

本文引用: 朱君星, 唐全巧, 石星驰, 等. 腹主动脉瘤动物模型的研究现状和进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(6): 546-552.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-06-0546-07

腹主动脉瘤动物模型的研究现状和进展

朱君星, 唐全巧, 石星驰, 易思怡, 周 灿, 杨 颖

(川北医学院临床医学系 川北医学院附属医院心血管病研究室, 四川省南充市 637000)

[关键词] 腹主动脉瘤; 动脉扩张性疾病; 动物模型

[摘 要] 腹主动脉瘤是常见的动脉扩张性疾病, 其起病隐匿且发病机制复杂, 由于缺乏早期诊断和有效的干预措施, 动脉瘤一旦破裂致死率高。因此, 进一步探索其发病机制及寻找有效的治疗措施迫在眉睫。由于在人体试验存在诸多局限, 复制动物模型进行腹主动脉瘤的研究非常必要。本文将根据不同的研究目的分类介绍一些经典的和具有创新性的动物模型, 以及它们各自的特点、应用价值, 为研究者选择合适的动物模型提供帮助。

[中图分类号] R331;R5

[文献标识码] A

Research status and progress of animal models of abdominal aortic aneurysm

ZHU Junxing, TANG Quanqiao, SHI Xingchi, YI Siyi, ZHOU Can, YANG Ying

(Department of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China & Department of Cardiovascular Diseases, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[KEY WORDS] abdominal aortic aneurysm; arterial dilatation disease; animal model

[ABSTRACT] Abdominal aortic aneurysm is a common arterial dilatation disease, with insidious onset and complicated pathogenesis. Due to the lack of early diagnosis and effective intervention measures, the mortality rate of aneurysm is high once ruptured. Therefore, it is urgent to further explore its pathogenesis and find effective treatment measures. Due to many limitations in human trials, it is necessary to replicate animal models for the study of abdominal aortic aneurysms.

This article will classify and introduce some classic and innovative animal models according to different research purposes, as well as their respective characteristics and application values, and provide help for researchers to choose appropriate animal model.

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是一种常见的动脉退行性疾病, 常表现为肾下腹主动脉瘤样扩张, 其定义为: 腹主动脉直径扩张为正常直径的1.5倍以上或肾动脉分叉以下的主动脉直径 ≥ 30 mm^[1]。AAA的危险因素包括年龄、男性、家族史、吸烟、慢性阻塞性肺疾病、高血脂和高血压等^[2]。然而, 糖尿病却能降低AAA发病^[3]。Fattahi等^[4]的一项研究结果显示50岁以上男性AAA的患病率为2.6%, 且随着年龄增加其发病率逐渐升高。

男性发病率高于女性, 有研究表明男女比例为4:1^[5]。AAA的主要病理改变为慢性炎症、细胞外基质降解、血管平滑肌细胞凋亡等^[6]。由于AAA发病机制复杂, 目前尚不完全清楚, 当前普遍认为AAA与家族遗传、炎症反应、细胞外基质重塑等诸多因素有关, 其涉及免疫学、分子生物学及基因组学等领域^[2-6](图1)。因此, 动物模型的建立对研究AAA的发病机制、探讨早期的诊断和寻找有效的治疗措施具有重要意义。

[收稿日期] 2021-05-04

[修回日期] 2021-05-20

[基金项目] 四川省科技计划项目(2016JY0172); 四川省卫计委科研项目(16PJ121); 四川省教育厅科研项目(17ZB016)

[作者简介] 朱君星, 硕士研究生, 主要从事动脉粥样硬化及腹主动脉瘤发病机制研究, E-mail 为 385177483@qq.com。通信作者杨颖, 博士后, 教授, 主要从事冠心病药物治疗研究, E-mail 为 182415202@qq.com。

