L组采用高脂饲料喂养4周后结扎左侧颈内动脉和颈外动脉,保留枕动脉。造模后第10周、第20周每组各取10只金黄地鼠先行下腔静脉置管,抽取血液检测各组血糖及脂质代谢水平;再采用数字乳腺机行双侧颈总动脉血管造影检查,观察双侧颈总动脉血管形态变化;最后处死金黄地鼠,切取主动脉弓及双侧颈总动脉,固定包埋后HE染色观察动脉粥样硬化斑块情况。**结果** 血生化分析表明第10周、第20周,L组、L+G组、L+L组金黄地鼠总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)含量均高于N组和G组($P<0.05$),其中L+G组变化最为显著,同时伴有三酰甘油(TG)含量高于其他组($P<0.05$);G组、L+G组金黄地鼠血糖含量明显高于N组、L组、L+L组($P<0.05$);L+G组胰岛素含量高于其他组($P<0.05$),L组与N组胰岛素含量均明显上升,但仅在第10周时2组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。第20周时,血管造影未见明确血管狭窄或闭塞;仅L+L组双侧颈总动脉血管直径比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其他组双侧比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与N组比较,L组、L+G组、G组双侧颈总动脉血管直径较小($P<0.05$);而L+L组与其他组比较,左侧颈总动脉血管直径较小,右侧颈总动脉血管直径较大。病理HE染色表明N组双侧颈总动脉未见粥样硬化,L组、G组双侧颈总动脉粥样硬化表现轻微,L+G组、L+L组的金黄地鼠颈总动脉出现明显动脉粥样硬化。**结论** 高血脂联合高血糖或高血脂联合颈动脉结扎均可加速金黄地鼠颈动脉粥样硬化模型的建立。

[关键词] 高血脂;高血糖;剪切应力;颈动脉粥样硬化;金黄地鼠
[中图分类号] R332 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-06-08

Effects of different modeling methods on carotid atherosclerosis in golden hamsters

LIU Hui, TONG Chao, ZENG De-sheng, CHEN Ri-hui, LIU Ding-cheng (Radiology Intervention Department, Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University, Haikou Hainan 570203, China)

Abstract: Objective A modified model of carotid atherosclerosis in golden hamsters is established to explore the effects of hyperlipidemia, hyperglycemia, and abnormal shear stress on atherosclerosis. **Methods** A total of 100 male Syrian golden hamsters were randomly

[基金项目] 2018年海南省自然科学基金面上项目(818MS135)
[通信作者] 刘顶成,E-mail:huihui25808@163.com

[7] 栗子芳,易世江,王文华,等.鼓膜穿刺或鼓膜置管联合腺样体切除术治疗儿童分泌性中耳炎的疗效分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(5):383-385. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.05.016.

[8] Hao J, Chen M, Liu B, et al. Compare two surgical interventions for otitis media with effusion in young children[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019,276(8):2125-2131. doi:10.1007/s00405-019-05421-9.

[9] Ciuman RR. Middle ear drainage and ventilation: indications, complications and their treatment[J]. Laryngorhinootologie, 2016,95(3):171-177. doi:10.1055/s-0042-101604.

[10] Zong SM, Wen YY, Guan YX, et al. Efficacy of laser myringotomy compared with incisional myringotomy for the treatment of otitis media with effusion in pediatric patients: a systematic review[J]. Int J Pediatr Otorhinolarngol, 2019,123:181-186. doi:10.1016/j.ijporl.2019.05.014.

[11] 唐旭兰,周慧群,殷善开,等.CO_2激光鼓膜造孔术治疗分泌性中耳炎的近期疗效观察[J].听力学及言语疾病杂志,2010,18(5):499-500. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2010.05.029.

[12] Oktay MF, Paparella MM, Tansuker HD, et al. Histopathology of tympanic membranes from patients withventilation tubes[J]. Auris Nasus Larynx, 2018,45(3):427-432. doi:10.1016/j.anl.2017.07.017.

