

本文引用: 周思静, 罗诗雯, 潘永豪, 等. 球囊损伤动物模型建立与运用的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(12): 1098-1104. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.12.014.

• 文献综述 •

[文章编号] 1007-3949(2022)30-12-1098-07

球囊损伤动物模型建立与运用的研究进展

周思静¹, 罗诗雯², 潘永豪², 唐勤慧¹, 杨冬梅¹

(1. 湖南中医药大学医学院, 湖南省长沙市 410208; 2. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南省长沙市 410208)

[摘要] 心血管疾病是造成人类死亡的首要原因。其中, 血管狭窄疾病在心血管疾病中占比高, 严重危害着人们身心健康。支架介入治疗是目前治疗血管狭窄最常用的方法, 但冠状动脉、颈动脉和其他外周动脉经皮腔内血管成形术后再狭窄比例非常高, 严重影响了介入治疗患者的预后。稳定的动物模型能够为研究解决经皮介入治疗后再狭窄提供工具。因此, 文章整理了球囊损伤动物模型的建立方法及运用研究进展, 以期防治心血管疾病的研究提供依据。

[关键词] 球囊损伤; 动物模型; 心血管疾病; 经皮腔内血管成形术; 血管再狭窄

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Progressing on methods of creating balloon injury animal model and its application

ZHOU Sijing¹, LUO Shiwen², PAN Yonghao², TUO Qinhui¹, YANG Dongmei¹

(1. School of Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Hunan 410208, China)

[ABSTRACT] Cardiovascular diseases are the leading cause of human death. Among them, vascular stenosis diseases account for a high proportion of cardiovascular diseases, which seriously endanger people's physical and mental health. Stent intervention is currently the most commonly used method for the treatment of vascular stenosis, but the proportion of restenosis after percutaneous intervention of coronary, carotid and peripheral arteries is very high, which seriously affects the prognosis of interventional patients. Therefore, a stable animal model can provide a tool for research and resolution of restenosis after percutaneous intervention. This article summarizes the method of creating balloon injury animal model and its application, in order to provide basis for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

[KEY WORDS] balloon injury; animal model; cardiovascular disease; percutaneous transluminal angioplasty; vascular restenosis

心血管疾病每年造成 1 750 万人死亡, 已成为世界范围内的首要致死原因之一^[1]。血管狭窄疾病在心血管疾病中占比高, 由于血管管腔狭窄闭塞, 导致局部缺血、组织梗死而引起高的致残率与致死率, 严重危害人们身心健康。自 1977 年 Andreas Gruentzig 成功使用双腔球囊完成血管成形术后, 经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 成为治疗冠状动脉狭窄最常用的

方法^[2]。但冠状动脉及其他手术血管在血管成形术后再狭窄比例非常高, 这严重影响了介入治疗患者的预后。目前, 球囊损伤动物模型在 PCI 后再狭窄的研究中运用广泛。

完整的血管内皮对血管有保护作用, 内膜增生是血管再狭窄的主要因素。血管再狭窄主要是因为血管内皮受损, 从而在血管损伤处大量细胞堆积形成增生内膜。球囊损伤术通过球囊的置入与拉

[收稿日期] 2022-04-06

[修回日期] 2022-05-22

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目 (2022JJ40314); 湖南省重点研发计划项目 (2022SK2011); 湖南省教育厅重点项目 (20A379); 湖南省教育厅一般项目 (19C1421); 湖南中医药大学校级项目 (2020XJJ010); 湖南中医药大学大学生创新创业训练计划项目 (2021127)

[作者简介] 周思静, 主要研究方向为心血管疾病防治研究, E-mail: 2521200724@qq.com。通信作者杨冬梅, 硕士, 实验师, 主要研究方向为心血管疾病防治研究, E-mail: 1607594768@qq.com。

伤使血管内皮受到机械损伤,模拟血管内膜增生,为血管再狭窄等心血管疾病的防治研究提供了工具。因此,文章就目前球囊损伤动物模型的建立方法及运用进行综述,为进一步研究心血管疾病提供思路。

