

β -氨基丙腈联合血管紧张素II改良法建立小鼠主动脉夹层模型

程玲霞¹, 陈琳¹, 杨帆¹, 刘英¹, 陈睦虎¹, 胡迎春¹, 宋其泰¹, 钟武^{1,2}

(1. 西南医科大学附属医院急诊科, 泸州 646000; 2. 泸州市人民医院, 泸州 646000)

[摘要] 目的 探讨一种构建小鼠主动脉夹层模型的改良方法。方法 β -氨基丙腈 (β -aminopropionitrile, BAPN) 联合血管紧张素 II (angiotensin II, Ang- II) 建立小鼠主动脉夹层模型。100 只 6 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠随机取 20 只作为对照组, 另 80 只用于造模, 其中单纯 BAPN 组 40 只和 BAPN+ Ang- II 组 40 只。BAPN 组小鼠给予 $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ BAPN 饮水; BAPN+Ang- II 组小鼠除给予 BAPN $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 饮水外, 皮下注射 Ang- II (根据时间调整注射剂量: 1~7 d Ang- II 剂量为 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 8~14 d Ang- II 为 $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 15~16 d Ang- II 为 $0.375 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), BAPN 组注射等体积生理盐水。药物干预 16 d 后取材。记录小鼠体质量及饮水量, 实验进程中小鼠如有死亡立即解剖, 分析死因。实验 17 d, 将未死亡的小鼠颈部脱臼处死, 留取组织备用; HE 染色判断主动脉夹层形成情况。结果 BAPN+ Ang- II 组及 BAPN 组分别与对照组相比, 动物饮水量均减少、体质量增加趋势减慢 ($P < 0.05$)。对照组夹层发生率及死亡率均为 0; BAPN 组夹层发生率为 7.5%, 死亡率为 2.5%, BAPN+Ang- II 组夹层发生率为 80%, 死亡率为 30%。BAPN+Ang- II 组小鼠均死于调整 Ang- II 剂量后 1~3 d, 83.3% 小鼠死于注射药物后数分钟。结论 给予 C57BL/6J 小鼠持续 BAPN 饮水联合 Ang- II 皮下注射成功构建主动脉夹层模型, 具有周期短、模拟效果确切、死亡时间有一定规律、经济、稳定可重复等优点。

[关键词] 主动脉夹层; β -氨基丙腈; 血管紧张素 II; 小鼠

[中图分类号] Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2021)04-0321-06

A Modified Method of β -Aminopropionitrile Combined with Angiotensin II to Establish an Aortic Dissection Model in Mice

CHENG Lingxia¹, CHEN Lin¹, YANG Fan¹, LIU Ying¹, CHEN Muhu¹, HU Yingchun¹, SONG Qitai¹, ZHONG Wu^{1,2}

(1. Department of Emergency Medicine, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Luzhou People's Hospital, Luzhou 646000, China)

Correspondence to: ZHONG Wu, E-mail: zhongwu2876@sina.com

[Abstract] **Objective** To explore an improved method for constructing a mouse model of aortic dissection (AD). **Methods** AD was induced by the simultaneous administration of β -aminopropionitrile (BAPN) with angiotensin II (Ang- II) for 16 days in mice. One hundred 6-week-old male C57BL/6J mice were randomly divided into BAPN (BAPN $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ + 0.9% saline), BAPN+Ang- II (BAPN $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ + Ang- II), and control groups. BAPN ($0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), freshly prepared and dissolved in drinking water, was administered to all mice in the BAPN and BAPN + Ang- II groups for 16 days. Mice in the BAPN+Ang- II

[基金项目] 四川省卫生计生委科研课题基金资助项目 (17PJ127); 西南医科大学校级基金资助项目 (0903-00030787); 西南医科大学附属医院博士科研启动基金资助项目

[作者简介] 程玲霞 (1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 主动脉夹层基础研究。E-mail: 1391347856@qq.com

[通信作者] 钟武 (1973—) 男, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 主研方向: 主动脉夹层临床及基础研究。