[13] 王丽红,张建新,袁 超,等.低温等离子手术治疗分泌性中耳炎的临床研究[J].中华耳科学杂志,2015,13(2):312-315. doi:10.3969/j.issn.1672-2922.2015.02.028.

[14] 陈 松,廖晓红,储智勇,等.高速空气加压致兔鼓膜损伤的病理学研究[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2018,25(4):240-243. doi:10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2018.04.007.

[15] Santa Maria PL, Redmond SL, Atlas MD, et al. The role of epidermal growth factor in the healing tympanic membrane following perforation in rats[J]. J Mol Histol, 2010,41(6):309-314. doi:10.1007/s10735-010-9287-1.

[16] 张天宇,SHEN Steve,杨 琳.颗粒酶B在慢性鼓膜穿孔炎症损伤修复中的应用[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2016,16(1):7-9. doi:10.14166/j.issn.1671-2420.2016.01.003.

(编辑:贺绍梅)

divided into control group (N group), hyperlipidemia group (L group), hyperglycemia group (G group), hyperlipidemia + hyperglycemia group (L + G group) and hyperlipidemia + carotid artery ligation group (L + L group), with 20 hamsters in each group. Hamsters in N group were fed with the normal diet; those in L group were fed with the high-fat diet; those in G group were intraperitoneally injected with streptozotocin (STZ, 40 mg/kg) and fed with the normal diet; those in L + G group were intraperitoneally injected with STZ (40 mg/kg) after 4 weeks of feeding with the high-fat diet, while those in L + L group were fed with the high-fat diet for 4 weeks and ligated the left internal carotid artery and external carotid artery, and retained the occipital artery. In the 10th week and the 20th week after modeling, 10 golden hamsters in each group were taken and implanted catheter in inferior vena cava, the plasma glucose and lipid metabolism levels of golden hamsters were detected by blood sampling. Then bilateral common carotid artery angiography was performed by a digital mammary machine to observe the morphological changes of bilateral common carotid arteries. Finally, the golden hamsters were killed, and the aortic arch and bilateral common carotid arteries were cut and fixed for HE staining to observe the atherosclerotic plaque. **Results** Blood biochemical analysis showed that the levels of total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL) in the L group, L + G group and L + L group were higher than those in the N group and G group in the 10th week and the 20th week ($P < 0.05$), especially in L + G group, of which the level of triacylglycerol (TG) was higher than those of other groups ($P < 0.05$). The plasma glucose levels in G group and L + G group were higher than those in N group, L group and L + L group ($P < 0.05$). The level of insulin in L + G group was higher than those in other groups ($P < 0.05$); compared with N group, the insulin level in L group was also increased, but the difference was significant only in the 10th week ($P < 0.05$). In the 20th week, no vascular stenosis or occlusion was found after angiography; the diameters of bilateral common carotid artery in L + L group was significantly different ($P < 0.05$), but there was no difference in the diameters of bilateral common carotid artery in other groups ($P > 0.05$). The diameters of bilateral common carotid artery in L group, L + G group and G group were smaller than that in N group; compared with other groups, the diameter of the left common carotid artery in L + L group was smaller and that of the right common carotid artery in L + L group was larger. Pathological HE staining showed that no atherosclerosis in bilateral common carotid arteries was found in N group, mild atherosclerosis in bilateral common carotid arteries was found in L group and G group, and obvious atherosclerosis in common carotid arteries was found in L + G group and L + L group. **Conclusion** Hyperlipidemia combined with hyperglycemia or hyperlipidemia combined with carotid artery ligation can accelerate the establishment of carotid atherosclerosis model in golden hamsters.