1 模型的建立

1.1 动物选择

1.1.1 大鼠 大鼠成本低且容易饲养,实验手术所需器械简单、手术耐受性强、繁殖和生长速度快、建模周期短且血管内膜结构相对简单,是球囊损伤动物模型常用动物之一^[3]。大鼠球囊损伤部位一般在颈总动脉与腹主动脉。大鼠行动脉球囊术损伤动脉后,血管平滑肌细胞出现显著异常增殖^[4],3~4 周后血管内膜增厚程度达到最大并稳定^[5]。此外,市面上针对大鼠的抗体非常多,更方便后续的生物化学检测。但由于大鼠动脉较细,手术视野小,与家兔相比手术操作较为不便。

1.1.2 家兔 家兔体型适中、饲养方便、费用较低且实验重复性好,亦为球囊损伤动物模型常用动物^[6]。家兔血管和人的冠状动脉大小相近,易于分离进行导管操作,肉眼直视下手术成功率高^[7]。家兔常被用于球囊损伤的部位有颈总动脉、腹主动脉、髂动脉。家兔球囊损伤血管后会出现明显的管腔狭窄及内膜增生,造模效果好^[8]。

1.1.3 小鼠 小鼠具有易繁殖、产仔量大而用药量少等特点。由于其在病理及组织学形态上与人类极其相近,可通过在股动脉、颈动脉行导丝损伤术从而用于血管再狭窄等心血管疾病的研究^[9]。但小鼠血管过于细小,所以操作时需要借助显微镜,对手术的操作难度与精细程度大大提高。

1.1.4 猪 猪的冠状动脉在解剖学和生理学上与人类相似,冠状动脉在损伤后可见增厚的新内膜,与人的血管再狭窄的新内膜相同,且损伤后血管壁撕裂程度及修复的增厚程度与球囊损伤程度成正比^[10]。在心血管疾病研究中,使用小型猪冠状动脉制备模型是认可度很高的方法之一^[11]。但猪价格较高,且正常体型的猪不利于搬运和管理,故其运用受到一定限制。

1.1.5 其他动物 除大鼠、家兔和猪外,犬、猴等大型动物也用于球囊损伤动物模型。但由于犬、猴等大型动物造模过程复杂,需较多人力物力,耗时长,影响因素多,且费用较高,饲养不便,运用并不广泛。同时,研究发现犬、豚鼠等动物对动脉粥样

硬化斑块、血管狭窄等疾病的敏感程度与人类有较大差异^[12],更是限制了其运用。

1.2 建立的方法

1.2.1 切口及拉伤部位选择 家兔与大鼠作为常见的球囊损伤模型动物,常选择颈动脉、股动脉作为切口位置,用球囊拉伤腹主动脉、股动脉、髂动脉(表 1 和表 2)。家兔及大鼠从颈部做切口拉伤主动脉弓以下的血管时一般选用左侧的颈总动脉^[13]或颈外动脉^[14],导丝进入左侧的血管后更易滑入降主动脉,右侧入路有插入心脏的风险,故极少使用。同时,由于大鼠及家兔的髂动脉、颈动脉有双侧血管,一般选择将其一侧髂动脉拉伤,另一侧髂动脉作为对照,以便节约样本量及工作量^[15]。

表 1. 家兔球囊损伤术切口与拉伤部位

Table 1. Incision and site of balloon injury in rabbits

切口	拉伤部位	参考文献
耳中央动脉	颈总动脉	[6]
颈总动脉	腹主动脉	[13]
颈外动脉	颈总动脉	[16]
颈总动脉	髂动脉	[17]
股动脉	颈总动脉	[18]
股动脉	髂动脉	[19]
股动脉	腹主动脉	[20]
股动脉	椎动脉	[21]

表 2. 大鼠球囊损伤术切口与拉伤部位

Table 2. Incision and site of balloon injury in rats

切口	拉伤部位	参考文献
颈外动脉	颈总动脉	[14]
颈外动脉	髂动脉	[22]
颈总动脉	主动脉	[23]
腹主动脉	髂动脉	[24]
股动脉	腹主动脉	[25]
股动脉	股动脉	[26]

然而家兔及大鼠虽常作为球囊损伤动物模型,但二者在细微解剖结构与代谢方面有明显差异。有研究发现,与人类动脉相比,大鼠颈动脉没有血管滋养管,且内膜下层更薄,中膜弹性蛋白的百分比也低于人类,所以大鼠球囊损伤模型中髂动脉和腹主动脉为更好的选择^[27]。同时,大鼠在血管再狭窄的诱导及对高脂的敏感方面不及家兔。家兔体内的血浆化学成分脂质代谢与人类更相似,更适合