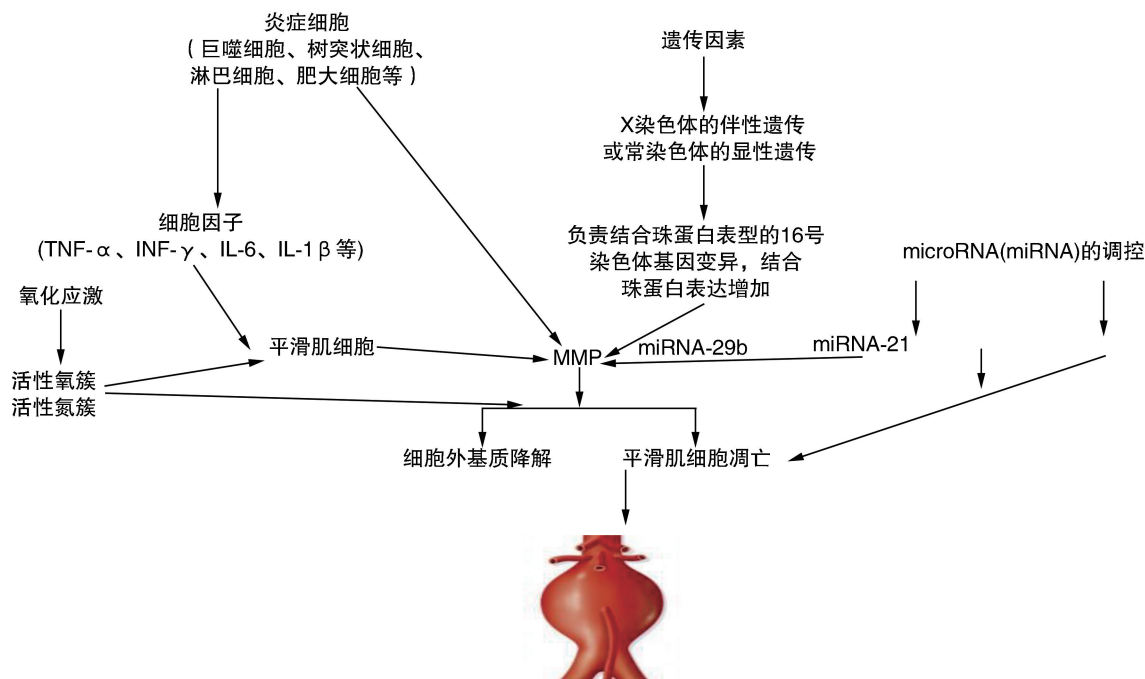


图 1. 腹主动脉瘤发病机制示意图

Figure 1. Schematic diagram of pathogenesis of abdominal aortic aneurysm

1 动物模型的建立

一个理想的 AAA 动物模型应具备以下特征^[7-9]:①具有人类 AAA 相似行为表象:肾下腹主动脉的渐进性全层梭形或囊状扩张和自发破裂。②具有人类 AAA 相似的病理生理表现:慢性炎症细胞浸润、细胞外基质降解、平滑肌细胞凋亡、蛋白溶解活性增强、细胞外膜脂肪浸润、动脉粥样硬化及腔内血栓形成。但目前动物模型尚不能达到与人类 AAA 完全一致性,只能模拟上述部分特征,可根据不同的研究目的选择合适的动物模型。这些动物模型的建立大致可分为:①小型动物模型,包括啮齿类动物、兔、斑马鱼等,主要用于 AAA 发病机制的研究,以发现潜在新药物。②大型动物模型,包括猪、犬、羊等,主要用于 AAA 手术方式及术后并发症的研究,协助开发外科新疗法。

1.1 小型动物模型

小型动物生殖周期短,繁衍快,基因组研究明确,饲养方便,具有经济和可重复性操作等优点,是研究 AAA 病理生理学机制的理想动物。小型动物模型主要通过化学诱导、物理模型、基因模型三种建模方法实现。

1.1.1 化学诱导模型

(1)血管紧张素 II 模型 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 成瘤原理:Ang II 皮下泵入可快

速促进肾上腹主动脉段扩张,这是由于内膜撕裂,血液渗入主动脉壁,引起壁内血肿,随后炎症细胞浸润,释放内源性蛋白酶,促进细胞外基质降解,以及平滑肌细胞特异性应答反应所致^[10]。其中,Ang II 激活 Ang II 1 型受体导致血管平滑肌细胞增殖和(或)肥大起关键作用,而不依赖于血压的升高^[11]。此外,应用载脂蛋白 E 受体缺陷(ApoE^{-/-})和低密度脂蛋白受体缺陷(LDLR^{-/-})高脂血症小鼠合并动脉粥样硬化,促进局部炎症反应,加速动脉壁损伤,进一步加重动脉瘤形成^[12]。2000 年 Daugherty 等^[13]首次通过皮下持续注射 AngII 1 000 ng/(kg·min)在 ApoE^{-/-}和 LDLR^{-/-}小鼠中成功诱导 AAA 形成。AngII 模型的优点是操作相对简单,不需开腹,创伤小。且与人类 AAA 有诸多相似特征,比如:雄性发病率高于雌性,合并动脉粥样硬化、内膜损伤、血栓形成、细胞外基质降解以及炎症细胞浸润等^[14],其中动脉粥样硬化现象是该模型独有的特征。然而,也有不足之处,根据一项 Meta 分析显示^[12],该模型的成瘤率只有 60%,死亡率达 20%,且瘤体位于肾上腹主动脉段,反复内膜和/或中膜撕裂形成壁内血肿导致血管迅速扩张,破裂是与内膜撕裂相关的早期事件,而人类 AAA 位于肾下腹主动脉段,且血管为渐进性扩张,破裂是与明显扩张相关的晚期事件。这种差异是腹主动脉肾上段与肾下段不同基因差异性表达所致^[15]。此外,基因敲除小鼠价格昂

贵,限制了该模型的应用。为此,Wang 等^[16]采用 Ang II 联合抗转化生长因子 β 抗体在正常胆固醇的 C57 小鼠中诱导 AAA,取得了与 Ang II 在 ApoE^{-/-}小鼠中相似的效果。