E-mail: zhongwu2876@sina.com

group were treated with an additional subcutaneous injection of Ang- II for 16 days. The concentration of Ang- II was halved from $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ every week until it was set at $0.375 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ on day 15, and then maintained. The daily water intake and body weight were recorded from the beginning until the end of the study. If a mouse died during the experiment, an autopsy was performed to analyze the cause of death. On day 17, the mice were sacrificed, and each aorta was harvested. The formation of the aortic false lumen was observed pathologically using hematoxylin and eosin (HE) staining. **Results** Compared with the control group, the amount of water consumed and body weight in the BAPN+Ang- II and BAPN groups were significantly reduced ($P < 0.05$). In the control group, the incidence of dissection and mortality was 0.0%. In the BAPN group, the incidence of AD and the mortality was 7.5% and 2.5%, respectively. In the BAPN+Ang- II group, the incidence of AD and the mortality was 80.0% and 30.0%, respectively. Interestingly, the deaths in the BAPN+Ang- II group occurred frequently at 1-3 days after dose adjustment, and 83.3% of the mice died a few minutes after the operation. **Conclusion** This modified method for constructing an AD mouse model induced by BAPN drinking combined with Ang- II subcutaneous injection was replicable, regular, effective, cheap, and quick.

[Key words] Aortic dissection; Beta-aminopropionitrile; Angiotensin II; Mice

主动脉夹层 (aortic dissection) 是一种极其凶险的主动脉疾病, 死亡率极高, 缺乏有效药物治疗^[1-3]。主动脉夹层发病机制尚不完全清楚, 因此研究发病机制对疾病治疗具有重大意义。目前对主动脉夹层研究多局限于临床标本的分析, 由于临床标本处于疾病终末期且数量较少, 难以深入研究发病机制^[4], 因此建立一种稳定、合适的动物模型对主动脉夹层的发病机制研究具有重大意义。

造模方法主要包括手术^[5]、基因敲除^[6]、药物诱导^[7-8]等。手术法造模具有不能用于机制研究的局限。基因敲除法主要用于研究某个基因与夹层之间关系, 价格昂贵且不具有普遍性。药物诱导法具有操作简便、经济等优点, 国内外学者已基于此进行疾病机制研究; 药物诱导法包含药物: β -氨基丙腈 (β -aminopropionitrile, BAPN)、血管紧张素 II (angiotensin II, Ang- II)^[7-8]。

BAPN 是一种酶抑制剂, 竞争性抑制胶原蛋白与弹性蛋白交联参与主动脉夹层形成^[9-10]。Ang- II 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统的重要激素^[11], 参与血管收缩、血压调节, 与炎症反应、高血压、动脉粥样硬化有关。已证实 Ang- II 可诱导主动脉夹层形成^[6]。目前用于研究主动脉夹层发病机制的动物模型由 BAPN 联合 Ang- II 皮下埋泵构建^[12], 该模型成功率高, 但死亡率和成本高、手术操作难度大、缺乏成功植入泵及泵持续

释放 Ang- II 的标准; 因此构建一个简单、稳定、经济的主动脉夹层模型是亟待解决的问题。本实验采用雄性 C57BL/6J 小鼠作为实验对象, 利用药物 BAPN 联合 Ang- II 构建主动脉夹层模型。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 100 只, 6 周龄, 体质量 16~17 g, 购自斯贝福 (北京) 生物科技有限公司 [SCXK (京) 2019-0010], 无限制饮水, 饲养于西南医科大学实验动物中心 SPF 级环境 [SCXK (川) 2018-17], 温度 20~26 °C, 相对湿度 40%~70%, 昼夜明暗交替 12 h/12 h。本实验经西南医科大学动物福利伦理委员会批准 (201810146)。

1.2 主要试剂、材料与仪器

人 Ang- II 购自中国 Rhawn 试剂公司 (货号: R003142), BAPN 购自上海 Leyan 公司 (货号: ly1002184); 苏木素、伊红均购自重庆川东化工; 质量分数 4% 多聚甲醛溶液、无水乙醇、二甲苯均购自麦克林公司 (上海); 脱色摇床为 Kylin-Bell 有限公司产品; 石蜡切片机由西南医科大学病理科提供; 西南医科大学中心实验室提供 Olympus 光学显微镜、组织显微镜。

1.3 药物配制

BAPN 溶液溶于无菌双蒸水中配制成质量浓

度为0.7 mg/mL的饮用水, 每日新配一次, 使用黑色饮水壶 (BAPN 见光易分解), 小鼠 BAPN 摄入量为 $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。配制质量浓度0.025 mg/mL的Ang-Ⅱ溶液: 1.2 mg Ang-Ⅱ粉末溶于48 mL无菌生理盐水中。

