

深静脉血栓形成大动物模型的制作方法及应用研究进展

李林鹏 综述,熊国祚 审校

(南华大学附属第二医院血管外科,湖南省衡阳市 421000)

[关键词] 深静脉血栓形成; 非鼠科类大动物; 血栓模型

[摘要] 深静脉血栓形成(DVT)作为高发病、高危病值得大力研究,动物血栓模型为研究深静脉血栓形成奠定了基础。目前存在许多动物血栓的模型,非鼠科类大动物的模型相对鼠科类动物模型较少。现就非鼠科类大动物的血栓模型进行综述,概括其制作方法、机制评价、利弊及其应用研究的进展,为今后研究临床静脉血栓疾病提供重要的参照依据。

[中图分类号] R331

[文献标识码] A

Production Method and Progress on Application Research of Large Animal Model of Deep Vein Thrombosis

LI Lin-Peng, and XIONG Guo-Zuo

(Vascular Surgery, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421000, China)

[KEY WORDS] Deep Vein Thrombosis; Non-murine Large Animal; Thrombus Model

[ABSTRACT] As a high incidence of deep vein thrombosis, high-risk disease worthy of research, animal model of deep vein thrombosis lay the foundation for the study of deep vein thrombosis. There are many types of animal thrombosis model, the murine animal models are the most common, while non-murine animal models are relatively few. A review on the thrombus model of the non-murine large animal model, generalizing the production methods, evaluation mechanisms, research progresses, advantages and disadvantages, for future clinical research provide important reference for venous thromboembolic disease.

静脉血栓症(venous thromboembolism disease, VTE)包括深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),是心血管疾病中最常见的病症之一^[1-3]。早在19世纪魏尔啸就提出“血流淤滞、血液高凝状态及静脉壁的损伤”为静脉血栓形成的三大因素。该理念至今被奉为金玉良言。深静脉血栓(DVT)多发于下肢深静脉^[4],亦可见于上肢深静脉。肺栓塞(PE)绝大部分是由于深静脉的血栓脱落导致,甚至可能导致死亡,大面积PE的病死率高达50%^[5]。在美国大于60岁的人群中静脉血栓栓塞(VTE)的发生率从2001年的581/100 000上升到739/100 000^[6],同时美国每年死于静脉血栓症的病人近30万^[7]。鉴于静脉血栓症的高发病率、高死亡率,目前对静脉血栓症研究

愈发重视。因而亟需适宜的动物血栓模型(thrombus model)探讨体内静脉血栓形成的病理生理机制及起病模式,评估各种预防方法以及治疗措施^[8]。目前存在许多兔、犬、猪、狒狒等一系列非鼠科类的大型动物(the non-murine large animal)血栓模型,现就对于以上这类大型动物的血栓模型进行学习总结。

1 静脉结扎方法

静脉结扎产生血栓的原理是:完全阻塞血流导致血流瘀滞、缺血缺氧、静脉内皮细胞受损、细胞因子表达加强^[9]。血流淤滞可使静脉内皮细胞缺血缺氧,导致内皮细胞损伤,激发外源性凝血途径产

[收稿日期] 2016-05-19

[修回日期] 2016-09-21

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2015JJ2117);湖南省自然科学基金和青年杰出基金项目(14JJ1024, 2015JJ2117)

[作者简介] 李林鹏,硕士研究生,研究方向为深静脉血栓的诊断及相关治疗,E-mail为984320976@qq.com。通讯作者熊国祚,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向为周围血管相关疾病的诊断与治疗,E-mail为55752528@qq.com。

生血栓^[10];而缺氧亦可使血管内皮细胞产生血管收缩因子,促进微血栓的形成^[11]。

Cho等^[12]用橡皮筋分别结扎肾下段下腔静脉下腔静脉(inferior vena cava, IVC)的远近端,48 h后再次进腹松开结扎的橡皮筋,成功制备犬下腔静脉血栓模型。此研究比较血栓溶解术和清除术对静脉内皮及瓣膜功能的影响。齐浩山等^[13]结扎兔股静脉制备兔血栓模型,方法:游离股静脉,用丝线完全结扎一段3 cm长的股静脉并结扎分支;48 h后再去除线结同时行实验侧股静脉超声检查,血栓成功率为100%。该实验探究血栓形成后下肢制动是否对肺栓塞的发生率有所影响。