(2)弹力蛋白酶模型 猪胰弹力蛋白酶(porcine pancreatics elastase, PPE)成瘤原理:PPE 持续灌注损伤腹主动脉血管内膜,导致炎症反应,大量炎症细胞在局部浸入并产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),对弹力蛋白和胶原蛋白直接降解,而外源性灌注 PPE 于 24~48 h 后消失^[17]。与此同时,炎症细胞产生大量炎症因子,对血管平滑肌细胞有细胞毒性作用,导致血管平滑肌细胞损伤,向合成表型转化,甚至凋亡或坏死,损伤的平滑肌细胞也可以产生 MMP,加重血管中膜结构破坏^[18]。在大鼠腹主动脉内皮损伤后通常会出现腔内血栓,腔内血栓通过释放内源性蛋白酶来放大动脉瘤的生长^[19]。然而,在小鼠中却没能观察到腔内血栓这种现象^[20],这说明腔内血栓是否在实验性 AAA 发生发展中扮演重要的角色,仍有待进一步研究。1990 年 Anidjar 等^[21]首次通过腹主动脉灌注 PPE 建立了大鼠 AAA 模型,传统的 PPE 建模死亡率高达 40% 以上^[22],随着显微技术的进步,Hu 等^[23]、汪浩等^[24]分别进一步改进实验,将原来的灌注时间由 120 min 缩短为 30 min,游离腹主动脉长度由 1.0 cm 降到 0.5 cm,穿刺部位由股动脉或髂动脉改为腹主动脉,灌注结束后由结扎穿刺股动脉或髂动脉换成可吸收血管缝合线修复腹主动脉穿刺口,恢复腹主动脉原有解剖结构,降低了死亡率,显著提高了建模成功率,而不影响成瘤率,存活率和成瘤率皆可达到 90% 以上。PPE 与动脉瘤之间存在剂量依赖性,1~2 U 既不会引起肉眼可见的病变,也不会引起微观病变,3~6 U 仅引起微观弹性纤维损伤,无肉眼动脉瘤形成,超过 6 U 即可出现动脉瘤样扩张^[21]。此外,不同批次的 PPE 对动脉瘤形成有很大差异性,纯度越高的 PPE 不易诱发动脉瘤,反而混有污染物(明胶酶等)的 PPE 诱发动脉瘤的效果更好,这些污染物很可能是激活了炎症级联反应,加速动脉瘤的生长^[25]。对灌注 PPE 后 AAA 形成的时间分析显示^[25]:AAA 扩张过程中存在 2 个加速期,第 1 个加速期是灌注后即刻扩张约 30% (首次扩张),第 2 个加速期是灌注后 2~5 天再次迅速扩张,最高可达 400% (二次扩张)。该模型的优点是经组织学检查证实,在动脉瘤形成的早期阶段,弹性板层被破坏,腔内血栓形成,随后炎症细胞(主要是 T/B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞、肥大细

胞)浸润,平滑肌细胞向合成表型转化^[18,26-27]。且瘤体形状多呈梭形或囊状,瘤体位置位于肾下腹主动脉段,这些都是人类 AAA 的特征。该模型不足之处是主动脉扩张率存在高度变异性,由于大量弹性和胶原纤维降解,早期或晚期均有破裂风险^[28],且该技术依赖于显微设备,需具备一定的血管外科基础,建模难度大。为此,Bhamidipati 等^[29]开发了一种 PPE 腔外涂抹的 AAA 模型,虽然这种模型在技术简单方面具有优势,但它会导致主动脉扩张不恒定,形成的瘤体不稳定,有自愈倾向。

(3)氯化钙模型 氯化钙(calcium chloride, CaCl₂)成瘤原理:CaCl₂ 可导致血管中外膜损伤,Ca²⁺ 浸入血管壁,转化为磷酸钙(calcium phosphate, CaPO₄) (CaPO₄ 晶体已被证实为动脉粥样硬化钙化中的主要成分,具有诱导各种细胞类型凋亡,刺激单核细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞产生促炎细胞因子等作用^[30]),诱导机体产生免疫炎症反应,局部炎症细胞浸入后产生 MMP,降解弹性蛋白和胶原蛋白导致血管扩张^[31]。此外,钙盐还可直接与弹性蛋白和胶原蛋白结合,破坏细胞外基质,促进 AAA 形成^[32]。1997 年 Freestone 等^[33]首次构建了 CaCl₂ 兔 AAA 模型,2001 年 Chiou 等^[34]将 CaCl₂ 模型应用于小鼠。该模型的优点是技术简单容易实施,不需要对主动脉进行显微外科手术,只需将浸有 CaCl₂ 的棉纱布直接敷在主动脉外膜表面 10~15 min,2~3 周便可成瘤。CaCl₂ 浓度与动脉瘤的形成密切相关,据报道 0.2~1.0 mmol/L 浓度都可在小型动物不同遗传背景下成功诱导动脉瘤形成,以 0.5~0.75 mmol/L 效果最佳^[35-36]。该模型不足之处是成瘤质量不高。Isenburg 等^[37]研究显示,即使把 AAA 定义为直径扩张 20%,成瘤率也只有 66.7%。为此,Yamanouchi 等^[38]将 CaCl₂ 联合磷酸盐缓冲溶液在体外合成 CaPO₄,开发了 CaPO₄ 模型,与 CaCl₂ 模型比较,其促进炎症细胞浸润、平滑肌细胞凋亡和钙沉积作用更强,细胞外基质降解更彻底,血管扩张幅度更大,显著提高了成瘤质量,是 CaCl₂ 模型的重要补充。

