

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 PF, Guo YK, 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.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.03.004

构建兔颈总动脉粥样硬化斑块模型的新方法及评价

叶鹏飞¹, 郭应坤¹, 张怡², 沈梦婷², 李湘², 陈林¹, 徐婷¹, 文凌仪^{1*}

(1. 四川大学华西第二医院放射科, 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041;
2. 四川大学华西医院放射科, 成都 610041)

【摘要】 目的 探索经兔耳中央动脉穿刺入路,利用球囊损伤兔颈总动脉内膜联合高脂饲料喂养,构建兔颈总动脉粥样硬化模型的新方法并评价可行性。**方法** 将兔经高脂饲料预喂养 4 周后,经兔耳中央动脉穿刺入路,利用球囊损伤右侧兔颈总动脉内膜,再经高脂饲料喂养 8 周。利用磁共振仪和病理组织学观察兔颈总动脉病变。**结果** 本研究构建兔颈总动脉粥样硬化动物模型的成功率为 85%。在磁共振图像上,实验组颈总动脉血管壁增厚,明显强化,且实验组动脉粥样硬化斑块的信号强度和信噪比明显高于自身对照组。实验组颈总动脉血管壁内膜呈现动脉粥样硬化斑块的病理表现,而自身对照兔颈总动脉血管壁内膜正常。**结论** 通过兔耳中央动脉穿刺入路,行球囊损伤兔颈总动脉内膜联合高脂饲料喂养的方法成功构建了兔颈总动脉粥样硬化斑块模型,该方法具有创伤小、操作简单、重复性较强、造模用时短以及成模率高等优点。球囊损伤颈总动脉内膜采用了独创的兔耳中央动脉穿刺入路,为构建兔颈总动脉粥样硬化斑块模型开辟了新思路。

【关键词】 动脉粥样硬化;动物模型;球囊损伤;高脂饮食;兔;颈总动脉

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 03-0301-06

Establishment and evaluation of a rabbit model of carotid
atherosclerotic plaque

YE Pengfei¹, GUO Yingkun¹, ZHANG Yi², SHEN Mengting², LI Xiang², CHEN Lin¹, XU Ting¹, WEN Lingyi^{1*}

(1. Department of Radiology, West China Second Hospital, Sichuan University, Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China. 2. Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041)
Corresponding author: WEN Lingyi. E-mail:lizzievane@126.com

【Abstract】 Objective To establish a rabbit model of carotid atherosclerotic plaque by puncturing from central artery of rabbit ear and high-fat diet. **Methods** All rabbit were fed with high-fat diet for 4 weeks. By puncturing from central artery of rabbit ear, the balloon was inflated to injury intima of carotied artery and then followed with 8 weeks of high-fat diet. The right common carotid artery which damaged by balloon catheter were defined as experimental group and the left common carotid artery as self-control group. MRI and histopathology were used to evaluate common cervical artery lesions in rabbits. **Results** The success rate of modeling was 85.0%. On MRI scan image, the wall of carotid artery in the experimental group was thickened and obviously strengthened, while there was no thickening of carotid artery wall in the control group, and no obvious enhancement was observed. In the experimental group, the intima of the common carotid

[基金项目] 国家自然科学基金(81971586),四川省应用基础研究项目(2019YJ0087)。
Funded by National Natural Science Foundation of China(81971586), Applied Basic Research Project of Sichuan Province(2019YJ0087).

[作者简介] 叶鹏飞,男(1989—),住院医师,硕士,研究方向:心血管及分子影像。Email:729719137@qq.com

[通信作者] 文凌仪,女(1988—),主治医师,博士,研究方向:心血管及分子影像。Email:lizzievane@126.com

artery wall presented the pathological manifestations of atherosclerotic plaques. In the control group, the inner membrane of carotid artery wall was normal. **Conclusions** A rabbit model of carotid atherosclerosis was successfully constructed with balloon injury by puncturing from central artery of rabbit ear accompanied high-fat diet. The modified method have advantages of small trauma, simple operation, strong repeatability, short modeling time and high success rate.