Shi等^[14]比较了猪两种不同髂静脉结扎方法建立血栓模型。步骤如下:其一:用丝线单独结扎髂总静脉(common iliac vein, CIV)(图1),其二:用丝线同时结扎髂总静脉和髂外静脉(external iliac vein, EIV)(图1);即刻造影证实髂静脉已阻断,7天后静脉造影证实同时结扎髂总静脉、髂外静脉的6只猪髂外静脉全部形成血栓,而单纯结扎髂总静脉则没有血栓生成,本研究同时结扎髂总静脉、髂外静脉产生更强大的炎症反应和更能抑制侧支静脉生成,而这些都大大提高了成栓率。同时指出血管长段阻塞以及侧支循环对髂静脉血栓形成的影响。

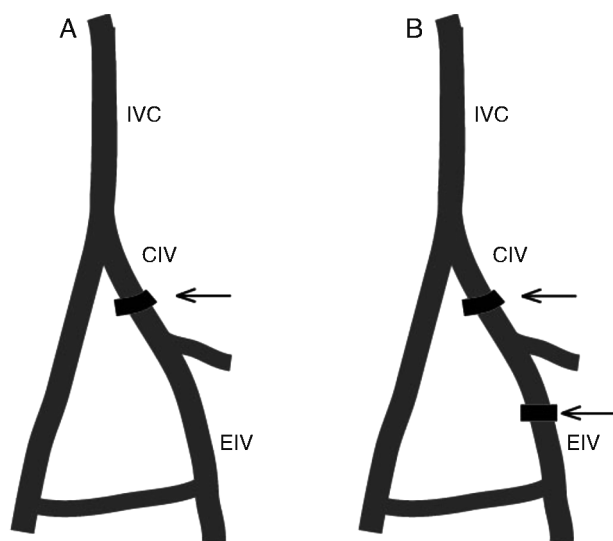


图1. 两种不同髂静脉结扎方法示意图^[15] A:单独结扎髂总静脉(箭头所示);B:同时结扎髂总静脉近端(上方箭头所示)和远端的髂外静脉(下方箭头所示)。

Figure 1. Schematic diagram of two different methods of ligation of iliac vein

Mfoumou等^[16]结扎家兔颈静脉建立血栓模型。

方法:游离2 cm兔颈静脉,结扎颈静脉的所有侧支及近心端,注射器抽取该段静脉少许血液,1~2 min后结扎该颈静脉的远心端同时将抽出的血液注回。2 h及2周后解剖证实血栓存在,成栓率100%。本研究探讨静脉血栓抗凝的时间掌控。同时Mfoumou等^[16]认为家兔急慢性血栓的分界点为血栓形成后的第7天。有研究表明老鼠急慢性血栓的分解点为血栓形成后的第6天^[8],人类急性亚急性血栓的分界点平均为5.7天^[17]。