1.4 构建C57BL/6J小鼠主动脉夹层模型

随机将小鼠分为对照组20只, unlimited 饮水; BAPN+Ang-Ⅱ组, 40只, BAPN 饮水+Ang-Ⅱ皮下注射 (根据时间调整剂量: 实验1~7 d Ang-Ⅱ为 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 实验8~14 d Ang-Ⅱ剂量减半, 实验15~16 d Ang-Ⅱ剂量调整为 $0.375 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$); BAPN组, 40只, 给予BAPN 饮水并皮下注射等体积生理盐水。持续给药16 d, 给药结束后次日颈椎脱臼处死小鼠并取出主动脉^[13]。

1.5 小鼠一般情况及血管形态观察

记录小鼠饮水量及体质量, 计算每组小鼠每日平均饮水量再进行组间比较。实验持续16 d期间小鼠出现剧烈抽搐、呼吸暂停等情况时立即处死并留取主动脉; 实验结束后其余小鼠颈椎脱臼处死。将小鼠固定于手术台上, 充分暴露主动脉, 用质量分数4%的多聚甲醛溶液灌注, 在组织显微镜下剥离从升主动脉到左右髂总动脉周围的脂肪及筋膜, 取出主动脉, PBS 洗涤2次, 固定于多聚甲醛溶液中备用, 同时观察主动脉有无明显扩张、壁内血肿及破口。计算死亡率。

1.6 小鼠主动脉病理学观察

主动脉依次置于70%、80%、90%乙醇溶液和无水乙醇中脱水、二甲苯透明、石蜡包埋, 切成5mm厚度切片; 烤片后, 进行脱蜡、脱苯、苏木精染色、分色、反蓝、伊红复染、乙醇脱水、二甲苯透明、中性树脂封片处理后置于显微镜下观察主动脉的病理形态学改变。镜下发现主动脉中膜变性坏死、或有明显真假腔, 则视为主动脉夹层形成; 模型成功率=主动脉夹层形成总数/小鼠总数^[14]。

1.7 统计学处理

本实验数据均应用SPSS22.0进行统计分析。定性资料采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本间的比较采用LSD-*t*检验, 多组样本间比较采用方差分析, 采用GraphPad Prism 7软件进行作图, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

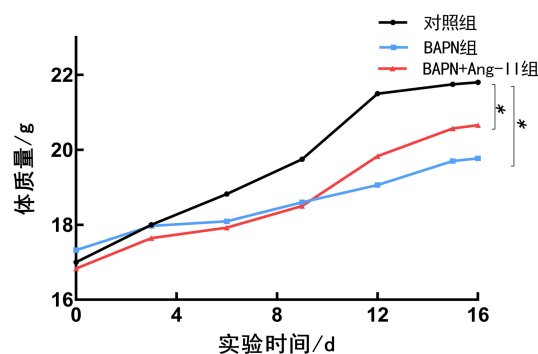
2 结果

2.1 小鼠一般情况分析

小鼠体质量随着日龄增加而增大, 与对照组相比, BAPN组及BAPN+Ang-Ⅱ组体质量增长趋势均较缓 (图1); 实验3d后, 与对照组相比, BAPN组及BAPN+Ang-Ⅱ组体质量增加减少。对照组一般情况良好, BAPN组及BAPN+Ang-Ⅱ组饮水量呈现减少的态势 (图2)。

2.2 主动脉夹层成功率及死亡率

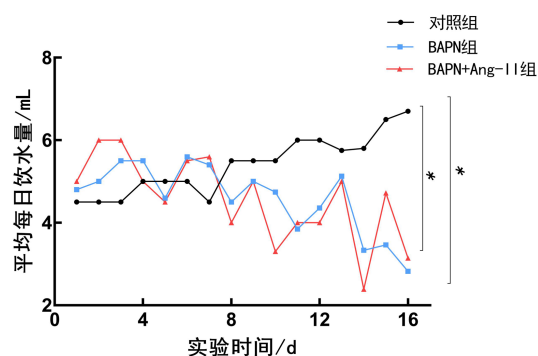
对照组无主动脉夹层形成和小鼠死亡。BAPN组主动脉夹层发生率为7.5%, 死亡率为2.5%; 实验10 d小鼠死亡1只, 尸检后发现肠管扩张明显, 大动脉未见明显异常, 推测小鼠可能



