

# 继发性淋巴水肿动物模型的研究进展

杨杏<sup>1</sup>, 潘兴芳<sup>1,2</sup>, 赵天易<sup>3</sup>, 赵美丹<sup>1,2</sup>, 李忠正<sup>1,2</sup>

(1. 天津中医药大学实验针灸学研究中心, 天津 301617; 2. 天津中医药大学针灸推拿学院, 天津 301617; 3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 继发性淋巴水肿 (secondary lymphedema, SL) 严重影响着癌症患者的生理和社会心理状况。创建合适的动物模型进行基础研究, 对研究SL的发病机制和治疗方案至关重要。目前SL的动物模型众多, 缺乏统一性, 造成机制研究进展缓慢。本文根据SL动物模型的相关研究进展, 分析了SL研究中实验动物的种类、造模干预方式等。分析结果显示, 啮齿类动物 (特别是大鼠) 是较为理想的实验动物, 通过术前、术后两次放射与手术相结合可制备较为稳定持久的慢性SL模型, 并且在日常的科研工作中得以证实。

**[关键词]** 继发性淋巴水肿; 动物模型; 放射; 手术

**[中图分类号]** Q95-33; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2022)01-0062-06

## Progress in Animal Models of Secondary Lymphedema

YANG Xing<sup>1</sup>, PAN Xingfang<sup>1,2</sup>, ZHAO Tianyi<sup>3</sup>, ZHAO Meidan<sup>1,2</sup>, LI Zhongzheng<sup>1,2</sup>

(1. Experimental Acupuncture Research Center, Tianjin University of Chinese Medicine Tianjin 301617, China; 2. School of Acupuncture and Massage, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 3. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Correspondence to: PAN Xingfang, E-mail: panxingfang@163.com

**[ABSTRACT]** Secondary lymphedema (SL) seriously affects the physiological and psychosocial status of cancer patients. The establishment of appropriate animal models for basic research is crucial to study the pathogenesis and treatment of SL. At present, there are many animal models of SL, but the lack of uniformity results in slow progress of mechanism research. Based on the research progress of SL animal models, this paper analyzes the types of experimental animals and the intervention methods of modeling in SL research. The analysis results showed that rodents (especially rats) are ideal experimental animals, and a stable and durable chronic SL model can be prepared by combining surgery with two times of preoperative and postoperative radiation, which has been confirmed in daily scientific research work.

**[Key words]** Secondary lymphedema; Animal model; Radiation; Surgery

继发性淋巴水肿 (secondary lymphedema, SL) 是由于癌症、放射治疗、慢性静脉功能不全、手术、外伤或感染所导致的淋巴系统阻塞或破坏引起的疾病<sup>[1-2]</sup>。SL的发病原因复杂, 发病机制尚未完全明确, 因此治疗手段局限, 无法有效治愈<sup>[3]</sup>。其中, 手术和放射治疗是SL最常见的原因。继发于手术及放射治疗的淋巴水肿可能是在淋巴系统损伤后, 富含大量蛋白质的淋巴液由于回流受阻滞留于组织间隙, 导致组织间隙的胶体渗透压升高、血管内外渗透压差减小, 使得大量液体从毛细血管进入组织间隙, 从而形成高蛋

白性水肿。而淋巴液中蛋白质等物质进一步刺激结缔组织异常增生, 出现胶原沉积, 导致皮下组织逐渐纤维化, 加重淋巴水肿程度<sup>[4-5]</sup>。尽管针对SL的研究不断深入, 但该疾病动物模型复杂多样, 缺乏规范性, 限制了其病理机制的深入探讨。创建稳定的能较好模拟临床特征的继发性淋巴水肿动物模型是目前亟待解决的问题。

SL模型最早见于19世纪<sup>[6]</sup>, 是以犬类为模型动物, 由于技术条件的限制, 多产生急性淋巴水肿, 难以形成慢性继发性淋巴水肿。随后, 研究人员又建立

**[基金项目]** 天津市自然科学基金 (18JCYBJC94100)

**[作者简介]** 杨杏 (1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 针灸基础与临床转化研究。E-mail: yangxing0716@163.com

**[通信作者]** 潘兴芳 (1969—), 女, 医学硕士, 副教授, 研究方向: 针灸临床转化、循证医学、针灸基础研究。E-mail: panxingfang@163.com

了几种不同动物的SL模型,包括大鼠、小鼠、兔、猴等。目前,手术与放射技术相结合是建立SL模型较常用的方法,但不同动物的放射剂量和放射时机会有差异,且操作部位常有不同,如啮齿类动物常用后肢和尾部,兔类动物常用耳朵和后肢部位,犬和猴类常用后肢。

本文从实验动物种类和造模干预方法两方面,对2000年至今发表的SL动物模型相关的主要研究进展进行综述。

## 1 常用于构建继发性淋巴水肿模型的动物

### 1.1 啮齿类

啮齿类动物是常用实验动物。啮齿类动物与人类基因水平高度同源,其免疫力及对外界环境的适应力强,存活率高<sup>[7]</sup>,且价格低廉,易繁殖。研究人员常在啮齿类动物的后肢<sup>[8-10]</sup>和尾部<sup>[11-12]</sup>进行造模。也有学者认为,大鼠因淋巴结构分明而常被用于SL实验,适用于研究人类SL<sup>[13]</sup>。

### 1.2 犬

犬的淋巴系统在淋巴管的数量、大小和深浅层次排列分布方面,与人类淋巴系统有着显著的相似性<sup>[14]</sup>。犬类动物体型较大,后肢血管和淋巴管口径较粗,因而其器官与组织方便后期实验标本的观察与统