以上几种结扎血管成栓方法优势基本类似:成栓较可靠、稳定,方法较为成熟。同时不足之处亦类似:缺乏血流通过,难以再通,局限模仿完全闭塞型深静脉血栓症。

2 球囊阻断静脉方法

大型动物血管管径较粗,适宜运用介入手段制作血栓模型,运用球囊代替丝线完全结扎静脉以阻断血流。

2.1 球囊阻断髂静脉

Minko等^[18]运用球囊阻塞家猪髂总静脉制作血栓模型。方法:经颈静脉入路,将双闭塞球囊导管置于髂总静脉,分别充盈近端及远端球囊起到阻断髂总静脉的目的。1 h后抽瘪两端球囊。通过透视及CT提示血栓形成,成栓率100%。本模型比较了不同的机械取栓导管的安全性及有效性。运用球囊同样也可以起到丝线结扎血管的效果,血流瘀滞、导致缺氧环境进而损伤血管内皮,进而血栓形成。该模型优点:手术创伤小、阻断点的血管炎症反应小、降低手术创伤对机体凝血机制的影响;缺点:造价高、操作技术要求高、术后管理难度大。Myers等^[19]及Meier等^[20]用球囊阻塞狒狒髂静脉的方法建立血栓模型。步骤:腹膜后入路,游离髂静脉,结扎髂静脉侧支,两球囊分别通过颈内静脉及股静脉入路分别置于髂静脉远、近端,球囊充气阻断血流。6 h后多普勒超声证实血栓形成、退去球囊;成栓率100%。该模型优势在于建立一种可控的血栓模型,同时运用一系列非创伤性的检查方式。

2.2 球囊阻断下腔静脉

Barbash等^[21]运用球囊制作猪的下腔静脉血栓模型。方法:经颈静脉置入下腔静脉滤器(inferior vena cava filter, IVCF),同时在滤器的两端置入充气球囊,阻断血流;于滤器的远心端注射1种由1 000 U凝血酶和400 mg胶原的混合物,90 min后拔除球

囊,4~10 天后全部模型形成血栓,同时拔除下腔静脉滤器。该模型用于研究血栓脱落到至肺动脉之后血栓的病理组织学变化。优点:可重复性、更为贴合血栓形成的病理生理过程;本模型的创新之处在于加入下腔静脉滤网,对下腔静脉的血栓起到一定的可控性、防止血栓提前脱落。缺点:不能很好的控制肺动脉栓子的大小以及血栓栓子栓塞至肺动脉的位置。在此研究中认为滤网去除后血栓必将脱落,这点值得商榷。Wakefield 等^[22]在狒狒身上制作下腔静脉血栓模型。方法为:两球囊置于下腔静脉两端,充气阻断血流;6 h 后退去球囊。术后造影显示下腔静脉血栓形成率为 63%,右髂静脉血栓形成率为 100%,球囊安放处血栓形成率 75%。该研究验证了人 P 选择素糖蛋白配体(rPSGL)免疫球蛋白可以通过抑制炎症反应达到预防血栓形成的作用。该模型适用于临床深静脉血栓形成、无其他相关因素的干预。非人灵长类动物的血流动力学和血液学参数与人体相似,为人类静脉血栓治疗方法提供了宝贵的指向^[23],有益于探究一些静脉血栓的新疗法^[24-25]。但同时也受限于伦理方面、高成本、人畜共患疾病和需要经过专门培训人员执行这些研究等^[26]。

3 机械损伤法

3.1 机械打击

物理打击骨折后制动的方法建立家兔的血栓模型,张英等^[27]运用专门打击装置打击家兔左股骨大转子(股静脉周围)直至骨折、石膏固定,术后 4 周后行彩色多普勒超声证实有下肢深静脉血栓形成;血栓形成率 81.8%、死亡率 9.1%(肺栓塞);该类模型操作简单、易行,适宜用于骨科创伤特点的 DVT 模型,但较为暴力,不好把控。

3.2 直接损伤静脉内膜

范春芝等^[28]在超声引导下毛刷损伤静脉内膜建立血栓模型,犬做好术前准备,暴露犬股静脉远心端,在超声引导下穿刺,置入比血管直径大 0.2~0.4 mm 的毛刷,在 4~5 cm 的股静脉内旋转毛刷,退出、压迫止血、缝合,12 h 后彩色多普勒超声证实股静脉血栓形成,血栓模型成功率为 91.7%。本模型优势:血栓长度可控、成栓可靠,未使用凝血类物质。通过人为损伤静脉内膜,激活内外源凝血途径,制作相关血栓模型。