Keywords: hyperlipidemia; hyperglycemia; shear stress; carotid atherosclerosis; golden hamster

心脑血管疾病是严重威胁人类健康的公共卫生问题之一,而颈动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)则是引发脑卒中的主要原因[1]。寻找一个简单易行、重复性好的颈动脉粥样硬化造模方法对研究心脑血管疾病的发病机制、预防及治疗具有重要意义。目前国内外研究动脉粥样硬化使用较多的动物模型有家兔、小型猪和大鼠。家兔和小型猪由于饲养周期长、成本高、病变及解剖部位与人类差异较大等缺点,在使用过程中受到一定限制[2-3]。叙利亚金黄地鼠胆固醇的合成、代谢与人类具有许多共同之处[4]。因此,本研究选用叙利亚金黄地鼠建立颈动脉粥样硬化模型。除了高脂血症、高血糖等常见的高危因素外,剪切应力在动脉粥样硬化的发生发展中也发挥着重要作用。相对而言,较直的血管区域(如颈动脉)长期暴露在高速稳定的剪切应力中,一般很难发生动脉粥样硬化;而弯曲的血管或者血管分叉处存在着低速或振荡剪切应力,容易发生动脉粥样硬化。本研究拟建立单纯高血脂模型、高血糖模型、高血脂联合高血糖模型、高血脂联合颈动脉结扎模型,观察不同造模方法对叙利亚金黄地鼠颈动脉粥样硬化的影响,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

雄性叙利亚金黄地鼠100只,年龄约为9周,体质量95~105 g,二级清洁型动物,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2006-009。本实验通过中南大学湘雅医学院附属海口医院动物医院伦理委员会审批进行。金黄地鼠饲养于啮齿动物笼中,温度(23±1)℃,相对湿度30%~60%,12 h光照,12 h黑夜,自由采食与饮水。适应性饲养1周后,将100只金黄地鼠随机分成5组,每组20只。对照组(N组)按照Purina 5001标准饲料喂养[5];高血脂组(L组)按照2.5%胆固醇+10%热椰子油+87.5% Purina 5001标准饲料配方制成高脂饲料喂养;高血糖组(G组)按照Purina 5001标准饲料喂养4周后禁食12 h,随后一次性腹腔注射溶解于柠檬酸缓冲液(pH值为4.5)中的链脲佐菌素(streptozotocin, STZ),STZ购自美国Sigma化学试剂公司,规格为40 mg/kg,继续按照Purina 5001标准饲料喂养;高血脂+高血糖组(L+G组)喂养高脂饲料4周后一次性腹腔注射STZ诱导糖尿病模型,规格为40 mg/kg,继续高脂饲料喂养;高血脂+颈动脉结扎组(L+L组)采用高脂饲料喂

养4周后结扎左侧颈内动脉和颈外动脉,保留枕动脉。

1.2 血液样本的采集及检测

金黄地鼠称体质量,1%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉,备皮,常规消毒,沿腹中线切开约3 cm,暴露腹腔,小心将肠管移至腹腔外并用生理盐水浸泡过的纱布包裹,防止肠管坏死,钝性分离下腔静脉,在下腔静脉开1个小口,将PE管从下腔静脉的小口插至下腔静脉腔内,手术丝线将PE管与下腔静脉结扎固定,PE管前端连接注射器,使用注射器从下腔静脉抽取血液约3 mL,室温下血液自然凝固20 min后,2 000~3 000 r/min离心20 min,仔细收集上清,-20 ℃保存。所有标本采集完成后,采用酶标试剂盒(显色法)检测脂质、血糖以及胰岛素。

1.3 数字乳腺机测量双侧颈总动脉血管直径

麻醉、腹腔切开、下腔静脉暴露置管方法同上。抽取10 mL碘海醇(碘剂浓度350 mg/mL)于注射器内,将注射器固定在微量注射泵上,以1 mL/s速度恒速推注,制作1个泡沫塑料槽,中间挖空,将金黄地鼠置于空槽内,数字乳腺机加压为4个压强,电压为28 kV,电流为50 mAs,曝光,所得图像上传至AW4.0工作站,观察血管形态,测量主动脉弓上1 cm处双侧颈总动脉血管直径,精确度为0.01 mm。