动脉粥样硬化等心血管疾病相关的研究。另外,鼠类血液中一氧化氮(nitric oxide, NO)代谢物远高于人类,NO和氧化应激在调节冠状动脉微血管功能中十分重要,因此鼠类与人类相比对氧化应激有更强的耐受力,可能无法准确模拟人体情况^[9]。

近年来,有学者对球囊损伤动物模型中大鼠与家兔的切口、拉伤部位作出调整优化。叶鹏飞等^[6]选取兔耳中央动脉穿刺入路,在颈总动脉处行球囊损伤,大大减少了创伤,提高了实验效率。田春鸥等^[21]选用家兔行经股动脉内椎动脉颅内段球囊损伤术,建立了较稳定的脑动脉粥样硬化模型。王学宁等^[24]打开大鼠腹腔,钝性分离出腹主动脉和双侧髂动脉,在腹主动脉做一纵行切口将球囊放入,至左髂动脉行球囊损伤术。通过选择损伤髂动脉的研究通常从颈部动脉穿刺^[22],与先前实验相比,该实验优点在于球囊损伤过程可视化,保证髂动脉精准全程拉伤,缺点是腹主动脉切口以及大鼠腹壁的缝合技术要求较高。

小鼠导丝损伤模型原理与球囊损伤模型相似,其主要通过在小鼠的颈外动脉或股动脉上剪开小口后,插入直径常为0.25 mm或0.38 mm金属导丝进入颈总动脉,旋转进退5~6次后退出导丝,后结扎颈外动脉^[28-29]。除了旋转进退外,也有研究者在切开放入金属丝后将铁丝在原位放置1 min以剥脱内膜^[29]。导丝损伤术不需要将球囊置入血管中,降低了操作难度,也适用于小鼠小型实验动物的特性。然而小鼠血管细小,而该操作涉及血管切口、插入导丝、多次旋转进退等多个步骤,整个过程动作应尽量轻柔。

而猪在作为球囊损伤模型动物时,常从股动脉入路,在冠状动脉造影的辅助下进入冠状动脉,并根据动脉大小确定最佳损伤部位,可在冠状动脉左前降支、回旋支和右冠状动脉行损伤术。除此之外,还有研究者选择猪股浅动脉及颈总动脉作为损伤血管^[30]。Nakazaki等^[31]使用小型猪颈动脉植入支架,从股动脉入路,一直延伸到颈部,用颈总动脉研究颈动脉狭窄,实验用猪颈总动脉模拟人颈总动脉,猪锁骨下动脉模拟人类大脑中动脉进行血管再狭窄造模。

1.2.2 术后处理 家兔和大鼠球囊损伤的常用入路部位为颈外动脉、颈总动脉和股动脉入口。有学者发现同样实施颈总动脉损伤,股动脉入路组的血管壁增厚程度显著高于颈外动脉入路组^[32]。由于颈外动脉较细,一拉伤后可直接进行结扎处理。对于颈总动脉和股动脉,大鼠一般采取结扎处理,

家兔可采用缝合处理。但由于股动脉、颈总动脉血流量大,结扎对模型动物的整体血流影响较大。刘洋等^[33]发现,经颈总动脉入路、拉伤髂动脉的家兔采用血管缝合比血管结扎方法更容易形成粥样斑块。然而缝合血管虽然对整体血流状况影响较小,但对技术要求较高,操作不当会使模型动物死亡率升高。

目前有研究直接从家兔体表穿刺,注入造影剂引导导丝到达目标部位,更好地模拟临床上的介入手术^[34]。此法更好地避免了血流动力学的异常,降低了感染率,且体表穿刺方便造模二次拉伤同一部位^[35],但该方法对技术要求较高,一次失败可能造成局部血肿,短时间内难以再次穿刺。

小鼠导丝模型损伤股动脉时常选择股动脉的分支作为切口血管以及手术后结扎血管,如股动脉肌支^[36]、上腹支^[37],不截断股动脉主干血流。损伤小鼠颈总动脉时常选择颈外动脉入路然后结扎。而猪的冠状动脉模拟损伤更接近临床手术的步骤,常选择股动脉为手术入路位置,使用动脉鞘管辅助,手术后常压迫止血。近年来,选择猪颈动脉作为模拟损伤或者支架置入血管的研究也常选择股动脉作为入路血管,极少选用切开颈外动脉的方式。