4 血栓诱导剂法

加入促凝物质,可以激活凝血因子缩短建模时间,同时也提高血栓建模成功率;韩力群等^[29]犬股静脉成功置管并注入凝血酶 500 U,超声持续监测血栓情况,均证实股静脉血栓生成,成栓率 100%。本研究新颖之处在于可以动态的监测血栓生成过程。另外还有研究者运用经皮肝穿刺建立猪的急性肠系膜上静脉血栓^[30];经皮穿刺肠系膜上静脉同时注入凝血酶,分别于 24 h 后及 72 h 后行静脉造影检查证实血栓形成。前瞻性探究了动物肠系膜上静脉血栓模型建立的可行性。

Silver 等^[31]及 Kaku 等^[32]运用结扎家兔下腔静脉加促凝物质制备血栓模型,实验结束取出下腔静脉的血栓并称量。该实验用于研究药物抗血栓的作用。苏畅等^[33]设计球囊暂时阻断静脉+凝血酶注入的方法制作犬的血栓模型,步骤:两球囊分别阻断股静脉两端;注入 100 U 凝血酶;4 h 后退出球囊。本研究探讨超声与微泡造影剂在尿激酶作用下的溶栓效果。还有的研究加入直接损伤静脉内膜的手段加快血栓形成;Dormehl 等^[34]运用“股静脉结扎+钳夹血管+凝血酶”制作狒狒血栓模型。方法:游离 5 cm 长右股静脉,结扎其近心端及侧支,运用血管钳钳夹血管数次使血管内膜受损,注入 25 U 凝血酶。优点:血栓将在 2 min 内形成,快速有效。缺点:对血管的损伤程度取决于手术操作者;静脉完全结扎不符合绝大部分临床血栓发病机制^[35]。为此郑玉江等^[36]运用“暂时阻断血流+损伤血管内膜+凝血酶”的方法建立新西兰白兔股静脉血栓模型,步骤:游离 2 cm 长的股静脉,近心端血管夹夹闭,无齿镊钳夹该段股静脉 10 次、注入 15 U 凝血酶,2 h 后撤去静脉近心端血管夹,术后后肢制动,彩色多普勒超声提示血栓形成,血栓形成率 100%。血栓诱导剂可增加血液粘滞度、启动凝血过程,此时再辅以阻滞血流、损伤静脉内膜可使血栓形成更确切并且提高成栓率^[37]。

5 缩窄静脉法

缩窄静脉并非完全阻滞血流,该法既可形成血栓又可保持血流通畅符合人体血栓成因,宜长期观测血栓的演变。冯亚平等^[38]采用“缩窄下腔静脉+临时性阻断血流”的方法制备家兔血栓模型,方法:腹部正中切口,游离 5 cm 长的下腔静脉,结扎其侧支,在该段静脉的远、近端以及中点 3 处用丝线进行

缩窄处理,同时用血管夹阻断该段静脉1 h;术后超声证实成栓率100%。该模型模拟人体静脉血流瘀滞、压迫狭窄等符合临床人体DVT的起病模式。可该模型术后管理难度大、非血栓死亡率高等特点也限制其推广。

6 静脉异物法

6.1 静脉置管

Yau等^[39]将导管插入家兔颈外静脉建立导管血栓模型;步骤:暴露家兔右颈外静脉,导管插入右颈外静脉、达上腔静脉,同时导管埋于皮下隧道并固定。术后每日从此导管抽血及生理盐水冲管,当血不能抽取、冲管不通畅(冲管压力>100 mmHg)时,导管血栓形成致堵塞(平均堵管日为10天)。本实验探讨导管产栓的起点是通过接触途径还是外凝血途径;临床中需要许多静脉置管手段,而导管相关血栓的形成是导致提前拔管的重要因素,该模型为临床静脉置管管理提供一定参考价值。