(4) β -氨基丙腈模型 β -氨基丙腈(β -amino propionitrile, BAPN)成瘤原理:BAPN 是不可逆性赖氨酰氧化酶抑制剂,能竞争性地与弹性蛋白或氨基烷基结合,从而抑制弹性蛋白和胶原蛋白交联,导致动脉壁扩张,进而形成 AAA^[39]。大量研究证实,长期饮用 BAPN 1 g/(kg·d)可以在不同遗传背景大小鼠中成功诱导 AAA 形成,但成瘤率及死亡率差

异很大,成瘤率约 59% ~ 90%,死亡率约 20% ~ 70%,典型病理变化是内皮损伤、弹性纤维断裂和大量炎症细胞浸润(以中性粒细胞为主)^[40]。该模型的优点是方法极为简单,不需手术操作。不足之处是瘤体不稳定,破裂率高,重复性差,且瘤体位置多位于胸主动脉,是一种急性炎症动脉瘤。

(5) 化学组合模型 将两种或两种以上的化学诱导模型组合在一起,期望构建与人类 AAA 高度一致性的模型。其中 PPE 或 Ang II 联合 BAPN 构建的模型可以显示动脉瘤发展的各个阶段,特别是对研究血栓形成和自发性破裂的终末期 AAA 有重要意义^[40-41]。此外,还有将 AAA 的高危因素(年龄、吸烟、高血压及高血脂等)联合化学诱导方法来构建 AAA 模型。Hashizume 等^[42]将不同年龄段小鼠联合 Ang II 和 CaCl_2 构建 AAA 模型。Daugherty 等^[13]采用高脂血症小鼠联合 Ang II 构建 AAA 模型。Folkesson 等^[43]提出 Ang II 联合香烟烟雾及鼻烟来构建斑马鱼 AAA 模型。

1.1.2 物理模型

(1) 去细胞异种移植模型 去细胞异种移植成瘤原理:动脉壁中细胞成分携带着主要的抗原决定簇,决定着急性和超急性免疫排斥反应,通过十二烷基硫酸钠处理去除动脉壁的细胞成分,留下完整的细胞外基质,细胞外基质具有种间移植抗原性,决定着慢性免疫排斥反应,将脱细胞的异种主动脉移植到宿主小型动物中产生慢性排斥反应,导致异种主动脉细胞外基质降解,进而血管扩张,瘤体形成^[44]。1994 年 Allaire 等^[45]首次构建了去细胞异种主动脉移植大鼠模型,一般在移植后 2 个月内瘤体形成并趋于稳定,由于去细胞后导致细胞外基质直接暴露于血液循环中,继而容易导致血管内血栓形成。该模型的优点是动脉瘤扩张速度是恒定的;不足之处是手术复杂,操作难度大,需要成熟的血管吻合技术,难以广泛推广。

(2) 低灌注模型 低灌注成瘤原理:通过外科手术造成腹主动脉外膜血管低灌注,导致血管外膜缺氧,随后炎症细胞在局部浸润,释放 MMP,降解弹性纤维和胶原纤维,促进瘤体形成;此外,低氧环境不仅能导致腔内形成血栓,阻断腔内血流向血管壁扩散,加重局部血管缺氧,还能促进大量脂肪细胞浸润增殖,释放单核巨噬细胞趋化因子,加重炎症细胞浸润,进一步加重血管扩张,甚至出现瘤体破裂^[46]。2015 年 Tanaka 等^[47]首次建立血管外膜低灌注大鼠模型,通过充分游离裸露肾下腹主动

脉,阻断来自周围血管组织的血流,同时在腹主动脉内插聚氨酯导管,并在导管上进行结扎,阻断来自主动脉壁近端流向的血流,造成肾下腹主动脉外膜缺血缺氧,术后 28 天即可成瘤,成瘤率达 80%,形成的瘤体有自发破裂倾向。该模型的优点是不仅模拟了慢性炎症细胞浸润,细胞外基质降解,平滑肌细胞凋亡等人类 AAA 基本病理特征,还再现了腔内附壁血栓和外膜脂肪细胞浸润增殖等人类 AAA 特有现象,其中外膜脂肪细胞是诱导动脉瘤破裂的关键因素^[48-49]。不足之处是不能完全模拟人类 AAA 病理特征,如缺乏动脉粥样硬化,且手术操作较复杂,需要具备一定的血管外科基础。