1.3 模型评价

目前,一般通过观察血管形态改变以验证球囊损伤动物模型是否造模成功。大多数学者通过术后向大鼠颈静脉注射0.5%伊文蓝后,立即取材观察是否造模成功^[38]。也有学者直接在大鼠手术2周后取组织免疫学染色观察^[39]。但上述方法均存在消耗动物样本与等待时间过长的缺点。

近年来,影像手段在球囊损伤模型的评估与检测中起到关键作用。罗明华等^[40]运用光学干涉断层成像技术观测血管管腔、内膜情况来检测球囊损伤模型是否造模成功。超声探测技术也在检测方面发挥了重要作用,曹明满等^[41]对已实施腹主动脉球囊损伤的家兔行经腹彩色多普勒超声检查,测得包括血管内径、血流速度等血流动力学相关参数,将其与病理切片一同作为模型是否成功的评价指标。孙晴等^[42]使用超声测量收缩期峰值流速评估血管状态,判断手术是否成功。黄品同等^[43]研究发现超声造影参数EI值可以用于研究新生血管情况以及评估斑块稳定情况。影像设备不仅可对血管的状态进行检测保证模型的质量并获得相关指标参数,具有安全无创的优点,同时还能对造模过程进行动态监测。另外,影像设备在球囊损伤动物模型中的运用对血管斑块的影像学诊断及特异性示踪剂的研制也起到一定促进作用。

2 模型的运用

2.1 PCI 术后再狭窄

球囊损伤动物模型单独使用主要用于 PCI 术后并发症^[13]、颈动脉狭窄治疗后并发症^[32]等疾病的防治研究。学者通过球囊损伤动物模型探讨支架介入后造成血管内膜损伤,局部血管释放一系列炎症因子从而促进内皮细胞、血管平滑肌细胞异常增殖迁移及表型转化引起的血管壁增厚、管腔狭窄机制,为心血管疾病的防治提供依据。

2.2 洗脱支架药物研发

目前,球囊损伤动物模型广泛运用于药物洗脱支架效果检测及药物洗脱球囊的研发中。有学者通过建立家兔髂动脉球囊损伤模型检测依维莫司洗脱等支架涂层在使用期间的完整情况^[44]。Huang 等^[45]从家兔颈动脉置入球囊支架,证明 RhoA 抑制剂洗脱支架可以抑制血管平滑肌细胞的表型转化。Chen 等^[19]建立家兔髂动脉球囊损伤模型 28 天后,从颈总动脉置入四甲基吡嗪涂层球囊对损伤血管进行扩张,发现甲基吡嗪涂层球囊有效减轻了兔髂动脉球囊损伤模型中的血管再狭窄。Zhu 等^[46]使用猪模型评价新型药物洗脱生物可吸收支架的生物相容性等多种性质。近年来,越来越多的研究者利用球囊损伤再狭窄模型探讨中药单体成分如苦参素^[47]、姜黄素^[48]等在药物洗脱支架、纳米材料的研究。药物与球囊支架的结合涉及到药物的亲水性、成模性^[44]、颗粒稳定性^[49]等方面,借用球囊损伤动物模型检测药物效果成为药物研发关键步骤。

2.3 动脉粥样硬化

球囊损伤联合高脂喂养在动脉粥样硬化性疾病造模运用中日渐广泛。陈素欣等^[50]用新西兰大白兔为动物建模,高脂饲料喂养 1 周后实行腹主动脉球囊扩张术,术后 2 周,在损伤部位发现管壁增厚、管腔狭窄、粥样斑块隆起明显、内含泡沫细胞,获得动脉粥样硬化模型。杨俊等^[51]用高脂喂养家兔 2 周后实施腹主动脉球囊损伤术,后续继续用高脂饲料喂养 10 周,结果发现兔主动脉内皮细胞脱落,内膜下见大量泡沫细胞,内膜中膜显著增厚。研究发现,单纯高脂喂养法建立的动脉粥样硬化模型动物体内的各个血管发生粥样硬化的时间和程度不同,但联合球囊损伤后模型动物可以在短期内迅速地获得病变明显的血管、提高了造模的效率、优化造模效果^[52]。