6.2 静脉异物

本法大致步骤为:先暂时阻断犬静脉血流,再将异物(铜丝等)插入静脉内,之后再解除血流阻断,血栓即刻可形成^[40-41]。有研究运用该模型于放射性核素诊断血栓。笔者认为该模型欠妥之处在于:异物插入静脉可能在血流驱使下游走甚至到达心肺,致使血栓模型失败。故而吴大勇等^[42]在家兔静脉的近端用U行铜丝夹收紧静脉,防止异物游走,避免模型失败。Rodman等^[43]通过将自制的测试环置入猕猴的上腔静脉,用来研究不同的表面涂层对血栓形成的影响。方法:猕猴全身麻醉后,右侧胸廓手术入路,切开右心耳后将自制的硅镀膜的高硼硅玻璃环置入上腔静脉,自制环置入30 min到14天之后再取出,观察自制环表面血栓的形成情况。

7 电刺激法

通过电流刺激于血管内皮细胞、活化、进而激活凝血途径^[44]。Wong等^[45]运用电刺激的方法制作猪股静脉血栓模型。方法:在多普勒超声引导下,两个电极(电压1500 V/cm)垂直插入神经血管束两边,脉冲共90次、每次持续时间100 μs。7天后、微观证据表股静脉血栓形成率达75%。该模型可以在影像学及组织学等角度评价电刺激对肌肉

及软组织的影响。但目前缺乏适合于临床的安全认证。

8 结论与展望

实验模型静脉血栓最常用的分析方法仍为测量血栓的重量、大小以及组织学评估,随着成像方式的发展(如核磁共振、显微CT、高频超声)为动物模型的血栓测定提供了更加全面多样的选择途径^[46]。

高龄、肥胖、静脉曲张、重度吸烟等是静脉血栓症的高危因素,这些因素可相互促进、互相影响,促使静脉血栓症的发生^[47]。近年来有学者认为,静脉壁内皮细胞的激活、血小板聚集黏附和凝血因子的活化是血栓形成的新三要素^[48]。但许多机制仍然不清,因此建立合适的动物血栓模型进行研究是必要的。动物血栓模型建立最初从小动物(鼠科)开始,这与其动物的易得行、操作的可控性及新陈代谢等特点关系密切。随着其技术的发展与成熟,目前对于血栓建模动物的选择也不断的变的多样化,动物的体型不断变大、技术手段不断娴熟、愈发贴合临床。一个理想的深静脉血栓模型必须制作简单和操作迅速,容易复制,易于分子分析,并提供大小一致的血栓^[8, 26]。但理想的动物血栓模型是不存在的,动物是不会自发性的出现静脉血栓症^[8]。大型动物血栓模型因静脉血管粗大适宜运用介入方面的研究,这对发展血管介入方面的治疗大有裨益。虽然目前对于静脉血栓方面的研究涉及各方面:从宏观到微观、从病因到病程、从治疗到诊断;但是,如何将这些运用于临床是今后亟需解决的问题。

[参考文献]

- [1] Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis[J]. Arch Intern Med, 2011, 171(9): 831-837.
- [2] Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, et al. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort [J]. Am J Med, 2013, 126(9): 83 213-221.
- [3] Martinez C, Cohen AT, Bamber L, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer [J]. Thromb Haemost, 2014, 112(2): 255-263.
- [4] 董勇, 刘勤发. 经颈静脉下腔静脉滤器置入术预防肺血栓栓塞症[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11(2):