[Keywords] atherosclerotic; animal models; balloon catheter injury; high-fat diet; rabbit; common carotid artery

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

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 所致的心血管疾病发病率高, 危害性大, 是导致脑卒中、冠心病、肢体功能丧失的主要原因^[1-2], 是世界人口死亡的主要原因^[3]。虽然 AS 的临床和基础研究取得了较大进展, 但该病仍然是世界人口死亡的主要原因。构建一种具有创伤小、简单易行、建模时间短、成模率高、典型的颈 AS 斑块模型, 将有助于研究 AS 斑块的发生、发展、发病机制、综合治疗及决策。因此本研究意在探索一种简单易行的兔颈总 AS 斑块动物模型的构建方法, 为 AS 模型建立提供新思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

20 只 (5.0 ± 0.12) 月龄健康雄性新西兰的大白兔普通级, 体重 (2.1 ± 0.63) kg, 单笼喂养, 室内温度和湿度恒定, 自由饮水, 昼夜各 12 h, 由四川大学华西临床医学院动物实验中心提供【SCXK(川) 2019-031】, 【SYXK(川) 2018-011】。将经球囊损伤的右侧颈总动脉作为实验组, 将未经球囊损伤的左侧颈总动脉作为自身对照组。所有新西兰大白兔操作均符合四川大学华西临床医学院实验动物福利与伦理委员会(伦理批准号 2019149A)。

1.1.2 主要试剂与仪器

4%多聚甲醛溶液(每瓶 500 mL, 南昌雨露实验器材有限公司); 苏木精伊红染色液(每瓶 500 mL, 南昌雨露实验器材有限公司); 二甲苯(每瓶 500 mL, 南昌雨露实验器材有限公司)。

磁共振仪 (Skyra3.0T, 德国西门子); 数字减影血管造影机 (Allura Xper FD20, 荷兰飞利浦); 动物呼吸机 (R520, 瑞沃德生命科技有限公司); 透射电子显微镜 (FEI Tecnai F30, Field Electron and Ion Company); 自动脱水机 (KD-TS3, 金华市宇典医疗器械厂); 石蜡切片机 (JYD-325, 金华市宇典医疗器械厂); 生物组织冷冻包埋机 (KD-BM, 金华市宇典医疗器械厂); 穿刺针 (24 G, 北京安通医疗器械有限公司); 微导管 (1.8 F, 益心达医学新技术有限

公司); 导引导丝 (0.014 in, Boston Scientific Corporation); PTA 球囊导管 (3 mm × 20 mm, Boston Scientific Corporation)。

1.2 方法

1.2.1 球囊损伤兔颈总动脉内膜

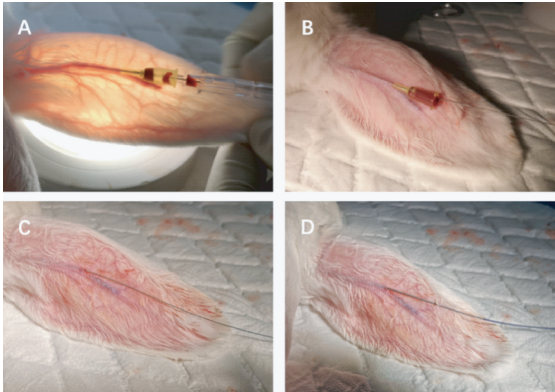
(1) 术前准备: 将实验动物用高脂饲料预喂养 4 周, 术前禁食但不禁水 12 h。