1.1.3 基因模型 基因模型成瘤原理:主要通过转基因和基因敲除等技术造成基因突变,通过血管壁自发炎症反应、动脉粥样硬化和(或)血管壁细胞外基质缺陷,加速弹性蛋白、胶原蛋白降解和平滑肌细胞消失,进而形成动脉瘤^[50-52]。基因模型的目的是检测特定基因对 AAA 形成的影响,常常与化学诱导模型联合。多项研究表明 MMP-9 基因敲除和 MMP-9、MMP-12 双基因敲除可以阻止 PPE 诱导 AAA 形成, MMP-2 或 MMP-9 基因敲除可以抑制 CaCl_2 诱导 AAA 形成^[53-54]。Ang II 模型所采用的 ApoE^{-/-} 和 LDLR^{-/-} 小鼠采用了基因敲除技术致小鼠自发形成高脂血症进而导致血管动脉粥样硬化显著提高成瘤率。此外,有文献^[53-54]报道,肥大细胞基因敲除小鼠、纤维蛋白 1 基因突变小鼠、TIMP1 缺陷小鼠、G 蛋白偶联受体缺陷和载脂蛋白 E 缺陷双基因敲除小鼠等根据不同研究靶点,靶向构建 AAA 模型,适合 AAA 发病机制的深入研究。该模型的缺点是基因敲除小鼠对饲养条件及实验条件要求高,且价格不菲。

1.2 大型动物模型

大型动物血管口径大,解剖形态与人类相似,手术耐受能力强,符合 AAA 手术方式和术后并发症研究中的实验要求。大型动物模型主要分为移植模型、补片模型、改变血流动力学模型 3 大类。

1.2.1 移植模型 移植成瘤原理:取移植体替换宿主同等长度腹主动脉,利用对移植体的免疫反应,诱发免疫炎症损伤作为始动因素并同时作用于成瘤的全过程,另一个因素是血流动力学,进一步促进瘤体形成^[55]。移植体种类繁多,主要包括生物移植体(牛颈静脉、同种/异种移植体)和人工材料移植体(聚四氟乙烯、尼龙、涤纶等)两大类^[56-57]。熊江等^[58]构建的同种异体犬移植模型,病理组织学

结果显示:内膜钙化、中膜弹力纤维降解以及外膜炎性浸润。其形态及病理生理特征与人类 AAA 类似。该模型的缺点是手术难度大,时间长,创伤大,需要熟练的血管外科技术。

表 1. 化学诱导模型与物理模型的优缺点
Table 1. Advantages and disadvantages of chemical induction model and physical model

| 方法 | | 优点 | 缺点 | 病理生理学特点 |
|--------|-------------------|---|---|--|
| 化学诱导模型 | Ang II | 操作相对简单,不需开腹,创伤小 | 成瘤率只有 60%,死亡率达 20%,瘤体位于肾上腹主动脉段,破裂是与内膜撕裂相关的早期事件 | 合并动脉粥样硬化、内膜损伤、血栓形成、细胞外基质降解、炎症细胞浸润 |
| | PPE | 存活率和成瘤率皆可达到 90% 以上,且瘤体形状多呈梭形或囊状,瘤体位置位于肾下腹主动脉段 | 主动脉扩张率存在高度变异性,早期或晚期均有破裂风险,该模型建模难度大,依赖于显微设备,需具备一定的血管外科基础 | 在动脉瘤形成的早期阶段,弹性板层被破坏,腔内血栓形成,随后炎症细胞浸润,平滑肌细胞向合成表型转化 |
| | CaCl ₂ | 技术简单容易实施,不需要对主动脉进行显微外科手术 | 成瘤质量不高,即使把 AAA 定义为直径扩张 20%,成瘤率只有 66.7% | 炎症细胞浸润、平滑肌细胞凋亡、细胞外基质降解和钙沉积 |
| | BAPN | 方法极为简单,不需手术操作 | 瘤体不稳定,破裂率高,重复性差,且瘤体位置多位于胸主动脉,是一种急性炎症动脉瘤 | 内皮损伤、弹性纤维断裂和大量炎症细胞浸润(中性粒细胞为主) |
| | 两种及以上化学物质 | 联合 AAA 的高危因素,瘤体形成过程与人类 AAA 相似 | 操作较单一化学诱导模型复杂 | 不同化学物质组合出现不同的病理生理表现 |
| 物理模型 | 去细胞异种移植 | 动脉瘤扩张速度是恒定的 | 手术复杂,操作难度大,需要成熟的血管吻合技术,难以广泛推广 | 免疫炎症反应,细胞外基质降解,腔内血栓形成 |
| | 低灌注 | 成瘤周期短,成瘤率达 80%,形成的瘤体有自发破裂倾向 | 手术操作较复杂,需要具备一定的血管外科基础 | 慢性炎症细胞浸润,细胞外基质降解,平滑肌细胞凋亡,腔内附壁血栓和外膜脂肪细胞浸润增殖 |