- 165-166.
- [5] 章仲恒, 何建行. 我们应该怎样利用新抗凝剂治疗急性肺栓塞 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(3): 200-201.
- [6] Yusuf HR, Reyes N, Zhang QC, et al. Hospitalizations of adults ≥ 60 years of age with venous thromboembolism [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2014, 20(2): 136-142.
- [7] Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2012, 25(3): 235-242.
- [8] Diaz JA, Obi AT, Myers DD Jr, et al. Critical review of mouse models of venous thrombosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(3): 556-562.
- [9] Zhou J, May L, Liao P, et al. Inferior vena cava ligation rapidly induces tissue factor expression and venous thrombosis in rats [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(6): 863-869.
- [10] Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis [J]. J Clin Invest, 2012, 122(7): 2331-336.
- [11] Rubanyl GM, Frye RL, Holmes DR Jr, et al. Vasoconstrictor activity of coronary sinus plasma from patients with coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 1987, 9(6): 1243-249.
- [12] Cho JS, Jeong MH, Sim DS, et al. Effects of combined therapy with ezetimibe plus simvastatin after drug-eluting stent implantation in a porcine coronary restenosis model [J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(5): 716-722.
- [13] 齐浩山, 张福先, 刘勇, 等. 兔下肢深静脉血栓形成后不同时期活动影响肺栓塞形成的实验研究 [J]. 中华外科杂志, 2014, 52(7): 529-532.
- [14] Shi WY, Hu LY, Wu S, et al. Two swine models of iliac vein occlusion: Which form most contributes to venous thrombosis [J]. Thromb Res, 2015, 135(6): 1172-178.
- [15] 胡蓝月, 顾建平. 髂静脉闭塞引发急性髂股静脉血栓机制的初步实验研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2015: 1-59.
- [16] Mfoumou E, Tripette J, Blostein M, et al. Time-dependent hardening of blood clots quantitatively measured in vivo with shear-wave ultrasound imaging in a rabbit model of venous thrombosis [J]. Thrombosis Research, 2014, 133(2): 265-271.
- [17] Rubin JM, Xie H, Kim K, et al. Sonographic elasticity imaging of acute and chronic deep venous thrombosis in humans [J]. J Ultrasound Med, 2006, 25(9): 1179-186.
- [18] Minko P, Bucker A, Laschke M, et al. Mechanical thrombectomy of iliac vein thrombosis in a pig model using the rotarex and aspirex catheters [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014, 37(1): 211-217.
- [19] Myers D, Wroblewski S, Londy F, et al. New and effective treatment of experimentally induced venous thrombosis with anti-inflammatory rPSGL-Ig [J]. Thromb Haemost, 2002, 87(3): 374-382.
- [20] Meier TR, Myers DD Jr, Wroblewski SK, et al. Prophylactic P-selectin inhibition with PSI-421 promotes resolution of venous thrombosis without anticoagulation [J]. Thromb Haemost, 2008, 99(2): 343-351.
- [21] Barbash IM, Schenke WH, Halabi M, et al. Experimental model of large pulmonary embolism employing controlled release of subacute caval thrombus in swine [J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22(10): 1471-477.
- [22] Wakefield TW, Strieter RM, Schaub R, et al. Venous thrombosis prophylaxis by inflammatory inhibition without anticoagulation therapy [J]. J Vasc Surg, 2000, 31(2): 309-324.
- [23] Narayanaswamy M, Wright KC, Kandarpa K. Animal models for atherosclerosis, restenosis, and endovascular graft research [J]. J Vasc Interv Radiol, 2000, 11(1): 5-17.
- [24] Abildgaard CF, Harrison J, Johnson CA. Comparative study of blood coagulation in nonhuman primates [J]. J Appl Physiol, 1971, 30(3): 400-405.
- [25] Valeri CR, Ragno G. The survival and function of baboon red blood cells, platelets, and plasma proteins: a review of the experience from 1972 to 2002 at the Naval Blood Research Laboratory, Boston, Massachusetts [J]. Transfusion, 2006, 46(8 Suppl): 1s-42s.
- [26] Myers DD Jr. Nonhuman primate models of thrombosis [J]. Thromb Res, 2012, 129(2): s65-s69.
- [27] 张英, 贾丙申, 周建强, 等. 髋部骨折后下肢深静脉血栓形成家兔模型的建立 [J]. 中国组织工程研究与临床康, 2011, 15(28): 5210-212.
- [28] 范春芝, 孙静, 徐涛, 等. 超声引导下犬下肢深静脉血栓动物模型的构建 [J]. 中华医学超声杂志, 2011, 8(12): 2466-471.
- [29] 韩力群, 杨斌, 涂宏钢, 等. 彩色多普勒超声可持续动态观察的犬急性下肢深静脉血栓动物模型的构建 [J]. 中华医学超声杂志, 2011, 8(12): 2472-479.
- [30] Liu K, Meng JX, Fan XX, et al. Establishment of mesenteric venous thrombosis in a porcine model using a transhepatic endovascular approach. Thromb Res, 2015, 136(6): 1179-184.
- [31] Silver PJ, Broughton R, Bouthillier J, et al. Neutralase reverses the anti-coagulant but not the anti-thrombotic activity of heparin in a rabbit model of venous thrombosis [J]. Thromb Res, 1998, 91(3): 143-150.
- [32] Kaku S, Uemura T, Saitoh M, et al. Antithrombotic and anticoagulant effects of direct factor Xa inhibitor dargaxaban in rat and rabbit models of venous thrombosis [J].

