

马晓中,张韶鹏,王菁,等. β -氨基丙腈诱导鼠夹层动脉瘤动物模型的建立[J].中国实验动物学报,2019,27(5):644-650.

Ma XZ,Zhang SP,Wang J, et al. β -Aminopropionitrile-induced rodent models of aortic dissecting aneurysm[J]. Acta Lab Anim Sci Sin,2019,27(5):644-650.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.05.015

β -氨基丙腈诱导鼠夹层动脉瘤动物模型的建立

马晓中¹,张韶鹏²,王菁³,姜楠²,陈庆良^{2*}

(1. 天津医科大学研究生院,天津 300070; 2. 天津市胸科医院心外科,天津市心血管病研究所,天津,300222; 3. 天津市胸科医院病理科,天津 300222)

【摘要】 目的 探索 β -氨基丙腈(β -Aminopropionitrile,BAPN)对鼠大动脉壁的影响,并对比人类夹层动脉瘤发病特点,以期进一步探索符合人类疾病特征的夹层动脉瘤动物模型。**方法** 在实验动物饮用水中混入 BAPN,配成浓度为 0.2%、0.4%、0.6%的 BAPN 溶液,4~5 周龄 SPF 级 SD 大鼠和 3 周龄 SPF 级 C57BL/6 小鼠饲养 7 周。实验结束或动物死亡后将其解剖,分离其大动脉,观察大体变化。将大动脉分为升主动脉、降主动脉、腹主动脉肾动脉上段和腹主动脉肾动脉下段 4 部分,截取每段血管横断面进行 HE 染色,并测量其血管内径、中膜面积等各项指标。同时,留取行开胸手术 A 型夹层动脉瘤患者大动脉进行 HE 染色,观察其病理改变,与发生夹层动脉瘤的鼠大动脉进行比较。**结果** 1)BAPN 可显著影响大鼠或小鼠采水量及体重增长。2)BAPN 可致大鼠或小鼠大动脉扩张,中膜增厚,弹性蛋白减少、排列紊乱,其病理改变符合人类夹层动脉瘤病理改变特征。3)浓度为 0.4%的 BAPN 溶液模型成功率最高。**结论** C57BL/6 小鼠夹层动脉瘤动物模型可作为一种简便、经济、有效的动物模型进行下一步研究;SD 大鼠发生肠破裂、脊柱侧弯等系统病理改变的比例高于夹层动脉瘤发生率,其作为夹层动脉瘤动物模型尚需进一步探索。

【关键词】 动脉瘤; β -氨基丙腈;小鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 05-0644-07

β -Aminopropionitrile-induced rodent models of aortic dissecting aneurysm

MA Xiaozhong¹, ZHANG Shaopeng², WANG Jing³, JIANG Nan², CHEN Qingliang^{2*}

(1. Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300370, China. 2. Department of Cardiovascular Surgery, Tianjin Chest Hospital, Tianjin Institute of Cardiovascular Disease, Tianjin 300222. 3. Department of Pathology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222)

Corresponding author: CHEN Qingliang. E-mail: qingliang1971@126.com

【Abstract】 Objective The aim of this study was to investigate the effect of lysyloxidase inhibitor beta-aminopropionitrile (BAPN) on the aortic wall in rats, to analyze the gross and pathological changes of arterial and other tissues of rats treated with BAPN at different concentrations, and to compare with the characteristics of human dissected aneurysm. **Methods** Eighteen SPF SD rats (4-5-week old) were divided into three groups: SD-0.2 (Group A), SD-0.4 (Group B), and SD-0.6 (Group C). The groups A, B and C were given 0.2%, 0.4%, and 0.6% BAPN solution, respectively, as drinking water for seven weeks. Forty SPF C57BL/6 mice (3-week old) were randomly divided into four groups: C57-0.2 (Group D), C57-0.4 (Group E), C57-0.6 (Group F) and the control group and given 0.2%, 0.4%, or 0.6% BAPN or distilled water as drinking water, respectively, for seven weeks. All experimental animals were free to