(2) 手术具体步骤: 用盐酸替来他明盐酸唑拉西泮, 按 30 ~ 40 mg/kg 的剂量肌肉注射进行麻醉, 约 5 ~ 10 min 后动物进入麻醉状态, 用电动剃毛刀剃除右侧兔耳背侧兔毛, 充分暴露兔耳中央动脉。将兔左侧卧位固定于 DSA 机手术台上, 用乙醇消毒兔耳, 用棉签来回摩擦兔耳中央动脉表面皮肤, 力量稍重, 扩张兔耳中央动脉, 用 24 G 穿刺针穿刺右侧兔耳中央动脉, 退出针芯同时进针鞘, 可见鲜红血液流出, 注射 2 mL 肝素水抗凝。将 0.014 in 微导丝由穿刺针针鞘进入兔耳中央动脉, 退出穿刺针鞘, 然后用手术刀片于穿刺点处将皮肤切开一个小口, 将 1.8 F 微导管在微导丝的导引下送入兔耳中央动脉, 将微导丝弯头转向背侧, 在导丝的引导下将微导管依次通过右侧颞浅动脉、颈外动脉、颈总动脉, 利用同轴交换技术将 3 mm × 20 mm 球囊送入颈总动脉, 约颈椎 4 ~ 6 椎体水平。用碘对比剂充盈球囊至 12 ~ 14 KPa 压力保持 60 s, 间隔 60 s, 重复 3 次, 并保持球囊内压力的条件下来回拖动球囊 3 次。将微导管与球囊进行同轴交换, 微导管连接到高压注射器上, 流速 1 mL/s, 流量 3 mL, 经造影证实颈总动脉扩张成功, 取出微导管和微导丝, 穿刺点压迫止血, 结束介入造模过程(见图 1 和图 2)。

(3) 手术记录: 记录手术准备时间(从肌注麻醉药开始, 到开始穿刺血管之前)、穿刺时间、球囊放置时间、压迫止血时间、总的操作时间、出血量及电离辐射剂量, 术中出血量通过称重法进行测量^[4]。

1.2.2 高脂饲料饲养

经过介入手术行兔颈总动脉内膜损伤的实验兔, 再用高脂饲料(1%胆固醇+基础饲料)^[5] 喂养 8 周, 一日 3 次, 每次饲料量 15 g/kg 体重, 饲料按照

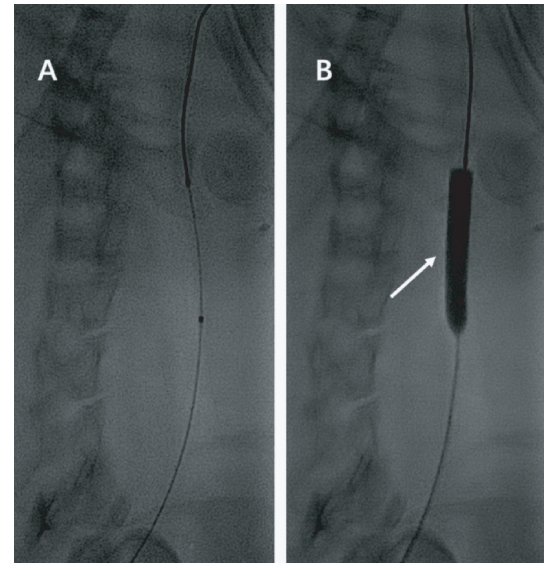


注:A:用 24 G 穿刺针穿刺右侧兔耳中央动脉;B:将 0.014 in 微导丝由穿刺针针鞘进入兔耳中央动脉;C、D:退出穿刺针针鞘,将 1.8 F 微导管在微导丝的引导下送入兔耳中央动脉。

图 1 经兔耳中央动脉穿刺入路

Note. A. The right central artery of rabbit ear was punctured with a 24 G puncture needle. B. The 0.014 in micro-guide wire was inserted into the central artery of rabbit ear through the needle sheath. C, D. The sheath of the puncture needle was withdrawn, and the 1.8F microcatheter was sent into the central artery of rabbit ear under the guidance of the microguide wire.

Figure 1 Puncture through central artery of rabbit's ear



注:A:球囊位于右侧颈总动脉约颈椎 4 ~ 6 椎体水平;B:用碘对比剂充盈球囊(白箭),扩张右侧颈总动脉。

图 2 球囊扩张兔颈总动脉

Note. A. The ballon was located at the level of cervical 4 ~ 6 vertebral in right common carotid artery. B. Filling balloon with iodine contrast agent (white arrow) dilated the right common cartotid artery.