表 2. 不同方式诱导的小鼠 AAA 模型经典例子
Table 2. Classic examples of mouse abdominal aortic aneurysm models induced by different methods

| 动物模型 | 代表性参考文献 |
|----------------------|-------------|
| Ang II 模型 | [12] |
| PPE 模型 | [29] |
| CaCl ₂ 模型 | [34] |
| BAPN 模型 | [40] |
| 化学组合模型 | [13][41-43] |
| 基因模型 | [50-54] |

1.2.2 补片模型 补片成瘤原理:将腹主动脉做一切口,用结构上相对薄弱的补片进行修补,引起术后扩张成瘤^[59]。最常见的补片材料是静脉、肠管、腹直肌筋膜和假体血管移植物,其中肠管和静脉补片形成的瘤体有破裂风险^[60]。该模型的优点是所构建的瘤体大小、形态可控,手术难度较移植法小,成瘤率可达 100%。然而,也有不足之处,这种模型不能模拟人类 AAA 的发病机制和病理生理

特点,仅适合在形态学上的研究。
1.2.3 改变血流动力学模型 改变血流动力学成瘤原理:通过一系列方法缩小腹主动脉远端直径,导致血管狭窄,改变血流动力学,使血液形成湍流,对血管壁造成压力,进而导致瘤体形成^[61]。该模型的优点是手术难度小,时间短,创伤相对小,但存在低成瘤率等不足。Moláček 等^[62]在此基础上联合灌注弹性蛋白酶显著提高了成瘤率,且模拟了人类 AAA 病理生理特点。

2 小 结

理想的 AAA 动物模型是能准确地模拟人类 AAA 行为表象和病理生理特征,进而为 AAA 发病机制的研究及其治疗方式提供理论和实践基础。随着科学技术的发展目前已有多种实验动物成功诱导出 AAA 模型,其各有优劣之处,可根据不同的研究目的选择不同的动物模型。其中小鼠 AAA 模型似乎是最为研究者所追捧,它们体积小,成本低,

易于操作,且可以通过基因工程技术来模仿人类疾病,奠定了它们在这个快速发展领域中不可替代的地位。虽然目前对 AAA 动物实验的研究转换到临床研究均未得到阳性结果,使研究者对 AAA 动物模型的可靠性提出质疑。实际上,实验动物与人类存在物种差异,不能简单地将两者的研究结果等同,动物模型是作为临床研究的重要补充,使研究者可以深入研究疾病复杂的发病机制,并可能在未来开发靶向治疗。

[参考文献]