注: 与对照组相比, * $P < 0.05$ 。

图1 小鼠体质量变化

Figure 1 Body weight changes in mice



注: 与对照组相比, * $P < 0.05$ 。

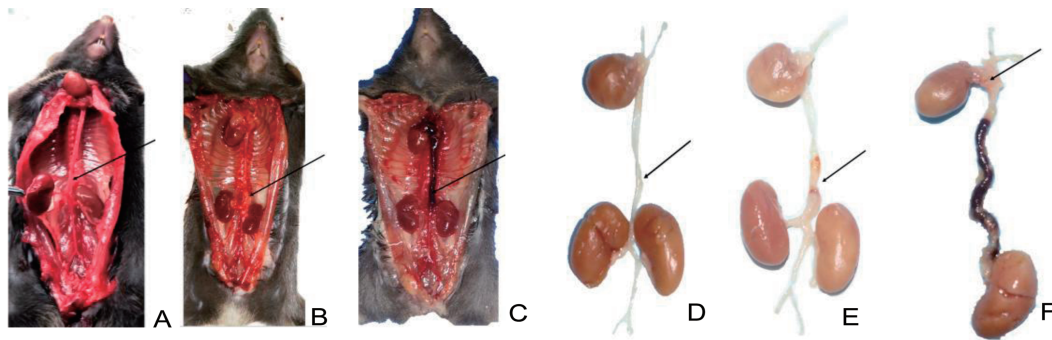
图2 小鼠每日饮水量

Figure 2 Water intake changes in the mice

死于消化系统疾病。BAPN+Ang-Ⅱ组夹层发生率为80%，死亡率为30%；7只小鼠在实验9~11 d（Ang-Ⅱ剂量减半）操作后数分钟突然死亡，3只小鼠于实验15~16 d（Ang-Ⅱ剂量再次减半）皮下注射药物后死亡，2只小鼠分别于实验10 d、14 d夜间死亡，解剖小鼠分析死因均为主动脉夹层破裂；小鼠死亡时间主要集中于Ang-Ⅱ调整量后1~3 d、皮下注射药物干预后数分钟。

2.3 各组小鼠主动脉病理学变化

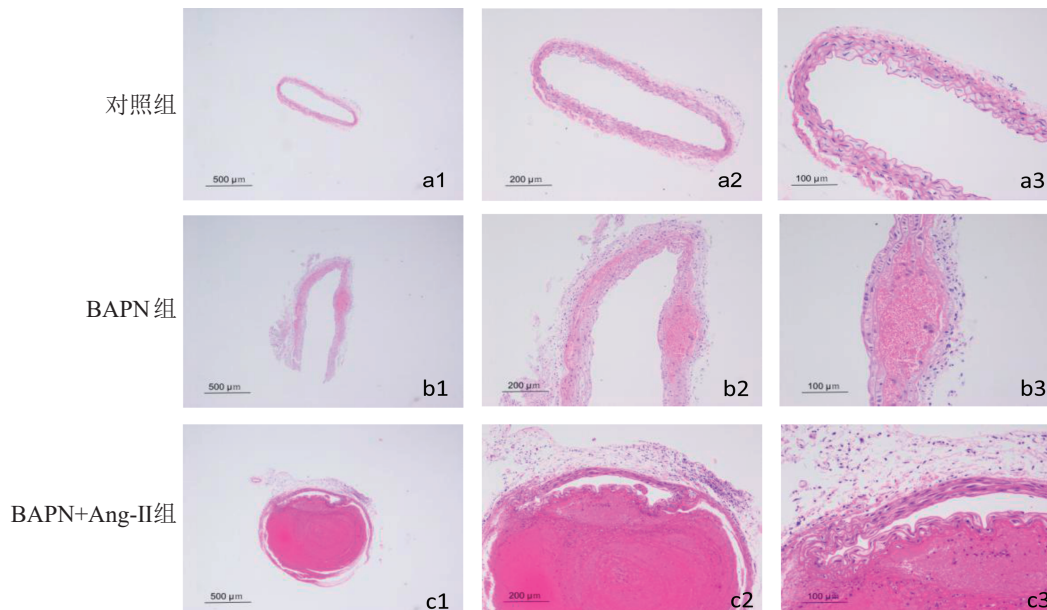
充分暴露主动脉后，仔细剥离主动脉周围组织，对照组血管与周围组织无明显粘连，取出主动脉，置于多聚甲醛中呈透明管状；主动脉夹层形成的小鼠可见大动脉与周围组织界限不清、管壁增厚、管径增大；实验进程中死亡的小鼠可见胸腔腔及血管周围大量血凝块，去除周围组织、血凝块，发现主动脉破裂（图3）。光学显微镜（图4）下与对照组相比，主动脉夹层