Figure 2 Dilation of rabbit common carotid arty with balloon

体重比例持续增加,依旧单笼喂养,室内温度和湿

度恒定,饮水自由,昼夜各 12 h。
1.2.3 磁共振仪扫描
用德国西门子公司的 Skyra 3.0 T 磁共振仪 (Magnetic resonance imaging, MRI) 进行扫描,采用 8 通道兔专用线圈。取仰卧位,尾先进,画取兔第 4 ~ 6 颈椎椎体水平进行普通和增强扫描。快速自旋回波 T1 加权序列 (Turbo Spin Echo-Longitudinal relaxation time, TSE-T1WI), TE 10 ms, TR 600 ms, 翻转角 120°, 层厚 2 mm, 层间距 0 mm, FOV 45 mm, 矩阵 0.44 mm × 0.44 mm × 2 mm。

数据导入离线工作站 (Horos4. 0. 0. RC1) 进行图像后处理,分别测量 T1WI 横轴位普通和增强扫描图像行双侧兔颈总动脉壁信号强度 (signal intensity, SI) 和背景噪声的标准差 (standard deviation of the noise, SD)。选取血管壁最厚处为感兴趣区 (regional of interest, ROI) 层面,选取血管壁 3 个不同位置进行 SI 的测量,取其平均值,再选取图像边缘无组织处进行 SD 的测量,计算获得信噪比,计算公式为 SNR=SI/SD。

1.2.4 病理组织学检测

将兔麻醉后,用 50 mL 空气注入兔耳缘静脉处死实验动物,行颈部正中切口约 9 ~ 11 cm,完整取下主动脉弓和双侧颈总动脉,将标本放入 4% 多聚甲醛的瓶内固定,进行 HE 染色。

2 结果

2.1 基本情况

2.1.1 实验动物

本实验成功构建了 17 只兔颈总 AS 动物模型,成模率为 85.0% (17/20)。

2.1.2 体重变化情况

将未进行高脂饲料喂养的兔在清晨未进食前进行称重,高脂饲料总共喂养 12 周后清晨未进食前进行称重。高脂饲料喂养前体重为 (2.99 ± 0.2) kg,高脂饲料喂养后体重为 (3.53 ± 0.21) kg,高脂饲料喂养后体重明显增加 (P<0.01)。

2.1.3 手术记录结果

经兔耳中央动脉穿刺入路,行球囊损伤颈总动脉内膜手术各步骤的操作时间的结果:备皮时间 (2.77 ± 1.12) min、穿刺时间 (4.36 ± 1.48) min、球囊放置时间 (13.53 ± 5.19) min、压迫止血时间 (2.42 ± 1.03) min、总的操作时间 (29.08 ± 5.72) min。术中出血量为 (1.21 ± 0.5) mL,电离辐射剂

量为(2.68 ± 0.93)mGy。

2.2 血管造影结果

2.2.1 球囊扩张兔颈总动脉后 DSA 成像结果

所有兔在球囊扩张兔颈总动脉前后,均进行 DSA 成像,并测量其直径,球囊扩张兔颈总动脉前血管直径(2.28 ± 0.2)mm,球囊扩张兔颈总动脉后血管直径(2.84 ± 0.18)mm,球囊扩张兔颈总动脉后血管直径较前明显增加($P < 0.01$)。本实验 18 号兔子,球囊扩张兔颈总动脉前后 DSA 成像直径如图 3 所示。



注:A:球囊扩张前直径约 2.22 mm;B:球囊扩张后直径约 2.82 mm。

图 3 球囊扩张兔颈总动脉前后 DSA 成像

Note. A. The diameter was 2.22 mm before balloon dilation.
B. The diameter was 2.82 mm after balloon dilation

Figure 3 DSA imaging before and after balloon dilation of rabbit common carotid artery

2.2.2 球囊损伤颈总动脉内膜联合高脂饲料喂养后 DSA 结果

经球囊损伤兔颈总动脉内膜联合高脂饲料喂养 8 周后,进行 DSA 成像,实验组颈总动脉血管直径为(2.75 ± 0.25)mm,自身对照组颈总动脉血管直径为(2.26 ± 0.11)mm,实验组血管直径较自身对照组明显增加($P < 0.01$)。本实验 15 号兔子 DSA 成像后测量左右侧血管直径如图 4 所示。