- European Journal of Pharmacology, 2013, 699 (1-3): 40-47.
- [33] 苏畅, 王芳芳, 段续微, 等. 超声微泡造影剂经导管直接溶栓治疗犬股静脉血栓的实验研究[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(24): 1-4.
- [34] Dormehl IC, Jacobs DJ, Pretorius JP, et al. Baboon (*Papio ursinus*) model to study deep vein thrombosis using 111-indium-labeled autologous platelets[J]. J Med Primatol, 1987, 16(1): 27-38.
- [35] Aleman MM, Walton BL, Byrnes JR, et al. Elevated prothrombin promotes venous, but not arterial, thrombosis in mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(8): 1 829-836.
- [36] 郑玉江, 汤庆, 邓方阁, 等. 建立新西兰白兔深静脉血栓模型的实验研究[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(5): 437-439.
- [37] Roy S, Laerum F, Brosstad F, et al. Animal model of acute deep vein thrombosis [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 1998, 21(4): 329-333.
- [38] 冯亚平, 张福先, 牛鹿原, 等. 家兔深静脉血栓形成新模型的建立及伴随炎症的研究[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(19): 2 220-223.
- [39] Yau JW, Liao P, Fredenburgh JC, et al. Selective depletion of factor XI or factor XII with antisense oligonucleotides attenuates catheter thrombosis in rabbits [J]. Blood, 2014, 123(13): 2 102-107.
- [40] 安锐, 张凯军, 黄韬, 等. 99mTc-SZ-51 用于犬静脉血栓模型放射免疫显像的研究. J Clin Cardiol (China), 2000, 16(12): 554-556.
- [41] Knight LC, Maurer AH, Ammar IA, et al. Tc-99m anti-fibrinogen fragments for imaging venous thrombi: evaluation in a canine model [J]. Radiology, 1989, 173(1): 163-169.
- [42] 吴大勇, 张文艳, 陈江红, 等. 家兔下腔静脉血栓模型建立的实验研究[J]. 河北医药杂志, 2014, 36(19): 2 891-893.
- [43] Rodman NF, Wolf RH, Mason RG. Venous thrombosis on prosthetic surfaces. Evolution and blood coagulation studies in a nonhuman primate model [J]. Am J Pathol, 1974, 75(2): 229-242.
- [44] Diaz JA, Alvarado CM, Wroblewski SK, et al. The electrolytic inferior vena cava model (EIM) to study thrombogenesis and thrombus resolution with continuous blood flow in the mouse [J]. Thromb Haemost, 2013, 109(6): 1 158-169.
- [45] Wong SS, Hui JW, Chan AW, et al. Irreversible electro-poration of the femoral neurovascular bundle: imaging and histologic evaluation in a swine model [J]. J Vasc Interv Radiol, 2015, 26(8): 1 212-220.
- [46] Grover SP, Evans CE, Patel AS, et al. Assessment of venous thrombosis in animal models [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(2): 245-252.
- [47] Reitsma PH, Versteeg HH, Middeldorp S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(3): 563-568.
- [48] Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(3): 387-391.

(此文编辑 朱雯霞)