注：A、D为对照组，主动脉无扩张、壁间水肿及破口；B、E为BAPN组，可见主动脉扩张、壁间水肿形成；C、F为BAPN+Ang-Ⅱ组，可见主动脉管腔内血栓形成及破口。

图3 构建主动脉夹层模型后小鼠主动脉大体病理

Figure 3 Gross pathology of the aortic tissue of the mice after aortic dissection was established



注：a1~a3为对照组，主动脉管腔完整，中膜无坏死、壁间水肿及假腔形成；图b1~b3为BAPN组，管壁可见壁间水肿形成；图c1~c3为BAPN+Ang-Ⅱ组，可见巨大的假腔形成，假腔内充盈大量红细胞。

图4 构建主动脉夹层模型后小鼠主动脉病理表现(HE染色)

Figure 4 Histological changes in the aortic tissues of the mice after aortic dissection was established (HE staining)

形成的动脉可见中膜增厚、中膜组织坏死、壁间血肿、巨大假腔形成，假腔中大量血细胞充盈，外膜炎性细胞浸润。

3 讨论

主动脉夹层是一种致死性疾病，发病率逐年上升^[15-16]；主动脉夹层的发生与炎性细胞浸润、高血压病、基因突变、吸烟等因素有关^[17]。目前临床上对主动脉夹层机制研究较少，原因主要为：（1）人主动脉夹层标本通过外科手术获得，随着介入手术应用可获取的临床标本越来越少；（2）临床标本反应疾病终末期状态，无法获取夹层形成的动态资料；（3）正常对照组标本来自于尸检，数量少；因此无法对其机制进行深入研究^[4]。

主动脉夹层建模方法多采用药物BAPN或（和）Ang-Ⅱ诱导法^[18]。BAPN是赖氨酰氧化酶抑制剂，BAPN通过抑制主动脉壁胶原和弹性纤维交联参与主动脉夹层形成^[19-20]；但赖氨酰氧化酶家族存在于全身多处组织脏器中，对维持细胞结构及功能、组织器官发育、创伤修复具有重要作用。单一大剂量BAPN饮水构建主动脉夹层模型，小鼠死亡率增加。Ang-Ⅱ通过收缩血管平滑肌、促进醛固酮分泌及兴奋交感神经使得血压升高、炎性细胞浸润破坏主动脉壁诱导夹层形成^[11, 21]。单独给予BAPN或Ang-Ⅱ构建夹层小鼠模型，夹层发生率低，BAPN联合Ang-Ⅱ法可提高建模成功率。

本实验证实，使用BAPN、BAPN+ Ang-Ⅱ成功构建小鼠主动脉夹层模型。肉眼可见管腔扩张明显及主动脉破口形成；病理染色可见真假腔及壁间血肿，证明建模成功。

预实验发现小鼠给予 $0.1\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ BAPN饮水联合不同剂量Ang-Ⅱ皮下注射，夹层模型成功率及死亡率有差异。Ang-Ⅱ初始量为 $1.0\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组小鼠主动脉夹层成功率为40%（2/5），死亡率为40%（2/5）；Ang-Ⅱ $1.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组成功率高达100%（5/5），死亡率为20%（1/5）；Ang-Ⅱ初始量上升为 $2.0\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 成功率下降至60%（3/5），死亡率为40%（2/5）；Ang-Ⅱ $2.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组夹层成功率为40%（2/5），死亡率为

20%（1/5）；因此实验选用小剂量BAPN饮水联合Ang-Ⅱ（初始量为 $1.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ）皮下注射方案，观察小鼠主动脉夹层形成情况。实验过程中发现一个有趣现象：主动脉夹层小鼠破裂死亡事件集中于调整Ang-Ⅱ量和皮下给药后，可能与情绪激动、血压波动相关。小鼠死亡时间具有一定规律，为主动脉夹层研究提供参考资料。

综上所述，小剂量BAPN饮水联合皮下注射Ang-Ⅱ法可建立高成功率主动脉夹层模型，且小鼠发生夹层破裂规律符合临床患者发生急性主动脉夹层的一般规律。本实验建立了一个符合人体主动脉夹层病理生理变化的动物模型，具有建模时间短、成功率高、死亡率低、死亡时间具有一定规律、可重复性强、更经济的优点，为进一步研究主动脉夹层提供了研究基础。但本实验仍有部分不足：（1）整个实验过程中未监测小鼠血压变化来探究血压波动与小鼠主动脉夹层形成的关系；（2）小鼠体型较小，可采集标本有限。