[基金项目] 天津市科技计划项目(18ZXDBSY00160,16ZXMJSY00160)。
Funded by Tianjin Science and Technology Project(18ZXDBSY00160,16ZXMJSY00160)。
[作者简介] 马晓中(1994—),男,硕士,从事大血管疾病基础研究。Email: zsp0810@yeah.net
[通信作者] 陈庆良(1971—),男,医学博士,博士生导师,从事大血管疾病临床及基础研究。Email: qingliang1971@126.com

drink water. The daily water intake was recorded and the weight was measured once a week. Rats that died during the experiment or survived after the experiment were dissected. The aortas were dissected and visually examined. The aorta was divided into four parts: ascending aorta, descending aorta, abdominal aorta above the renal artery and abdominal aorta under the renal artery. The aortic tissues were cut into 4 μm sections and stained with hematoxylin and eosin for pathological examination. The vascular diameter, and area of the tunica media were measured by image analysis. The pathological changes of aorta and dissecting aneurysm of 10 patients were also observed and compared with the rat aorta with dissecting aneurysms. **Results** BAPN significantly affected the water intake and weight gain of rats or mice. BAPN caused thickening of the tunica media in the aorta of rats or mice, and reduction and disordered arrangement of elastic protein. Their pathological changes were similar to the pathological changes of human aneurysms. **Conclusions** The incidence of dissecting aneurysm in C57BL/6 mice was much higher than that of SD rats, indicating that mice may be an ideal animal model for further study. In SD rats, the rate of pathological changes in other systems, such as intestinal rupture and scoliosis, was higher than that in the dissection aneurysm. Further exploration for SD rats as an animal model of aortic dissecting aneurysm is needed.

【**Keywords**】 aortic dissecting aneurysm; β -aminopropionitrile; mouse

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

夹层动脉瘤(aortic dissecting aneurysm)是临床上最为凶险的疾病之一,具有发病急促,进展迅猛,死亡率高等特点^[1],目前对于其发病机制的研究多停留在疾病的终末状态。因此,探索符合人类流行病特点和病理特点的动物模型,对于研究疾病的启动和发展等的病理过程和发病机制具有重要意义。对于夹层动脉瘤动物模型的探索,已有 60 余年的历史,传统的外科造模方法具有手术难度大、费用高昂等不足。近年来研究者发现 β -氨基丙腈(BAPN)可抑制哺乳动物体内赖氨酰氧化酶活性,从而导致大动脉壁弹力纤维和胶原纤维分离,进而发生动脉壁扩张或夹层^[2]。但不同研究之间具有较大差异^[3-4],且 BAPN 本身具有较大毒性^[5]。本研究旨在探索 BAPN 诱导夹层动脉瘤动物模型的可靠性,寻求符合人类疾病特点的动物模型,为进一步研究夹层动脉瘤发病机制奠定坚实的基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级 4 ~ 5 周龄雄性 SD 大鼠 18 只,体重(110.50 ± 2.51)g; SPF 级 3 周龄雌性 C57BL/6 小鼠 40 只,体重(12.21 ± 0.51)g,均购自军事医学科学院卫生学环境医学研究所实验动物中心(许可证号分别为 SD 大鼠【SCXK(京)2016-0006】、C57BL/6 小鼠【SCXK(京)2014-0013】)。动物饲养于天津市环湖医院(天津市神经外科研究所)【SYXK(津)2018-0009】。饲养期间给予小鼠标准饲料,饲养环境房内湿度恒定,温度 20 ~ 25℃。

1.1.2 试剂与仪器

β -氨基丙腈(β -aminopropionitrile, 美国西格玛-奥德里奇公司),二甲苯、无水乙醇、95%乙醇(天津市赢达稀贵化学试剂厂),苏木色精分色液、伊红染液、苏木色精染液(北京世济合力生物科技有限公司),10%中性福尔马林固定液(天津久圣医疗电子仪器有限公司)。

全自动脱水机(Peloris, Leica 公司,德国),生物组织包埋机(JBM-A 型,久圣医疗电子仪器,天津),切片机(RM2135, Leica 公司,德国),全自动染片机(ST5020, Leica 公司,德国),光学显微镜(BX50, Olympus 公司,日本)。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组

所有实验动物在实验房适应 3 ~ 4 d 后开始实验。18 只 4 ~ 5 周龄 SD 大鼠,随机分为 3 组,每组 6 只,分别记作 SD-0.2(A 组)、SD-0.4(B 组)、SD-0.6(C 组)。40 只 3 周龄 C57BL/6 小鼠,随机分为 4 组,每组 10 只,分别记作 C57-0.2(D 组)、C57-0.4(E 组)、C57-0.6(F 组)、C57-对照(对照组)。

1.2.2 模型制作

A 组、B 组、C 组大鼠分别给予 0.2%、0.4%、0.6% BAPN 溶液,饲养 7 周。D 组、E 组、F 组和对照组小鼠分别给予 0.2%、0.4%、0.6% BAPN 水溶液和蒸馏水作为饮用水,饲养 4 ~ 6 周。所有实验动物均自由取食饮水,记录鼠每日采水量,每周进行 1 次体重测量,直至动脉瘤破裂死亡或实验结束。