2.3 MRI 检查结果

图 5 为 T1WI 横轴位普通扫描图像;钆类对比剂注入 7 min 后,T1WI 横轴位增强扫描图像上,实验组颈总动脉血管壁增厚,明显强化(白箭),如图 5B 所示;自身对照组颈总动脉血管壁未见增厚,呈弱强化,如图 5A 所示。

2.4 病理对照

2.4.1 大体观察

实验组颈总动脉血管壁明显增厚,僵硬无弹



图 4 兔双侧颈总动脉 DSA 成像血管直径
Figure 4 DSA imaging of rabbit bilateral common carotid artery

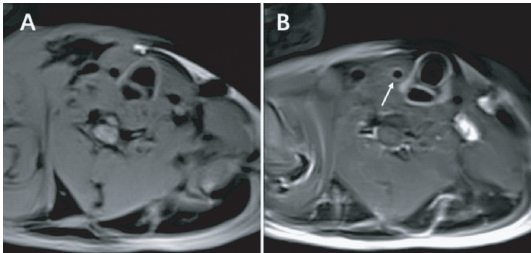


图 5 T1WI 横轴位扫描图像
Figure 5 Axis T1WI MRI image

性,呈黄白色;自身对照组颈总动脉血管壁薄,柔软富有弹性,呈粉红色,实验组颈总动脉管径较自身对照组颈总动脉管径明显增粗。

2.4.2 光镜观察

实验组颈总动脉血管壁内膜增厚且不均匀,管腔变窄,内皮细胞不完整排列,泡沫细胞大量聚集,平滑肌细胞大量浸润,紊乱排列;中膜增厚,泡沫细胞较多,平滑肌细胞紊乱排列。自身对照兔颈总动脉血管壁内膜光滑,未见增厚,未见泡沫细胞,中膜平滑肌细胞整齐排列(见图 6)。

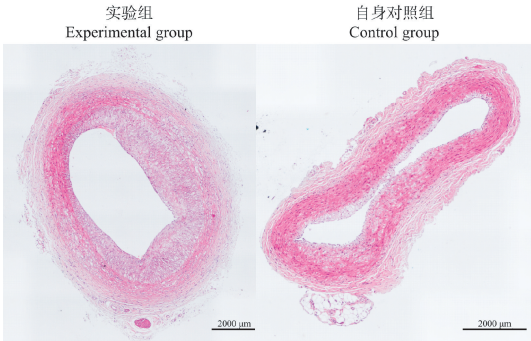


图 6 兔颈总动脉切片光镜图像
Figure 6 Microscope image of rabbit common carotid artery

3 讨论

兔的脂蛋白代谢和血管结构与人类非常相似,且对高脂饲料喂养敏感性高,因此常被选为 AS 斑块模型^[6],所形成的 AS 斑块的病理性质也与人类十分相似^[7]。作为中等体型动物,兔具有体型大小适中、饲养方便、取血检查方便及费用较低等优点^[8],所以本实验选择中等体型动物家兔作为研究对象。

AS 斑块是多种因素形成的结果,单一因素产生的 AS 可能与人类相比差别较大,采用复合方法构建 AS 模型越来越受到研究者的重视^[9]。单纯的较长时间的高脂饲养较易在腹主动脉形成 AS 斑块,但不易在颈总动脉形成粥样硬化斑块,而高脂饲养联合球囊损伤动脉内膜能够成功构建 AS 模型,球囊损伤动脉内膜的方法不但可以选择 AS 斑块形成的部位,而且缩短了 AS 斑块形成的时间^[10],许振坤等^[11]通过高脂饲养联合球囊损伤动脉内膜在短时间内构建了兔 AS 斑块模型。

研究表明,高脂血症激活体内的炎症免疫反应,使血管内膜损伤,是 AS 形成的始动因素^[12-13],球囊损伤动脉内膜是通过介入手术将球囊放置在目标血管,通过球囊机械性扩张和拖动破坏动脉内皮细胞^[14],使内皮细胞下的外源性凝血物质暴露,血小板凝集在血损伤的血管壁上,能够使 AS 斑块模型的构建周期缩短^[15],并且可以指定病变产生的位置^[16],是目前较广泛应用于 AS 斑块模型构建的方法。