1.4 病理HE染色

造模后第10周、第20周,每组取10只金黄地鼠用1%的戊巴比妥钠过量麻醉处死,打开胸腔,左心室插管,右心房开小口,先用肝素化37 ℃生理盐水150 mL快速心脏灌流冲洗,然后改用4%多聚甲醛灌注固定。剖开胸腹腔,并向上切开颈部,取出主动脉弓及双侧颈总动脉组织。经4%多聚甲醛固定24 h后,脱水、石蜡包埋,从主动脉弓向上作连续冠状位切片,每只大鼠标本切片数约50片,厚度约0.4 μm,常规HE染色,光镜下观察血管动脉粥样硬化斑块分级和斑块数目。

1.5 统计学分析

应用SPSS 13.0软件进行统计学分析,以$\alpha=0.05$为检验水平,所有数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,以$P<0.05$为差异具有统计学意义。符合正态分布和方差齐性的采取F检验分析各组间的差别,不符合正态分布或方差齐性的采用非参数*Kruskal Wallis H*检验。

2 结果

2.1 体质量分析

金黄地鼠的初始平均体质量为(98.7±2.2)g,饲养10周后,稳步上升至(103.5±2.8)g,20周后平均体质量为(116.7±3.5)g。实验开始前,5组金黄地鼠体质量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。第10周时每组金黄地鼠平均体质量相比初始周都有所增加,但仅L组金黄地鼠体质量与初始周比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。第20周各组金黄地鼠体质量比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 不同时间段体质量变化($\bar{x}\pm s$,$n=20$,g)

组别	初始周	第10周	第20周
N组	98.8±2.6	113.1±4.1	121.2±4.5
L组	99.3±3.2	116.2±3.2*	120.1±3.9
G组	98.3±2.8	110.5±3.8	114.5±4.0
L+G组	99.5±3.5	111.6±4.0	115.7±3.7
L+L组	99.1±3.0	112.4±3.7	118.4±4.1

*:与初始周比较,$P<0.05$

2.2 脂质分析

第10周与第20周,G组三酰甘油(TG)含量高于N组($P>0.05$),总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白(LDL)含量与N组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。第10周,G组高密度脂蛋白(HDL)含量与N组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);第20周,G组HDL含量低于N组,差异有统计学意义($P<0.05$)。第10周与第20周,L组、L+G组、L+L组血液中TC、HDL、LDL含量均高于N组和G组($P<0.05$),其中L+G组TC、TG、HDL、LDL含量均显著高于其他组($P<0.05$),见表2。

2.3 血糖含量分析

第10周和第20周,L+G组和G组血糖含量显著高于N组、L组、L+L组($P<0.05$),但G组和L+G组血糖含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而L组、L+L组血糖含量显著高于N组($P<0.05$),L组、L+L组血糖含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表2 不同时间段血脂变化($\bar{x}\pm s$,$n=20$,mg/dL)

组别	第10周				第20周			
	TC	TG	HDL	LDL	TC	TG	HDL	LDL
N组	73.42±6.84	57.12±5.88	46.32±4.81	27.62±5.48	87.46±11.20	62.37±8.95	47.43±5.21	29.45±7.24
L组	320.51±23.60*#△	240.62±21.27*△	73.23±6.45*#△	270.2±38.25*#△	360.43±14.80*#△	287.13±22.52*△	76.21±11.32*#△	341.1±46.24*#△
G组	79.24±10.23	237.69±19.34*	45.36±4.32	37.79±10.44	85.12±14.65	245.37±22.77*	36.11±2.41*	39.31±11.72
L+G组	1 832.56±46.23*#	4 935.32±167.12*#	198.32±26.31*#	1 935.3±82.17*#	2 354.41±53.35*#	312.35±256.81*#	302.61±21.42*#	2 302.6±147.46*#
L+L组	340.52±18.24*#△	264.22±18.62*△	74.32±8.52*#△	274.52±18.12*#△	380.21±21.38*#△	286.57±21.54*△	78.76±9.54*#△	338.47±24.24*#△

*:与N组比较,$P<0.05$;#:与G组比较,$P<0.05$;△:与L+G组比较,$P<0.05$

表3 不同时间段血糖变化($\bar{x}\pm s$,$n=20$,mg/dL)