1.2.3 实验操作

实验期间死亡的动物及时进行解剖,分离大动

脉。饲养期结束后,将存活的实验动物腹腔注射过量戊巴比妥钠(200 mg/kg)处死,进行解剖。自心脏至髂动脉分叉处,充分游离大动脉,游离心脏及双肾,同时将异常的骨骼组织、肺、破裂的肠壁等脏器分离,将获取的标本于 10% 中性福尔马林固定液中固定 24 h 以上,制成 4 μm 石蜡切片,进行苏木素-伊红染色(HE 染色)。

收集天津市胸科医院行孙氏手术的主动脉夹层患者的升主动脉标本 10 例,制成 4 μm 石蜡切片,进行苏木素-伊红染色,将夹层患者大动脉病理变化与实验动物进行分析比较。

1.3 统计学分析

符合正态分布的计量资料采用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 19.0 软件进行独立样本 *t* 检验,*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。采用 GraphPad 5.0 软件进行绘图,采用 Image-Pro Plus 6.0 软件进行图像分析及大动脉直径、中模面积等血管参数测量。

2 结果

2.1 BAPN 对鼠体重和采水量的影响

随着给药浓度的增加,C57BL/6 小鼠和 SD 大鼠的药物摄入量均明显增加,采水量却呈现出减少态势,且体重增长趋势减缓,其中 SD 大鼠的量效关系更为明显(图 1)。

2.2 生存分析

如图 2 所示,随着给药浓度的增加,SD 大鼠和 C57BL/6 小鼠生存率均呈现下降的趋势。A 组、B 组、C 组 4 周生存率分别为 83.3%、50.0%、43.3%;7 周生存率分别为 33.3%、16.7%、0。C57BL/6 小鼠中,D 组、E 组、F 组 4 周生存率分别为 70.0%、80.0%、50.0%;7 周生存率分别为 50.0%、40.0%、40.0%。SD 大鼠和 C57BL/6 小鼠 4 周生存率、7 周生存率最低组均为 0.6% BAPN 组。A 组 7 周生存率最高,为 50.0%,E 组与 F 组 7 周生存率均为 40%。