3 展 望

球囊损伤动物模型对心血管疾病的防治研究极为重要。在建立该模型过程中,研究者需要考虑多种因素,包括血管生理与人体血管相似程度、切口与入路以及造模部位的选择、损伤或结扎后动物的血流动力学情况等,选取最佳的实验因素才能够获得更科学可靠的结果。同时,目前在血管再狭窄的模型研究中,研究人员不再是单单以血管损伤后再狭窄程度为标准,更多有价值的研究深入到了组织、细胞层次,探究不同方法对血管不同层次组织的影响、对不同细胞增殖或特性的影响,同样也关注动物的整体状态、不同血流状态对模型效果的影响,力求更好地模拟临床疾病情况。目前,球囊损伤模型在药物研发和支架的改良创新、影像学研究等多个领域广泛运用。模型的改良需要广大科研工作者不断思考、不断探究。让更合适的方法运用在实验动物上,更好地模拟临床的血管再狭窄情况,评价动物模型是否有效最终还是取决于研究结果是否具有有良好的临床转化效果。

[参考文献]

- [1] 周 秀, 朱洪斌, 廖晓现. 血清内皮细胞特异性分子 1, 低氧诱导因子 1 α 水平与不稳定型心绞痛 PCI 术后支架内再狭窄的相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 347-351.
ZHOU X, ZHU H B, LIAO X X. Correlation analysis of serum endothelial cell specific molecule-1, hypoxia-inducible factor-1 α levels and in-stent restenosis after PCI in patients with unstable angina pectoris[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(4): 347-351.
- [2] 陈晓杰, 梁春玲, 于 洁, 等. 经皮冠状动脉介入治疗后患者血清长链非编码 RNA GAS5 水平与冠状动脉支架内再狭窄的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(12): 1066-1070.
CHEN X J, LIANG C L, YU J, et al. Correlation of serum long-chain non-coding RNA GAS5 level and coronary restenosis in patients after percutaneous coronary intervention[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(12): 1066-1070.
- [3] 徐 健, 冯 丰, 刘闰男, 等. 转染 OPN-002-siRNA 对大鼠颈动脉球囊损伤后内膜增生和 OPN, TGF- β 1, PCNA 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(11): 1107-1112.
XU J, FENG F, LIU G N, et al. Effects of OPN-002-siRNA transfection on intimal hyperplasia and OPN, TGF- β 1, PCNA expression after carotid balloon injury in rat [J]. Chin J Arterioscler, 2015, 23(11): 1107-1112.