组别	第10周	第20周
N组	182.72±12.15	195.34±21.55
L组	264.27±18.44*	284.39±22.94*
G组	381.45±26.36*#△	392.49±21.41*#△
L+G组	391.32±19.27*#△	401.32±32.18*#△
L+L组	274.36±14.24*	295.18±33.26*

*:与N组比较,$P<0.05$;#:与L组比较,$P<0.05$;△:与L+L组比较,$P<0.05$

2.4 胰岛素含量分析

第10周时,L+G组胰岛素含量高于其他组($P<0.05$);L组与N组相比胰岛素含量同样明显上升($P<0.05$);G组与L组比较,胰岛素含量差异无统计学意义($P>0.05$)。第20周时,虽然L组和G组血糖含量仍然高于N组,但是由于第10周至第20周,N组胰岛素含量上升,组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);第10周至第20周L+G组胰岛素含量下降,其他组胰岛素含量上升,但L+G组胰岛素含量仍然高于其他组($P<0.05$),见表4。

表4 不同时间段胰岛素值变化($\bar{x}\pm s$,$n=20$,ng/mL)

组别	第10周	第20周
N组	0.042±0.016	0.127±0.019
L组	0.257±0.062*#	0.292±0.036#
G组	0.285±0.016#	0.294±0.032#
L+G组	6.524±1.253*	1.151±0.052*
L+L组	0.146±0.048#	0.158±0.042#

*:与N组比较,$P<0.05$;#:与L+G组比较,$P<0.05$

2.5 颈总动脉影像学观察

第20周,数字乳腺机提示各组双侧颈总动脉未见局限性狭窄、扩张或闭塞。图像工作站上测量主动脉弓上1 cm处双侧颈总动脉血管直径(图1):N组、L组、G组、L+G组双侧颈总动脉血管直径比较,差异无统计学意义($P>0.05$);L+L组双侧颈总动脉血管直径比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与N组比较,L组、L+G组、G组双侧颈总动脉血管直径较小($P<0.05$);与N组、L组、L+G组、G组比较,L+L组左侧颈总动脉血管直径显著较小,右侧颈总动脉血管直径显著较大($P<0.05$),见表5。



图1 数字乳腺机行双侧颈总动脉血管造影(箭头示双侧颈总动脉)

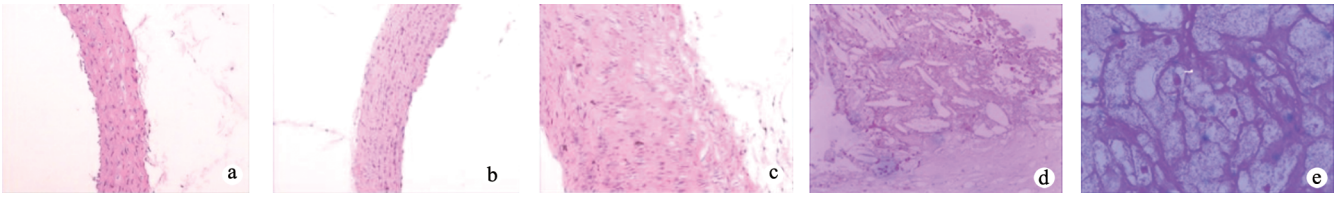
表5 第20周双侧颈总动脉血管直径变化($\bar{x}\pm s$,$n=10$,mm)

组别	左侧	右侧
N组	0.84±0.13#	0.85±0.17#
L组	0.82±0.12*#	0.83±0.15*#
G组	0.79±0.11*#	0.80±0.14*#
L+G组	0.76±0.13*#	0.75±0.12*#
L+L组	0.59±0.21*	1.01±0.15*△