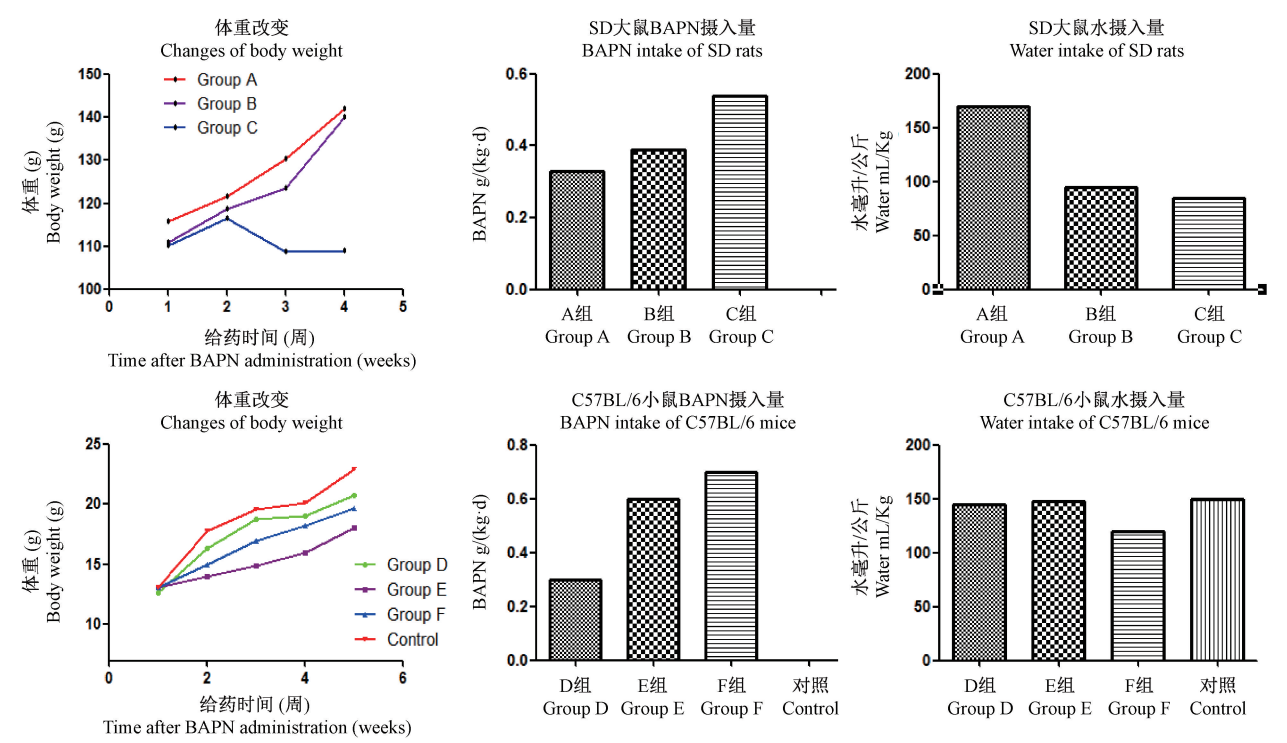


图 1 C57BL/6 小鼠和 SD 大鼠体重、采水量、BAPN 摄入量情况

Figure 1 Changes of body weight, water intake and BAPN intake in the SD rats and C57BL/6 mice

2.3 大动脉改变

A、B、C 组给药 4 周后,均无动脉瘤发生;给药 7 周后,各组发生大动脉破裂或动脉瘤的数量分别为 1 只、2 只、0 只。B 组中共两只发生动脉瘤,1 只大

鼠于饲养第 6 周因升主动脉破裂而死,破口位于升主动脉,另 1 只于第 7 周末饲养结束时处死,解剖提示慢性夹层动脉瘤(图 3)。其余大鼠,解剖后大动脉均未见明显异常。

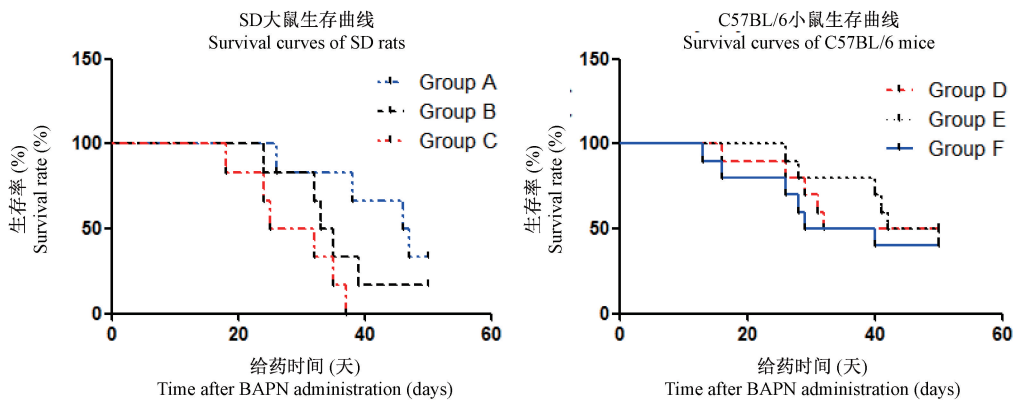


图 2 C57BL/6 小鼠与 SD 大鼠生存曲线
Figure 2 Kaplan-Meier survival curves of the SD rats and C57BL/6 mice

D、E、F 组给药 4 周动脉瘤发生率分别为 10%、20%、20%，截止第 7 周实验结束，各组实验动物动脉瘤发生率分别为 50%、70%、60%（表 1）。实验结束时，处死的实验动物中，D 组 1 只发生升主动脉瘤；E 组中，1 只为升主动脉瘤，2 只为降主动脉瘤；F 组中 2 只均为升主动脉瘤。

光镜下可见实验组大动脉中膜增厚，弹力纤维排列紊乱，伴大量红细胞和淋巴细胞浸润（图 4）。C57BL/6 小鼠中，实验组升主动脉直径和中膜面积均呈现增长趋势（图 5）。对照组升主动脉直径为（0.96 ± 0.07）mm，中膜面积为（0.19 ± 0.02）mm²；D 组升主动脉直径、中膜面积分别为（0.98 ± 0.22）mm、（0.27 ± 0.12）mm²；E 组升主动脉直径、中膜面积分别为（0.99 ± 0.11）mm、（0.23 ± 0.11）mm²；F 组升主动脉直径、中膜面积分别为（1.02 ± 0.08）mm、（0.31 ± 0.09）mm²。