通过球囊损伤动脉内膜的方法构建兔 AS 斑块模型,通常是通过切开颈外动脉或股动脉的方法将球囊放入目标动脉内,陆红玲等^[17]在兔左颈外动脉剪开一“v”形小口成功构建了兔颈总动脉 AS 模型,张军平等^[18]在股动脉壁上剪开一“v”形小口,逆行置入球囊至胸主动脉,成功构建了胸主动脉 AS 模型。这两种置入球囊的方法都需要切开皮肤,钝性分离局部组织,手术难度系数较大,操作相对较复杂,创伤较大,术后易感染,成模率低^[19]。兔耳中央动脉位于兔耳皮下,位置表浅、易于触及、容易观察^[20],本研究采用经兔耳中央动脉穿刺入路,行球囊损伤兔颈总动脉内膜,穿刺血管简单,无须经皮切开皮肤,无须钝性分离局部组织,具有创伤小、操作简便以及成模率高等优点,是较好的手术穿刺入路部位。在 2016 年,刘文贵等^[21]报道了经兔耳中

央动脉作为穿刺点行肝动脉置管,兔耳中央动脉穿刺入路具有创伤小、操作简便以及成模率高等优点。

本实验通过球囊损伤兔颈总动脉内膜,与 AS 斑块形成的发病机制内皮损伤学说类似,但是与人体自然形成的 AS 斑块是不一样的,并且本实验形成的病变血管是扩张的,还不是真正完全模拟人的 AS 斑块的病理过程。

建立一种与人类 AS 十分相似的可行性动物模型,对于完善 AS 相关研究具有十分重要的价值,将有助于对 AS 斑块的发生、发展、发病机制、综合治疗及决策进行更全面深入的研究。一个好的动物模型不仅需要满足研究人员对该疾病的基本需求,而且需要帮助研究人员拓展研究思路。在未来的工作中,还可能继续尝试诱导不同类型的兔颈总 AS 病变,包括细胞介导的钙沉积、脂质、纤维性和出血的慢性血管狭窄病变。

综上所述,本文通过兔耳中央动脉穿刺入路,行球囊损伤兔颈总动脉内膜联合高脂饲料喂养的方法成功构建了兔颈总 AS 斑块模型,该方法具有创伤小、操作简单、可重复性强、造模时间短及成功率高等优点。在穿刺入路选择上,本实验开创性的选择兔耳中央动脉作为穿刺入路,成功构建了兔颈总动脉 AS 斑块模型,该方法有利于研究者们对 AS 斑块进行更加深入的研究。

参 考 文 献(References)

- [1] Abdoli A, Maspi N. Commentary: Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases; a systematic analysis for the global burden of disease study 2015 [J]. *Front Med*, 2018, 5: 11.
- [2] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2019, 139(10): e56-e528.
- [3] Pagidipati NJ, Hess CN, Clare RM, et al. An examination of the relationship between serum uric acid level, a clinical history of gout, and cardiovascular outcomes among patients with acute coronary syndrome [J]. *Am Heart J*, 2017, 187: 53–61.
- [4] 李舰. 称重法测量产后出血的临床应用价值分析 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(21): 72.
Li J. The clinical application value of weighting method in measure postpartum blood volume [J]. *J Clin Med Lit (Electron Edit)*, 2018, 5(21): 72.
- [5] 王佳玉, 周玮, 王心宇, 等. 不同浓度胆固醇建立动脉粥样硬化斑块模型的超声评估 [J]. *放射学实践*, 2019, 34(9): 1029–1033.
Wang JY, Zhou W, Wang XY, et al. Ultrasound evaluation of atherosclerotic plaque models established with different concentrations of cholesterol [J]. *Radiol Prac*, 2019, 34(9):