*:与N组比较,$P<0.05$;#:与L+L组比较,$P<0.05$;△:与左侧比较,$P<0.05$

2.6 血管病理HE染色

第20周时,N组未观察到颈总动脉病变(图2a);L组动脉管壁可见少量泡沫细胞浸润(图2b);G组血管内膜增厚,内膜内见泡沫细胞集聚(图2c);L+G组可观察到中后期动脉粥样硬化斑块,如纤维斑块,表现为动脉管壁内粉红色无定形物质,其内含脂质、坏死物(图2d);L+L组内膜下大量泡沫细胞聚集,中膜平滑肌细胞受压萎缩,变薄(图2e)。



a:N组;b:L组;c:G组;d:L+G组;e:L+L组

图2 第20周血管病理HE染色

3 讨论

动脉粥样硬化严重危害人类生命健康,具有高致死率、高致残率等特点[6-7]。其基本病理变化是动脉内膜的脂质沉积,粥样斑块形成,中层平滑肌钙化,导致管壁变硬,管腔狭窄,从而影响相应器官血供[8-9]。传统治疗方法不能逆转斑块进展,且腔内治疗后再狭窄率高。因此,急需探索发展新技术、新治疗手段[10-11]。而对于新技术安全性、有效性的验证,需以动脉粥样硬化动物模型为基础。

高脂饮食饲养的金黄地鼠是比较理想的高脂血症动物模型,可表现出明显的体质量增加、高脂血症以及高胰岛素血症[12]。而STZ诱导的高血糖模型由于制作模型稳定、价格低廉,是目前使用较多的高血糖模

型。本研究发现单次腹腔注射 STZ 可成功诱导胰岛素抵抗的糖尿病模型,同时伴有以 TG 增高和高密度脂蛋白降低为主要表现的脂质代谢紊乱。

有研究显示,单纯的高血脂或高血糖很难在 20 周内诱发典型的动脉粥样硬化,而联合高脂饲料和腹腔注射 STZ 诱发高血糖制作动脉粥样硬化模型取得了成功[13-14]。但采取复合造模方式多长时间会使叙利亚金黄地鼠颈总动脉出现动脉粥样硬化表现,目前尚未见文献报道。本研究结果表明,采取复合造模方式简单可行,20 周内金黄地鼠双侧颈总动脉管腔直径缩小,管壁可见较明显动脉粥样硬化斑块形成。

剪切应力是黏性液体流经血管内皮细胞的切向力。有研究表明,剪切应力在动脉粥样硬化的发生发展中发挥着重要作用[15]。动脉粥样硬化多发生在弯曲的血管或者血管分叉处,这些部位存在着低速或振荡剪切应力。内皮细胞感受剪切应力的变化,从而启动相应的细胞信号传导机制,调节内皮细胞的功能和结构,影响白细胞黏附和血管平滑肌细胞的增殖和凋亡,调节细胞外基质的合成及消除,导致血管重构从而影响 AS 的发生、发展和病程转归[16]。在较直的血管区域产生的单向、高速层流会导致急性或慢性的血管内皮细胞改变,如细胞重新排列、血管扩张,进而抑制炎症和凝血,成为抗动脉粥样硬化的一个保护机制。与此相反,血管扰动流刺激可促进动脉粥样硬化反应,包括血管细胞的更替、炎症血栓形成和氧化应激[17]。

血管重构受生物、化学和物理等多种体内外因素的影响,其中血流减慢所致剪切应力降低是诱发血管重构的主要因素之一,可能导致血管疾病的发生和发展。有研究显示,部分结扎颈动脉会导致血管自内向外的重构,如内膜、中膜和外膜的增厚,浸润平滑肌的增生及细胞外基质的重组[18-19]。本研究采用高血脂联合颈动脉结扎的方法,成功建立了一种改良的稳定颈总动脉粥样硬化模型,该模型重复性好、制作周期短,可用于颈总动脉发病机制、预防和治疗的后期研究。

[参考文献]

[1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209 - 220. doi:10.3969/j.issn.1000 - 3614.2019.03.001.

[2] Emini Veseli B,Perrotta P,De Meyer GRA,et al. Animal models of atherosclerosis[J]. Eur J Pharmacol,2017,816:3 - 13. doi:10.1016/j.ejphar.2017.05.010.