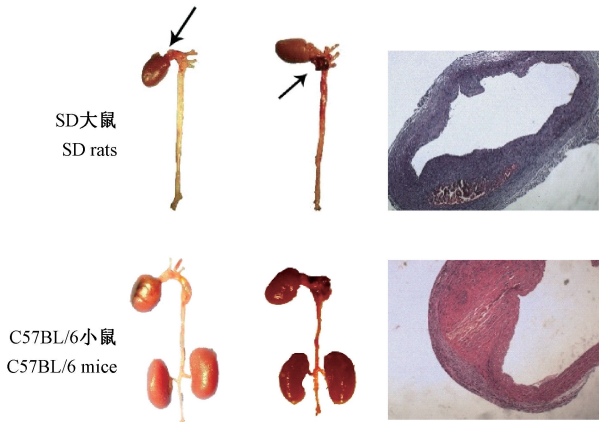
表 1 夹层动脉瘤发生率（%）

Table 1 Incidence rate of aortic aneurysm					
组别 Groups	C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice		SD 大鼠 SD rats		
	4 周 4 weeks	7 周 7 weeks	4 周 4 weeks	4 周 4 weeks	7 周 7 weeks
0.2%	10(1/10)	50 (5/10)	0		16.7 (1/6)
0.4%	20(2/10)	70 (7/10)	0		33.3 (2/6)
0.6%	20(2/10)	60 (6/10)	0		0

2.4 其他脏器改变

C57BL/6 小鼠组，E 组中 1 只小鼠发生脊柱侧弯，1 只小鼠死亡后解剖提示于大量胸腔积液，肺叶压缩萎陷，呈白色。其余 C57BL/6 小鼠解剖均未见明显脏器异常（除大动脉破裂或扩张）。

SD 大鼠组，A 组中 3 只 SD 大鼠发生肠破裂，B 组中有 2 只 SD 大鼠发生肠破裂，C 组中 4 只 SD 大鼠发生肠破裂（表 2）。发生肠破裂的大鼠，均自直肠发生肠梗阻，降结肠处发生破裂，致严重腹膜炎，



注：箭头所示为破口或动脉瘤形成病理切片可见夹层形成。
(100×)

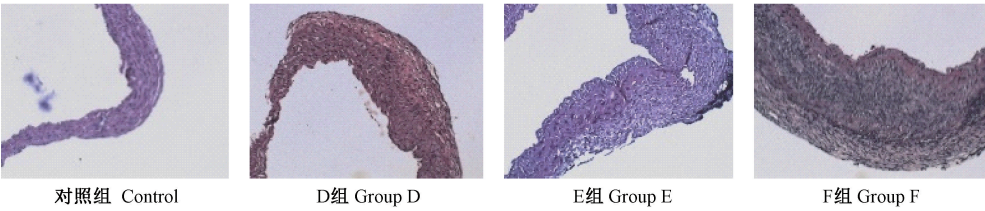
图 3 夹层动脉瘤大体标本和病理切片改变
Note. Yellow arrow indicated the location of aneurysm. Dissection formation was showed in histology. (100×)

Figure 3 Macroscopic and histopathological features of the dissecting aneurysm

空回肠严重肠胀气。解剖可见脊柱侧弯，脊柱旁或肋骨近肋脊关节处可见瘤样膨出，呈白色，质地稍硬（图 6），光镜下显示钙盐沉积，可见异形的肿瘤细胞。心肌和结肠肌层均可见不同程度的淋巴细胞浸润（图 7）。

2.5 夹层动脉瘤患者大动脉病理改变

人急性主动脉夹层大动脉病理改变主要体现为：囊性中膜坏死、平滑肌细胞排列紊乱及弹力纤维断裂。其中，平滑肌细胞的形态学改变（变性坏死、排列紊乱及重塑）被认为是发生夹层动脉瘤的重要因素^[6-7]。夹层动脉瘤患者平滑肌变性坏死重于平滑肌重塑、基质降解、基质黏液样变性等（图 8）。

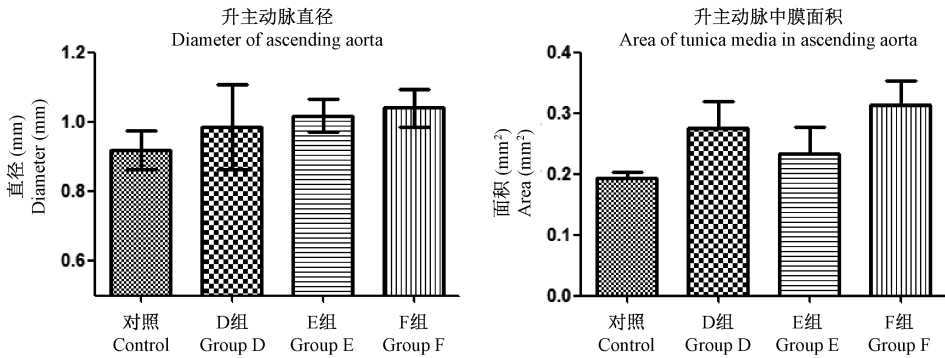


注:可见实验组大动脉中膜增厚明显,弹力纤维出现断裂、排列紊乱等改变,并有大量炎症细胞浸润,以淋巴细胞为主。(100×)