参考文献：

- [1] GOLLEDGE J, EAGLE K A. Acute aortic dissection [J]. *Lancet*, 2008, 372(9632): 55-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60994-0.
- [2] LUO W, WANG Y, ZHANG L, et al. Critical role of cytosolic DNA and its sensing adaptor STING in aortic degeneration, dissection, and rupture[J]. *Circulation*, 2020, 141(1): 42-66. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041460.
- [3] EVANGELISTA A, ISSELBACHER E M, BOSSONE E, et al. Insights from the international registry of acute aortic dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research[J]. *Circulation*, 2018, 137(17): 1846-1860. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031264.
- [4] 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. DOI: 10.1631/jzus.b2000022.
- [5] BLANTON F S, MULLER W H, WARREN W D. Experimental production of dissecting aneurysms of the aorta[J]. *Surgery*, 1959, 45(1): 81-90. DOI: 10.3171/jns.1959.16.6.0705.
- [6] SMITH L B, HADDOKE P W, DYER E, et al. Haploin-

- sufficiency of the murine Col3a1 locus causes aortic dissection: a novel model of the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(1):182-190. DOI:10.1093/cvr/cvq356.
- [7] HATİPOĞLU O F, MIYOSHI T, YONEZAWA T, et al. Deficiency of CD44 prevents thoracic aortic dissection in a murine model[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):6869. DOI: 10.1038/s41598-020-63824-9.
- [8] BUMDELGER B, OTANI M, KARASAKI K, et al. Disruption of Osteoprotegerin has complex effects on medial destruction and adventitial fibrosis during mouse abdominal aortic aneurysm formation[J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0235553. DOI: 10.1371/journal.pone.0235553.
- [9] YANG Y Y, LI L Y, JIAO X L, et al. Intermittent hypoxia alleviates beta-aminopropionitrile monofumarate induced thoracic aortic dissection in C57BL/6 mice[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2020, 59(6): 1000-1010. DOI: 10.1016/j.ejvs.2019.10.014.
- [10] LEE V S, HALABI C M, HOFFMAN E P, et al. Loss of function mutation in LOX causes thoracic aortic aneurysm and dissection in humans[J]. *PNAS*, 2016, 113(31):8759-8764. DOI:10.1073/pnas.1601442113.
- [11] TOUYZ R M, SCHIFFRIN E L. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells[J]. *Pharmacol Rev*, 2000, 52(4): 639-672.
- [12] 刘瑜婷, 高艳香, 王姗姗, 等. β -氨基丙腈饮水联合血管紧张素II埋泵建立小鼠主动脉夹层模型[J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(4): 399-403. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2017.04.010.
- [13] 岳东旭, 池宏伟, 鹿双双, 等. 发表文献中小鼠安死术方法的分析研究(2015—2016)[J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(11): 91-94. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.11.019.
- [14] REN P, WU D, APPEL R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome with inhibitor MCC950 prevents aortic aneurysms and dissections in mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(7): e014044. DOI: 10.1161/jaha.119.014044.
- [15] 王高明, 吴海卫, 徐艳辉, 等. 胸主动脉夹层患者血浆D-二聚体和基质金属蛋白酶-8的表达水平及其临床意义[J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(2):168-171. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8199.2012.02.014.
- [16] BHAVE N M, EAGLE K A. A tear in the fabric: unravelling gender differences in aortic dissection[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(26): 2439-2441. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa466.
- [17] NIENABER C A, CLOUGH R E. Management of acute aortic dissection[J]. *Lancet*, 2015, 385(9970):800-811. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61005-9.
- [18] HAYASHI-HORI M, AOKI H, MATSUKUMA M, et al. Therapeutic effect of rapamycin on aortic dissection in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9). DOI: 10.3390/ijms21093341.
- [19] SHAO Y, LI G, HUANG S, et al. Effects of extracellular matrix softening on vascular smooth muscle cell dysfunction[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(6): 548-556. DOI:10.1007/s12012-020-09580-8.
- [20] YANG K, REN J, LI X, et al. Prevention of aortic dissection and aneurysm via an ALDH2-mediated switch in vascular smooth muscle cell phenotype[J]. *Eur Heart J*, 2020(26):2442-2453. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa352.
- [21] SARAFF K, BABAMUSTA F, CASSIS L A, et al. Aortic dissection precedes formation of aneurysms and atherosclerosis in angiotensin II-infused, apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(9): 1621-1626. DOI: 10.1161/01.atv.0000085631.76095.64.
- (收稿日期: 2020-11-26 修回日期: 2021-01-17)