- [4] 苏 斌. Wistar 大鼠颈动脉球囊损伤后再狭窄模型建立及载脂蛋白 J 与再狭窄的关系研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
SU B. Establishment of restenosis model in wistar rat carotid artery after balloon injury and the relationship between Apolipoprotein J and restenosis [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2015.
- [5] 刘 彬, 程 伟. 大鼠新型颈总动脉球囊损伤后狭窄模型的建立及其动态病理学观察[J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(5): 269-271.
LIU B, CHENG W. A new modeling and its dynamic pathologic observation of restenosis after carotid artery balloon-injury in rats [J]. Chin J Comp Med, 2007, 17(5): 269-271.
- [6] 叶鹏飞, 郭应坤, 张 怡, 等. 构建兔颈总动脉粥样硬化斑块模型的新方法及评价[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(3): 301-306.
YE P F, GUO Y K, ZHANG Y, et al. Establishment and evaluation of a rabbit model of carotid atherosclerotic plaque [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(3): 301-306.
- [7] 孙艳香, 冯 力, 袁 勇, 等. 血管紧张素 II 1 型受体自身抗体与动脉粥样硬化斑块局部炎症的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(2): 134-139.
SUN Y X, FENG L, YUAN Y, et al. The relationship between angiotensin II type 1 receptor autoantibody and local inflammation of atherosclerotic plaque [J]. Chin J Arterioscler, 2017, 25(2): 134-139.
- [8] 曹 旺, 李 霞, 刘彩霞, 等. 家兔颈总动脉血管内膜增生模型的探讨[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 1-8.
CAO W, LI X, LIU C X, et al. A model of vascular intimal hyperplasia of the common carotid artery in rabbits [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(4): 1-8.
- [9] CLEAVER O. Mouse models of vascular development and disease [J]. Curr Opin Hematol, 2021, 28(3): 179-188.
- [10] 陈雨荣, 安星兰, 汪正铸, 等. 猪作为人类疾病模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(7): 110-119.
CHEN Y R, AN X L, WANG Z Z, et al. Research progress on pigs as human disease models [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(7): 110-119.
- [11] WANG D, XU X, ZHAO M, et al. Accelerated miniature swine models of advanced atherosclerosis: a review based on morphology [J]. Cardiovasc Pathol, 2020, 49: 107241.
- [12] LEONG X F, NG C Y, JAARIN K. Animal models in cardiovascular research: hypertension and atherosclerosis [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 528757.
- [13] CHEN H, BI Y, JU S, et al. Hemodynamics and pathology of an enlarging abdominal aortic aneurysm model in rabbits[J]. PLoS One, 2018, 13(10): 0205366.
- [14] LIU E, SHI S, LI J, et al. Farrerol maintains the contractile phenotype of VSMCs via inactivating the extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase signaling[J]. Mol Cell Biochem, 2020, 475(1/2): 249-260.
- [15] 张宏伟. P-选择素和碱性成纤维细胞生长因子在球囊扩张术后兔颈总动脉壁的表达式及意义[D]. 四川: 西南医科大学, 2008.
ZHANG H W. Expression and significance of P-selectin and bFGF in arteria carotis communis of rabbit after balloon dilated [D]. Sichuan: Southwest Medical University, 2008.
- [16] 蓝文雅. 组织激肽释放酶抑制兔颈动脉球囊拉伤术后内膜增生及其机制研究[D]. 南京: 南京大学, 2014.
LAN W Y. Tissue kallikrein inhibits intimal hyperplasia after carotid artery balloon injury in rabbits and its underlying mechanisms [D]. Nanjing: Nanjing University, 2014.
- [17] 曹 路, 赵 翠, 丛洪良, 等. 兔髂动脉再狭窄模型中连接蛋白的表达[J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(12): 1115-1120.
CAO L, ZHAO C, CONG H L, et al. The expression of connexin in rabbit iliac artery restenosis models [J]. J Clin Cardiol, 2014, 30(12): 1115-1120.
- [18] 许荣睿. Fogarty 球囊构建动脉损伤模型及移植内皮祖细胞预防动脉成形术后再狭窄[D]. 南京: 东南大学, 2015.
XU R R. Construction of arterial injury model and transplantation of endothelial progenitor cells to prevent restenosis after percutaneous transluminal angioplasty [D]. Nanjing: Southeast University, 2015.
- [19] CHEN L, PANG S, HAO C, et al. Prevention of neointimal formation after angioplasty using tetramethylpyrazine-coated balloon catheters in a rabbit iliac artery model[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2019, 9(5): 472-480.
- [20] YANG X, JIA J, YU Z, et al. Inhibition of JAK2/STAT3/SOCS3 signaling attenuates atherosclerosis in rabbit [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 133.
- [21] 田春鸥, 张 鑫, 袁 媛, 等. 家兔脑动脉粥样硬化性狭窄模型的建立[J]. 中国临床医学, 2016, 23(4): 444-448.
TIAN C O, ZHANG X, YUAN Y, et al. Development of atherosclerotic intracranial arterial stenosis model of rabbits [J]. Chin J Curr Clin Med, 2016, 23(4): 444-448.
- [22] 钟 武, 关 霞, 龙汉安, 等. 球囊损伤加高脂喂养建立大鼠髂动脉粥样硬化模型[J]. 中外医疗, 2008(21): 4-5.
ZHONG W, GUAN X, LONG H A, et al. Establishing an iliac atherosclerosis model of rats with balloon injury and high-cholesterol diet [J]. Chin Foreign Med Treat,