- [1] KRISHNA S M, MORTON S K, LI J, et al. Risk factors and mouse models of abdominal aortic aneurysm rupture[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7250.
- [2] YAO F, YAO Z, ZHONG T, et al. Imatinib prevents elastase-induced abdominal aortic aneurysm progression by regulating macrophage-derived MMP9[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 860: 172559.
- [3] DATTANI N, SAYERS R D, BOWN M J. Diabetes mellitus and abdominal aortic aneurysms: a review of the mechanisms underlying the negative relationship[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2018, 15(5): 367-374.
- [4] FATTAHI N, ROSENBLAD A, KRAGSTERMAN B, et al. Risk factors in 50-year-old men predicting development of abdominal aortic aneurysm[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 72(4): 1337-1346.
- [5] FASHANDI A Z, SPINOSA M, SALMON M, et al. Female mice exhibit abdominal aortic aneurysm protection in an established rupture model[J]. *J Surg Res*, 2020, 247: 387-396.
- [6] GOLLEDGE J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 225-242.
- [7] PATELIS N, MORIS D, SCHIZAS D, et al. Animal models in the research of abdominal aortic aneurysms development[J]. *Physiol Res*, 2017, 66(6): 899-915.
- [8] LINDQUIST L M, HULTGREN R, BERGMAN O, et al. Tunica-specific transcriptome of abdominal aortic aneurysm and the effect of intraluminal thrombus, smoking, and diameter growth rate[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(11): 2700-2713.
- [9] PIACENTINI L, WERBA J P, BONO E, et al. Genome-wide expression profiling unveils autoimmune response signatures in the perivascular adipose tissue of abdominal aortic aneurysm[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2): 237-249.
- [10] TRACHET B, PIERSIGILLI A, FRAGA-SILVA R A, et al. Ascending aortic aneurysm in angiotensin II-infused mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(4): 673-681.
- [11] OWENS A P, SUBRAMANIAN V, MOORLEGHEN J J, et al. Angiotensin II induces a region-specific hyperplasia of the ascending aorta through regulation of inhibitor of differentiation 3[J]. *Circ Res*, 2010, 106(3): 611-619.
- [12] TRACHET B, FRAGA-SILVA R A, JACQUET P A, et al. Incidence, severity, mortality, and confounding factors for dissecting AAA detection in angiotensin II-infused mice: a meta-analysis[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 108(1): 159-170.
- [13] DAUGHERTY A, MANNING M W, CASSIS L A. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(11): 1605-1612.
- [14] ADELSPERGER A R, PHILLIPS E H, IBRIGA H S, et al. Development and growth trends in angiotensin II-induced murine dissecting abdominal aortic aneurysms[J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(8): e13668.
- [15] ZHAO G, LU H, CHANG Z, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the cellular heterogeneity of aneurysmal infrarenal abdominal aorta[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(5): 1402-1416.
- [16] WANG Y, AIT-OUFELLA H, HERBIN O, et al. TGF-beta activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II-infused mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(2): 422-432.
- [17] HALPERN V J, NACKMAN G B, GANDHI R H, et al. The elastase infusion model of experimental aortic aneurysms: synchrony of induction of endogenous proteinases with matrix destruction and inflammatory cell response[J]. *J Vasc Surg*, 1994, 20(1): 51-60.
- [18] FAN Y, LI N, LIU C, et al. Excessive methionine supplementation exacerbates the development of abdominal aortic aneurysm in rats[J]. *J Vasc Res*, 2019, 56(5): 230-240.
- [19] SÉNÉMAUD J, CALIGIURI G, ETIENNE H, et al. Translational relevance and recent advances of animal models of abdominal aortic aneurysm[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): 401-410.
- [20] AZUMA J, MAEGDEFESSEL L, KITAGAWA T, et al. Assessment of elastase-induced murine abdominal aortic aneurysms: comparison of ultrasound imaging with in situ video microscopy[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011: 252141.
- [21] ANIDJAR S, SALZMANN J L, GENTRIC D, et al. Elastase-induced experimental aneurysms in rats[J]. *Circulation*, 1990, 82(3): 973-981.
- [22] YAMAGUCHI T, YOKOKAWA M, SUZUKI M, et al. Shortened elastase infusion time in the elastase-induced rat aneurysm model[J]. *J Surg Res*, 1999, 85(1): 158-162.
- [23] HU G, DONG Z, FU W. A novel modification of the murine elastase infusion model of abdominal aortic aneurysm formation[J]. *Ann Vasc Surg*, 2017, 42: 246-253.
- [24] 汪浩, 景在平. 腹主动脉瘤发病机理的实验研究 I. 腹主动脉瘤动物模型的建立及改进[J]. *中国现代普通外科进展*, 2002(4): 211-213.
- [25] CARSTEN C G, CALTON W C, JOHANNING J M, et al. Elastase is not sufficient to induce experimental abdominal aortic aneurysms[J]. *J Vasc Surg*, 2001, 33(6): 1255-1262.
- [26] DOBRIN P B. Animal models of aneurysms[J]. *Ann Vasc Surg*, 1999, 13(6): 641-648.
- [27] XIE S, MA L, GUAN H, et al. Daphnetin suppresses experimental abdominal aortic aneurysms in mice via inhibition of aortic mural inflammation[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 221.
- [28] NCHIMI A, COURTOIS A, EL HACHEMI M, et al. Multimodality imaging assessment of the deleterious role of the intraluminal thrombus on the growth of abdominal aortic aneurysm in a rat model[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(7): 2378-2386.
- [29] BHAMIDIPATI C M, MEHTA G S, LU G, et al. Development of a novel murine model of aortic aneurysms using peri-adventitial