图 4 各组升主动脉病理改变

Note. Increased thickness of the tunica media, disruption and disarrangement of elastic fibers, and inflammatory cell infiltration and many multi-nucleate giant cells are present in the aortic tissues. (100×)

Figure 4 Pathological changes of the ascending aortas



注:与对照组相比,实验组升主动脉直径和中膜面积均呈现增长趋势($P < 0.05$)。

图 5 C57BL/6 各组小鼠升主动脉直径及中膜面积变化

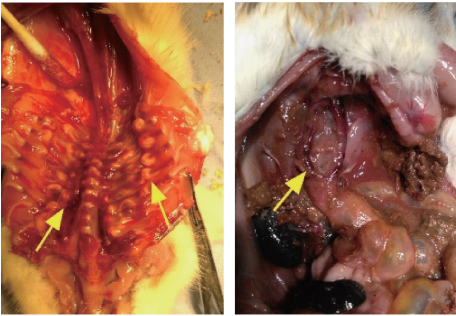
Note. Compared with the control group, both diameter and area of tunica media showed a rising tendency ($P < 0.05$).

Figure 5 Changes of the diameter and area of tunica media of the mouse ascending aortas

表 2 各组实验动物合并症

Table 2 Complications in the rats and mice of different groups

组别 Groups	SD 大鼠 (%) SD rats (%)			C57BL/6 小鼠 (%) C57BL/6 mice (%)		
	肠破裂 Colon rupture	骨骼畸形 Scoliosis	胸腔积液 Hydrothorax	肠破裂 Colon rupture	骨骼畸形 Scoliosis	胸腔积液 Hydrothorax
0.2%	50(3/6)	0(0/6)	0(0/6)	0(0/10)	0(0/10)	0(0/10)
0.4%	33(2/6)	33(2/6)	0(0/6)	0(0/10)	10(1/10)	10(1/10)
0.6%	66(4/6)	33(2/6)	0(0/6)	0(0/10)	0(0/10)	0(0/10)



注.黄色箭头所示为发生脊柱侧弯、肋骨肿物、肠破裂部位。

图 6 骨骼、结肠大体标本

Note. Yellow arrows indicated the sites of scoliosis, rib fracture and colon rupture.

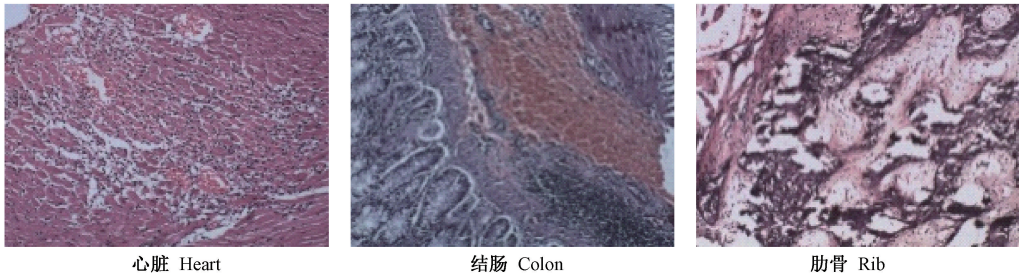
Figure 6 Macroscopic changes of the skeleton and colon

3 讨论

3.1 BAPN 对鼠大动脉影响

赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase, LOX) 是一种具有铜结合位点的单胺氧化酶^[5, 8], 相对分子质量为 32 000, 能够氧化胶原和弹性蛋白的赖氨酸残基, 使这些纤维性蛋白的共价交联, 从而形成稳定的细胞外基质。BAPN 是不可逆性 LOX 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的交联^[2]。