- 2008(21): 4-5.
- [23] ZOU G, ZHU J, LIU Z, et al. Detoxification and activating blood circulation decoction reduces restenosis involving the TLR4/NF- κ B pathway after balloon injury [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2019, 140: 1-8.
- [24] 王学宁, SI Pham, 燕子, 等. 大鼠髂动脉球囊损伤模型的建立及血管组织学观察[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(5): 681-684.
- WANG X N, SI P, YAN Z, et al. Establishment of rat iliac artery balloon injury model and determination of vascular histology [J]. *Chin Rem Clin*, 2018, 18(5): 681-684.
- [25] LIU C, YUAN D, CRAWFORD R, et al. Directly cooling gut prevents mortality in the rat model of reboa management of lethal hemorrhage[J]. *Shock*, 2021, 56(5): 813-823.
- [26] 刘彬, 王萍, 冯务群, 等. 益气活血方对球囊损伤大鼠颈总动脉后 VEGF 动态变化的影响及意义[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(6): 1366-1368.
- LIU B, WANG P, FENG W Q, et al. Significance of Yiqi Huoxue prescriptions on dynamic changes of VEGF protein after carotid artery balloon injury in rats [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2014, 32(6): 1366-1368.
- [27] GABELER E E, VAN HILLEGEERSBERG R, STATIUS VAN EPS R G, et al. A comparison of balloon injury models of endovascular lesions in rat arteries [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2002, 2(1): 16.
- [28] 任宏强, 刘益均, 罗贵全, 等. 1-磷酸鞘氨醇 1 型受体促进小鼠颈动脉损伤后血管内膜增生[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(3): 202-210.
- REN H Q, LIU Y J, LUO G Q, et al. Sphingosine-1-phosphate type 1 receptor aggravates neointimal hyperplasia after carotid artery injury in mice [J]. *J Third Mil Med Univ*, 2021, 43(3): 202-210.
- [29] LIU Y, WANG Z, LI J, et al. Inhibition of 5-hydroxytryptamine receptor 2B reduced vascular restenosis and mitigated the β -arrestin2-mammalian target of rapamycin/p70S6K pathway [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(3): e006810.
- [30] GONGORA C A, SHIBUYA M, WESSLER J D, et al. Impact of paclitaxel dose on tissue pharmacokinetics and vascular healing: a comparative drug-coated balloon study in the familial hypercholesterolemic swine model of superficial femoral in-stent restenosis [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(8): 1115-1123.
- [31] NAKAZAKI M, OKA S, SASAKI M, et al. Prevention of neointimal hyperplasia induced by an endovascular stent via intravenous infusion of mesenchymal stem cells [J]. *J Neurosurg*, 2019: 1-13.
- [32] 柯炎斌, 陆永建, 李明昌, 等. 经股动脉入路建立球囊损伤兔颈动脉狭窄模型[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2008, 13(12): 557-559.
- KE Y B, LU Y J, LI M C, et al. Establishment of rabbit carotid artery stenosis model after balloon injury via femoral artery approach [J]. *Chin J Minimally Invasive Neurosurg*, 2008, 13(12): 557-559.
- [33] 刘洋, 何春水. 兔动脉粥样硬化改良模型的建立及其评价[J]. *泸州医学院学报*, 2015, 38(4): 408-412.
- LIU Y, HE C S. Establishment and evaluation of a modified atherosclerotic plaque model in rabbits [J]. *J Luzhou Med Coll*, 2015, 38(4): 408-412.
- [34] 曾智恒, 赵艳群, 周万兴, 等. 兔动脉粥样硬化血管成形术后再狭窄模型的建立与改良[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(5): 957-960.
- ZENG Z H, ZHAO Y Q, ZHOU W X, et al. Establishment of a modified rabbit model of artery restenosis after atherosclerosis angioplasty [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2014, 30(5): 957-960.
- [35] 曾智恒, 董吁刚, 赵艳群, 等. 西洛他唑调节核因子 κ B 通路抑制炎症因子治疗兔髂动脉成形后的血管内再狭窄[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(35): 6573-6577.
- ZENG Z H, DONG X G, ZHAO Y Q, et al. Cilostazol treats rabbit iliac artery restenosis by regulating nuclear factor kappa B pathway to inhibit inflammatory factors [J]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*, 2010, 14(35): 6573-6577.
- [36] ZHANG M J, WANG Y, MIAO Y J, et al. Knockout of CD8 delays reendothelialization and accelerates neointima formation in injured arteries of mouse via TNF- α inhibiting the endothelial cells migration [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62001.
- [37] BAEK S E, PARK S Y, BAE S S, et al. BLTR1 in monocytes emerges as a therapeutic target for vascular inflammation with a subsequent intimal hyperplasia in a murine wire-injured femoral artery [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1938.
- [38] LI Y, GUO J, YU H, et al. The effect of olmesartan on aortic intimal thickening after balloon injury through Ape-1/APJ [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2020, 49: 107230.
- [39] QIU M, YANG Z, GUO X H, et al. Trichosanthen attenuates vascular injury-induced neointimal hyperplasia following balloon catheter injury in rats [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2017, 80(22): 1212-1221.
- [40] 罗明华, 王贺, 司春婴, 等. 光学干涉断层成像对球囊损伤联合高脂喂养兔腹主动脉粥样硬化模型的认定价值[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(25): 4-7.
- LUO M H, WANG H, SI C Y, et al. Identified value of optical coherence tomography for rabbits models with abdominal aortic atherosclerosis induced by balloon injury