[3] 王超凡,杨关林. 小型猪动脉粥样硬化模型研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(5):69 - 71. doi:10.13194/j.issn.1673 - 842x.2014.05.023.

[4] Zhang LH,Perdomo G,Kim DH,et al. Proteomic analysis of fructose induced fatty liver in hamsters[J]. Matabolism,2008,57(8):1115 - 1124. doi:10.1016/j.metabol.2008.03.017.

[5] 李益萍,张言玉,许笑雯,等. 活血化痰方对高脂血症大鼠血脂代谢的影响[J]. 中国中医急症,2018,27(10):1697 - 1700. doi:10.3969/j.issn.1004 - 745X.2018.10.002.

[6] Daugherty A,Tall AR,Daemen MJAP,et al. Recommendation on design,execution,and reporting of animal atherosclerosis studies: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2017,37(9):e131 - e157. doi:10.1161/ATV.0000000000000062.

[7] Fleiner M,Kummer M,Mirlacher M,et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis[J]. Circulation,2004,110(18):2843 - 2850. doi:10.1161/01.CIR.0000146787.16297.E8.

[8] Li XD,Liu YW,Zhang H,et al. Animal models for the atherosclerosis research: a review[J]. Protein Cell,2011,2(3):189 - 201. doi:10.1007/s13238 - 011 - 1016 - 3.

[9] Lusis AJ. Atherosclerosis[J]. Nature,2000,407(6801):233 - 241. doi:10.1038/35025203.

[10] Libby P,Bornfeldt KE,Tall AR. Atherosclerosis: successes,surprises,and future challenges[J]. Circ Res,2016,118(4):531 - 534. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308334.

[11] Yahagi K,Otsuka F,Sakakura K,et al. Pathophysiology of superficial femoral artery instent restenosis[J]. J Cardiovasc Surg(Torino),2014,55(3):307 - 323. doi:10.1016/j.cardfail.2014.04.015.

[12] Nikkari ST,Solakivi T,Jaakkola O. The hyperlipidemic hamster as an atherosclerosis model[J]. Artery,1991,18(6):285 - 290.

[13] Simionescu M,Popov D,Sima A,et al. Pathobiochemistry of combined diabetes and atherosclerosis studied on a novel animal model. The hyperlipemic-hyperglycemic hamster[J]. Am J Pathol,1996,148(3):997 - 1014. doi:10.1097/00000433 - 199603000 - 00019.

[14] 徐梓辉,周世文,钱桂生,等. 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化大鼠模型的建立[J]. 中国病理生理学杂志,2006,22(1):205 - 208. doi:10.3321/j.issn:1000 - 4718.2006.01.050.

[15] Liu SQ,Tang DL,Tiecbe C,et al. Pattern formation of vascular smooth muscle cells subject to nonuniform fluid shear stress:mediation by gradient of cell density[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2003,285(3):H1072 - H1080. doi:10.1152/ajpheart.01009.2002.

[16] Nam D,Ni CW,Rezvan A,et al. Partial carotid ligation is a model of acutely induced disturbed flow,leading to rapid endothelial dysfunction and atherosclerosis[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2009,297(4):H1535 - H1543. doi:10.1152/ajpheart.00510.2009.

[17] Zhang B,Gu JY,Qian M,et al. Study of correlation between wall shear stress and elasticity in atherosclerotic carotid arteries[J]. Biomed Eng Online,2018,17(1):5. doi:10.1186/s12938 - 017 - 0431 - y.

[18] Jain M,Frobert A,Valentin J,et al. The rabbit model of accelerated atherosclerosis: a methodological perspective of the iliac artery balloon injury[J]. J Vis Exp,2017(128):5525. doi:10.3791/55295.

[19] Liu JX,Peng YC,Lai JX,et al. Fluid upstream shear stress of rabbit aortic stenosis inhibits neointimal hyperplasia by promoting endothelization after balloon injury[J]. BMC Cardiovasc Disord,2017,17(1):273. doi:10.1186/s12872 - 017 - 0690 - 3.

(编辑:左艳芳)