BAPN 处理刚离乳的幼鼠可致其大动脉中膜增厚, 弹力纤维、胶原蛋白等细胞外基质发生排列紊

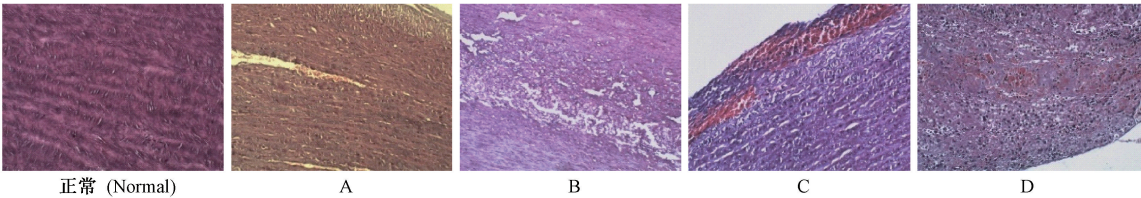


注：心脏：心外膜下心肌细胞排列疏松，伴单核淋巴细胞浸润。结肠：结肠肌层分离，大量红细胞和淋巴细胞浸润。肋骨肿瘤：钙盐沉积，可见异形的肿瘤细胞。（100×）

图 7 心脏、结肠和肋骨的病理改变

Note. Heart, Loose arrangement of cardiomyocytes accompanied by lymphocyte and mononuclear cell infiltration. Colon, The muscle layer was dissected, and accumulation of great amount of erythrocytes and lymphocyte infiltration. Rib, calcium deposition and heteromorphic tumor cells. (100×)

Figure 7 Histological changes of the heart, colon and rib



注：A-D 为急性 A 型主动脉夹层患者，其中 D 为医源性主动脉夹层。A、C、D：中膜分离，夹层形成并可见红细胞及炎性细胞浸润。B：中膜平滑肌细胞变性、坏死，弹力纤维断裂、排列紊乱，基质粘液样变性。（100×）

图 8 夹层动脉瘤患者升主动脉病理切片

Note. A-D. Ascending aorta from a patient with acute aortic dissecting aneurysm. D. Iatrogenic aortic dissection. A, C, D. Separation of the tunica media, with erythrocyte accumulation and inflammatory cell infiltration. B. Necrosis and degeneration of smooth muscle cells, destruction and disarrangement of elastic fibers in the tunica media, and mucoid degeneration of matrix. (100×)

Figure 8 Histological changes in the human aortic tissues

乱、坏死等病理改变，与夹层患者大动脉病理改变基本相符。3 周龄幼鼠处于快速生长发育阶段，BAPN 可抑制大动脉细胞外基质成分的形成，从而导致动脉瘤或动脉夹层的形成。其作用有明显的种属差异，且与发育程度密切相关^[3]。Ren 等^[3]证实，FVB 小鼠动脉瘤成模率远低于 C57BL/6 小鼠。本研究前期实验曾采用 6 周龄雄性 C57BL/6 小鼠，BAPN 饲养 6 周未见大动脉异常改变。而 4 ~ 5 周龄 SD 大鼠模型成功率低、死亡率高可能与周龄过大，生长发育趋于成熟有关。

3.2 BAPN 对其他脏器影响

本研究中 E 组 (C57-0.4%)，尸检可见 1 只小鼠发生脊柱侧弯，1 只小鼠存在大量胸腔积液，未见明显其他异常；SD 大鼠组，肠破裂和肋骨肿物的发生率远高于夹层动脉瘤发生率，而类似的情况在其他动物模型研究中鲜有报道。

在哺乳动物体内，赖胺酰氧化酶家族包括 5 种^[2, 5]，每一种酶由不同的基因编码：lysyl oxidase

(LOX) 和 lysyl oxidase-like 1-4 (LOXL1 - LOXL4)。每一种 LOX，其个体发育受特定组织或细胞的特异性表达和定位的调节，导致 LOX 的结构和功能发生的复杂变化^[2, 9]。LOX 功能非常广泛，除了保持细胞外基质内环境稳定外，还能够抑制 Ras 癌基因诱导的细胞表型的转变，以及抑制肿瘤的形成^[10]，对维持细胞外基质的结构和功能的正常、组织器官的发育、创伤修复甚至肿瘤的转移都具有重要的意义^[11]。BAPN 可以通过修饰胶原蛋白导致心肌异常^[12]；在结直肠、膀胱、食管、头颈部等组织发生的恶性肿瘤中，LOX 家族相关蛋白表达明显增加，表现为促肿瘤转移作用^[13]。Kubota 等^[14]的一项研究中，在鸡胚孵化的 49 天，注入 BAPN，发现多发骨骼畸形，特别是胫跗骨的畸形更为明显。

基于 BAPN 作用机制及其他研究报道，可以认为该试剂可对全身富含弹性蛋白和胶原蛋白的结缔组织产生各种负面作用。尽管 BAPN 用于夹层动脉瘤动物模型有较高的成功率，由于上述种种作

用,该试剂造模过程中,不可避免地会发生因其他系统严重功能障碍而导致的死亡(如 SD 大鼠中发生率较高的肠破裂),模型过高的死亡率势必会影响该模型应用于下一阶段的研究。