- elastase[J]. *Surgery*, 2012, 152(2): 238-246.
- [30] BOSTRÖM K, WATSON K E, STANFORD W P, et al. Atherosclerotic calcification: relation to developmental osteogenesis[J]. *Am J Cardiol*, 1995, 75(6): 88B-91B.
- [31] TAKEI Y, TANAKA T, KENT K C, et al. Osteoclastogenic differentiation of macrophages in the development of abdominal aortic aneurysms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1962-1971.
- [32] WANG Y, KRISHNA S M, MOXON J, et al. Influence of apolipoprotein E, age and aortic site on calcium phosphate induced abdominal aortic aneurysm in mice[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(1): 204-212.
- [33] FREESTONE T, TURNER R J, HIGMAN D J, et al. Influence of hypercholesterolemia and adventitial inflammation on the development of aortic aneurysm in rabbits[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(1): 10-17.
- [34] CHIOU A C, CHIU B, PEARCE W H. Murine aortic aneurysm produced by periarterial application of calcium chloride[J]. *J Surg Res*, 2001, 99(2): 371-376.
- [35] KARAPOLAT S, UNLU Y, ERKUT B, et al. Influence of indomethacin in the rat aneurysm model[J]. *Ann Vasc Surg*, 2006, 20(3): 369-375.
- [36] BASALYGA D M, SIMIONESCU D T, XIONG W F, et al. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model[J]. *Circulation*, 2004, 110(22): 3480-3487.
- [37] ISENBURG J C, SIMIONESCU D T, STARCHER B C, et al. Elastin stabilization for treatment of abdominal aortic aneurysms[J]. *Circulation*, 2007, 115(13): 1729-1737.
- [38] YAMANOUCHI D, MORGAN S, STAIR C, et al. Accelerated aneurysmal dilation associated with apoptosis and inflammation in a newly developed calcium phosphate rodent abdominal aortic aneurysm model[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 56(2): 455-461.
- [39] TRACKMAN P C. Functional importance of lysyl oxidase family propeptide regions[J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12(1): 45-53.
- [40] ZHENG H Q, RONG J B, YE F M, et al. Induction of thoracic aortic dissection: a mini-review of β -aminopropionitrile-related mouse models[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2020, 21(8): 603-610.
- [41] LU G, SU G, DAVIS J P, et al. A novel chronic advanced stage abdominal aortic aneurysm murine model[J]. *J Vasc Surg*, 2017, 66(1): 232-242. e4.
- [42] HASHIZUME T, SON B K, TANIGUCHI S, et al. Establishment of novel murine model showing vascular inflammation-derived cognitive dysfunction[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4023.
- [43] FOLKESSON M, SADOWSKA N, VIKINGSSON S, et al. Differences in cardiovascular toxicities associated with cigarette smoking and snuff use revealed using novel zebrafish models[J]. *Biol Open*, 2016, 5(7): 970-978.
- [44] BOEER U, BUETTNER F F, KLINGENBERG M, et al. Immunogenicity of intensively decellularized equine carotid arteries is conferred by the extracellular matrix protein collagen type VI[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105964.
- [45] ALLAIRE E, GUETTIER C, BRUNEVAL P, et al. Cell-free arterial grafts: morphologic characteristics of aortic isografts, allografts, and xenografts in rats[J]. *J Vasc Surg*, 1994, 19(3): 446-456.
- [46] KUGO H, ZAIMA N, TANAKA H, et al. Pathological analysis of the ruptured vascular wall of hypoperfusion-induced abdominal aortic aneurysm animal model[J]. *J Oleo Sci*, 2017, 66(5): 499-506.
- [47] TANAKA H, ZAIMA N, SASAKI T, et al. Hypoperfusion of the adventitial Vasa vasorum develops an abdominal aortic aneurysm[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134386.
- [48] TANAKA H, UNNO N, SUZUKI Y, et al. Hypoperfusion of the aortic wall secondary to degeneration of adventitial Vasa vasorum causes abdominal aortic aneurysms[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(11): 1327-1332.
- [49] MIYAMOTO C, KUGO H, HASHIMOTO K, et al. Effect of a high-sucrose diet on abdominal aortic aneurysm development in a hypoperfusion-induced animal model[J]. *J Oleo Sci*, 2018, 67(5): 589-597.
- [50] AHLUWALIA N, LIN A Y, TAGER A M, et al. Inhibited aortic aneurysm formation in BLT1-deficient mice[J]. *J Immunol*, 2007, 179(1): 691-697.
- [51] DAUGHERTY A. Mouse models of atherosclerosis[J]. *Am J Med Sci*, 2002, 323: 3-10.
- [52] THOMPSON R W, CURCI J A, ENNIS T L, et al. Pathophysiology of abdominal aortic aneurysms: insights from the elastase-induced model in mice with different genetic backgrounds[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1085(1): 59-73.
- [53] LONGO G M, XIONG W, GREINER T C, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(5): 625-632.
- [54] PYO R, LEE J K, SHIPLEY J M, et al. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms[J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(11): 1641-1649.
- [55] RIBER S S, ALI M, BERGSETH S H, et al. Induction of autoimmune abdominal aortic aneurysm in pigs: a novel large animal model[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2017, 20: 26-31.
- [56] WHITBREAD T, BIRCH P, ROGERS S, et al. A new animal model for abdominal aortic aneurysms: initial results using a multiple-wire stent[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1996, 11(1): 90-97.
- [57] YAO J S, ESKANDARI M K, PARODIA J. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms, 1991: two decades later[J]. *Ann Vasc Surg*, 2012, 26(7): 895-905.
- [58] 熊江, 王深明. 同种异体犬腹主动脉移植构建腹主动脉瘤模型[J]. *老年医学与保健*, 2007, 13(2): 88-89.
- [59] TURK A S, AAGAARD-KIENITZ B, NIEMANN D, et al. Natural history of the canine vein pouch aneurysm model[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28(3): 531-532.
- [60] VERBRUGGHE P, VERHOEVEN J, CLIJSTERS M, et al. Creation of abdominal aortic aneurysms in sheep by extrapolation of rodent models: is it feasible[J]. *Ann Vasc Surg*, 2018, 52: 225-236.
- [61] 师佩璐, 董红霖, 胡杰, 等. 合并流出道狭窄的腹主动脉瘤动物模型的建立[J]. *中华普通外科杂志*, 2017, 32(11): 968-969.
- [62] MOLÁČEK J, TRESKA V, KOBR J, et al. Optimization of the model of abdominal aortic aneurysm: experiment in an animal model[J]. *J Vasc Res*, 2009, 46(1): 1-5.

(此文编辑 文玉珊)