- 1029–1033.
- [6] Fan J, Kitajima S, Watanabe T, et al. Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 146(2): 104–119.
- [7] Rekhter MD. How to evaluate plaque vulnerability in animal models of atherosclerosis? [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 54(1): 36–41.
- [8] Fang SM, Zhang QH, Jiang ZX. Developing a novel rabbit model of atherosclerotic plaque rupture and thrombosis by cold-induced endothelial injury [J]. *J Biomed Sci*, 2009, 16(1): 39.
- [9] 张军平, 许颖智, 李良军, 等. 实验性动脉粥样硬化模型复合建模的方法及评价 [J]. *中国比较医学杂志*, 2009, 19(1): 41–45.
- Zhang JP, Xu YZ, Li LJ, et al. Establishment and evaluation on atherosclerotic plaque model by compound factor [J]. *Chin J Comp Med*, 2009, 19(1): 41–45.
- [10] Thim T, Hagensen MK, Drouet L, et al. Familial hypercholesterolaemic downsized pig with human-like coronary atherosclerosis: a model for preclinical studies [J]. *EuroIntervention*, 2010, 6(2): 261–268.
- [11] 许振坤, 任丽玮, 原涛. 高脂饲喂结合颈总动脉球囊损伤制作胰岛素抵抗兔动脉粥样硬化模型 [J]. *实验动物与比较医学*, 2020, 40(1): 28–32.
- Xu ZK, Ren LW, Yuan T. Establishment and evaluation of atherosclerotic plaque model by compound factor [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2020, 40(1): 28–32.
- [12] Zhao X, Zhang HW, Xu RX, et al. Oxidized-LDL is a useful marker for predicting the very early coronary artery disease and cardiovascular outcomes [J]. *Per Med*, 2018, 15(6): 521–529.
- [13] Liang C, Wang QS, Yang X, et al. Oxidized low-density lipoprotein stimulates epithelial sodium channels in endothelial cells of mouse thoracic aorta [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(8): 1318–1328.
- [14] Ogita M, Miyauchi K, Onishi A, et al. Development of Accelerated coronary atherosclerosis model using low density lipoprotein receptor knock-out swine with balloon injury [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163055.
- [15] Ishii A, Viñuela F, Murayama Y, et al. Swine model of carotid artery atherosclerosis: experimental induction by surgical partial ligation and dietary hypercholesterolemia [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 27(9): 1893–1899.
- [16] Thim T, Hagensen MK, Drouet L, et al. Familial hypercholesterolaemic downsized pig with human-like coronary atherosclerosis: a model for preclinical studies [J]. *EuroIntervention*, 2010, 6(2): 261–268.
- [17] 陆红玲, 汤阳, 黄跃, 等. 颈动脉球囊损伤对高同型半胱氨酸诱导兔动脉粥样硬化病变的形成无明显影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(4): 43–46.
- Lu HL, Tang Y, Huang Y, et al. Balloon injury does not significantly influence on the formation of atherosclerotic lesions induced by hyperhomocysteinemia in rabbits [J]. *Chin J Comp Med*, 2014, 24(4): 43–46.
- [18] 张军平, 彭立, 李良军, 等. 实验性兔主动脉粥样硬化易损斑块模型的建立与评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2009, 17(3): 161–165.
- Zhang JP, Peng L, Li LJ, et al. Establishment and evaluation of atherosclerotic plaque model by compound factor [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2009, 17(3): 161–165.
- [19] Nam D, Ni CW, Rezvan A, et al. Partial carotid ligation is a model of acutely induced disturbed flow, leading to rapid endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(4): 1535–1543.
- [20] 梁成, 庄跃宏, 郑和平, 等. 兔耳血管形态学特点及其意义 [J]. *海峡预防医学杂志*, 2015, 21(2): 5–7, 10.
- Liang C, Zhuang YH, Zhen HP, et al. Morphological features and significance of rabbit's ear [J]. *Strait J Prev Med*, 2015, 21(2): 5–7, 10.
- [21] 刘文贵, 马坤, 汪有锦, 等. 兔肝动脉插管两种穿刺途径的对照研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(12): 14–19.
- Liu WG, Ma K, Wang YJ, et al. Comparison of two hepatic artery catheterization routes in rabbits [J]. *Chin J Comp Med*, 2016, 26(12): 14–19.

[收稿日期] 2020–12–08