3.3 模型成功率与 BAPN 量效关系

本研究中,C57-0.4 组夹层动脉瘤发生率最高为 70%(7/10),采用 0.4% 的给药浓度,BAPN 摄入量为 0.6 g/(kg·d)。高艳香等^[4]用同样的方式成功建立了小鼠夹层动脉瘤动物模型,其实验结果显示,夹层动脉瘤的发生对 BAPN 存在明显的计量依赖性,而 Ren 等^[3]实验结果则截然相反,本实验同样不支持模型成功率与摄入量存在明显正相关关系。事实上,无论将 BAPN 混入饲料或是饮用水中,特定给药浓度下,动物摄入饲料或水的量难以准确计量。因此,BAPN 实际摄入量均存在较大误差,现有的实验方案尚需大量重复实验来验证其稳定性。

3.4 该动物模型不足之处

1)实验周期较长,大部分动物模型实验周期均以 4 周为限,而本实验 4 周成模率极低;2)本实验未采用其他特殊染色方法,无法进行弹性蛋白、胶原蛋白等定性、定量分析;3)实验进行中随着动物的死亡,存活动物的体重、采水量等计量资料不符合正态分布,未进行有效的差异性检验;4)实验动物数量相对较少,实验方案未进行重复性实验。

因种属差异性等原因,任何动物模型均不能完全代表人类疾病,研究者需根据实验需求来选择合理的动物模型。研究保护因素,可选用成模率较高的动物模型,研究危险因素则与之相反^[4]。

4 结论

C57BL/6 小鼠夹层动脉瘤动物模型的病理改变与夹层动脉瘤患者基本符合,选用 0.4% 浓度的 BAPN 溶液作为饮用水造模,可作为一种简便、经济、有效的动物模型进行下一步研究。然而,SD 大鼠发生肠破裂、脊柱侧弯等致死性并发症比例高于夹层动脉瘤发生率,其作为夹层动脉瘤动物模型尚需进一步探索。

参 考 文 献(References)

[1] Yuan X, Mitsis A, Tang Y, et al. The IRAD and beyond: what have we unravelled so far? [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 67(1): 146-153.

[2] Trackman PC. Functional importance of lysyl oxidase family propeptide regions [J]. J Cell Commun Signal, 2018, 12(1): 45-53.

[3] Ren W, Liu Y, Wang X, et al. β -Aminopropionitrile monofumarate induces thoracic aortic dissection in C57BL/6 mice [J]. Sci Rep, 2016, 6: 28149.

[4] 高艳香, 刘瑜婷, 邱娇娇, 等. β -氨基丙腈饮水建立小鼠主动脉夹层模型 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2): 137-142.

Gao YX, Liu YT, Zhang YY, et al. Establishment of β -aminopropionitrile-induced aortic dissection model in C57BL/6J mice [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(2): 137-142.

[5] Kumari S, Panda TK, Pradhan T. Lysyl oxidase: Its diversity in health and diseases [J]. Indian J Clin Biochem, 2017, 32(2): 134-141.

[6] 方微, 陈东, 商建峰, 等. 989 例胸主动脉夹层及胸主动脉瘤的临床病理学分析 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2015, 31(6): 332-337.

Fang W, Chen D, Shang JF, et al. Clinicopathologic analysis of 989 cases of thoracic aortic dissections and thoracic aortic aneurysms [J]. Chin J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 31(6): 332-337.

[7] Serhatli M, Baysal K, Acilan C, et al. Proteomic study of the microdissected aortic media in human thoracic aortic aneurysms [J]. J Proteome Res, 2014, 13(11): 5071-5080.

[8] Lopez KM, Greenaway FT. Identification of the copper-binding ligands of lysyl oxidase [J]. J Neural Transm (Vienna), 2011, 118(7): 1101-1109.

[9] Molnar J, Fong KS, He QP, et al. Structural and functional diversity of lysyl oxidase and the LOX-like proteins [J]. Biochim Biophys Acta, 2003, 1647(1-2): 220-224.

[10] Lucero HA, Kagan HM. Lysyl oxidase: an oxidative enzyme and effector of cell function [J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63(19-20): 2304-2316.

[11] Kagan HM, Li W. Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell [J]. J Cell Biochem, 2003, 88(4): 660-672.

[12] Fitzharris TP, Markwald RR, Dunn BE. Effects of beta-aminopropionitrile fumurate (BAPN) on early heart development [J]. J Mol Cell Cardiol, 1980, 12(6): 553-577.

[13] Barker HE, Cox TR, Erler JT. The rationale for targeting the LOX family in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(8): 540-552.

[14] Kubota S, Yuguchi M, Yamazaki Y, et al. Highly reproducible skeletal deformities induced by administration of β -aminopropionitrile to developing chick embryos [J]. J Oral Sci, 2016, 58(2): 255-263.