- and high-fat feeding [J]. *China Med Her*, 2016, 13 (25): 4-7.
- [41] 曹明满, 吕雄, 陈婧, 等. 抵当汤对糖尿病兔腹主动脉球囊损伤后血管重构的研究[J]. *新中医*, 2017, 49 (8): 11-15.
- CAO M M, LYU X, CHEN J, et al. Didang tang can improve vascular remodeling of diabetic rabbits with abdominal aortic balloon injury[J]. *New J. Tradit. Chin. Med*, 2017, 49(8): 11-15.
- [42] 孙晴, 刘健, 武敬平, 等. 超声评价兔颈动脉粥样硬化病变进展程度[J]. *中日友好医院学报*, 2016, 30 (1): 23-26.
- SUN Q, LIU J, WU J P, et al. Evaluation of progression of carotid atherosclerosis by ultrasonography [J]. *J China-Jpn Friendship Hosp*, 2016, 30(1): 23-26.
- [43] 黄品同, 张莹, 张毅, 等. 兔动脉粥样硬化斑块超声造影参数与微血管密度的相关性研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2012, 21(1): 71-74.
- HUANG P T, ZHANG Y, ZHANG Y, et al. Correlation between parameters of contrast-enhanced ultrasound and microvessel density in rabbit atherosclerotic plaques [J]. *Chin J Ultrasonography*, 2012, 21(1): 71-74.
- [44] YAZDANI S K, SHEEHY A, PACETTI S, et al. Stent coating integrity of durable and biodegradable coated drug eluting stents [J]. *J Interv Cardiol*, 2016, 29 (5): 483-490.
- [45] HUANG C, ZHOU M, ZHENG X. RhoA inhibitor-eluting stent attenuates restenosis by inhibiting YAP signaling [J]. *J Vasc Surg*, 2019, 69(5): 1581-1589.
- [46] ZHU J, ZHANG X, NIU J, et al. Biosafety and efficacy evaluation of a biodegradable magnesium-based drug-eluting stent in porcine coronary artery [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7330.
- [47] 李雪梅, 王贺, 罗明华, 等. 药物涂层球囊治疗支架内再狭窄的研究进展[J]. *山东医药*, 2019, 59(20): 103-106.
- LI X M, WANG H, LUO M H, et al. Progress in drug-coated balloon treatment for in-stent restenosis [J]. *Shandong Med*, 2019, 59(20): 103-106.
- [48] AKHLAGHI S, RABBANI S, ALAVI S, et al. Green formulation of curcumin loaded lipid-based nanoparticles as a novel carrier for inhibition of post-angioplasty restenosis[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 105: 110037.
- [49] 宋精忠, 龙汉, 刘艳芬, 等. 药物涂层球囊微粒兔肾栓塞风险的探讨[J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27 (1): 79-84.
- SONG J Z, LONG H, LIU Y F, et al. Exploration of the risk of renal embolization caused by drug-coated balloon particles in rabbits [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2019, 27(1): 79-84.
- [50] 陈素欣, 齐晓勇, 孟存良. 腹主动脉球囊扩张过程中白细胞介素8水平表达对血管内皮功能的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13 (30): 5813-5818.
- CHEN S X, QI X Y, MENG C L. Influence of interleukin-8 on endothelium function in the process of abdominal aorta stenosis caused by balloon inflation in rabbits [J]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*, 2009, 13(30): 5813-5818.
- [51] 杨俊, 岳增辉, 谢涛, 等. 高脂饲养结合腹主动脉球囊损伤制作兔腹主动脉粥样硬化模型的研究[J]. *中国中医急症*, 2014, 23(5): 792-793.
- YANG J, YUE Z H, XIE T, et al. Establishment of atherosclerosis model induced by feeding high-fat diet plus abdominal aorta balloon injury in rabbits [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2014, 23(5): 792-793.
- [52] 孙晴, 张璐, 郭书文, 等. 进展性动脉粥样硬化兔模型的建立方法[J]. *实验动物科学*, 2013, 30(6): 34-40.
- SUN Q, ZHANG L, GUO S W, et al. Establishment of advanced atherosclerosis model in rabbits [J]. *Lab Anim Sci*, 2013, 30(6): 34-40.
- (此文编辑 许雪梅)