计,尤其适用于显微淋巴外科的应用及研究。目前,多使用犬类四肢进行造模<sup>[15]</sup>。

### 1.3 兔

兔的淋巴系统可以分为耳前、下颌下、侧颈根、腋窝、腰椎、腹股沟、尾根和膈区这8个区域<sup>[16]</sup>,每个区域都分布各自的淋巴管和淋巴结。目前,常用兔类在耳部制备SL动物模型。同时,兔也常被用于研究淋巴结移植等方面的相关实验<sup>[17]</sup>。

### 1.4 猪

猪的淋巴系统包含7个淋巴体:腮腺、下颌、颈背、颈腹侧、髂下、腹股沟和膈区。由于浅表腋窝区域不存在淋巴结,因此猪不适用于建立乳腺癌相关SL模型<sup>[18]</sup>。

## 2 常用的建模方法

在建立SL动物模型过程中有许多不同的造模方式,主要有单纯手术、手术与放射技术相结合这两种方法。目前为止,尚没有完善的SL动物模型。本文分析已有文献并总结经验,以便于之后开展相关研究。

### 2.1 手术方法

单纯通过手术建立SL动物模型的方法主要是破坏淋巴结和淋巴管。下面基于动物种类进行分类叙述(表1)。

表1 通过手术干预建立的常见SL模型

Table 1 Common secondary lymphedema model established by surgical intervention

文献来源	动物	方式	部位	手术操作	持续时间
Hassanein等 <sup>[11]</sup> (2021)	小鼠	手术	尾部	全层切除和淋巴管夹断	超过15 d
Weiler等 <sup>[12]</sup> (2019)	小鼠	手术	尾部	单血管结扎	70 d
Randolfo等 <sup>[23]</sup> (2018)	兔	手术	耳部	全皮肤剥脱和破坏淋巴通道	15 d
Tobbia等 <sup>[24]</sup> (2009)	羊	手术	后肢	切除淋巴结,结扎淋巴管	16周

#### 2.1.1 鼠的手术造模方法

鼠类最常用尾部操作。鼠尾部SL模型涉及所有真皮水平初始淋巴管的圆周结扎,手术方法简便,成模率高。该方法将鼠尾部近端皮肤通过圆周切口切开,并对染色的集合淋巴管进行烧灼以破坏尾部淋巴管,但这种方式可能会导致尾部坏死和早期的尾部肿胀消退<sup>[11]</sup>。研究证实,鼠尾部术后损伤的淋巴管生长和重塑为SL的生物学研究提供了稳定有效的基础<sup>[19-21]</sup>。但是不同于人类肢体,鼠尾大部分是由表皮和软骨构成<sup>[22]</sup>,因而鼠尾部SL模型可能与人类肢体淋巴水肿无相似性。这一点限制了其临床应用转化。

#### 2.1.2 兔的手术造模方法

使用兔耳构建SL模型也是常用方法。将兔耳全皮

肤剥脱和破坏淋巴通道后,约15 d后出现肿胀。这种造模方式耗时短,易复制。兔耳部SL模型是研究淋巴水肿治疗新方法的可重复替代方案<sup>[23]</sup>。

#### 2.1.3 大型动物的手术造模方法

大型动物SL模型与人类疾病模式具有较大的相似性,且淋巴引流系统单一,较为清晰。在这类模型中,清扫四肢淋巴结是诱导淋巴水肿的主要方式。Tobbia等<sup>[24]</sup>采用绵羊作为实验对象,通过手术缝合淋巴管,并切除单个膈淋巴结;但是在淋巴结切除后的12~16周,大约有80%的绵羊淋巴功能得以恢复,难以形成慢性SL。这说明单纯通过手术的方法切除绵羊膈窝淋巴结后,会出现淋巴管再生的情况,影响模型的制备。Olszewski等<sup>[25]</sup>通过切除犬后肢上部皮肤、皮下组织、

筋膜和股骨骨膜，并横断主要的淋巴管来实现淋巴水肿。尽管犬较绵羊切除了更多的组织，但是最终仅有三分之一的犬发生慢性SL。

综上，虽然通过手术方法进行SL模型制备十分常见，但是研究发现仅通过手术切除淋巴管后制备的动物模型，伤口范围大、创伤深所导致的炎性反应会使周围组织释放促淋巴管新生因子，如血管内皮生长因子C (vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)，激活干细胞和淋巴管内皮祖细胞，使其分化增殖，进而促进淋巴管新生，这一过程会对SL动物模型的制备产生影响<sup>[26]</sup>。另外，手术方法的差异性会导致水肿高峰出现时间不一致，且多产生急性SL，难以持续。因此，单纯通过手术方法进行造模时需要克服一些关键问题，如SL生成的不确定性、高并发症发生率、缺少

诱导淋巴水肿的诊断标准等<sup>[27]</sup>。

## 2.2 手术与放射相结合

在临床中，SL的发生多数是癌症手术放化疗后损伤淋巴系统所致<sup>[2]</sup>。为了更好地模拟临床手术与放射治疗相结合的情况，淋巴清扫术后联合放射技术破坏术后残余淋巴管以抑制淋巴再生和侧支循环，这种方法更能构建符合人类SL的状态。但是这种建模方式不仅需要选择合适的放射时机，而且需要考虑放射剂量的问题。对此，研究人员进行了一系列实验，但是不同的动物可以采取的最佳放射剂量仍需要继续摸索、验证。

现笔者从动物种类、放射时机及放射剂量等方面进行论述，总结文献中常见的手术与放射结合SL模型，见表2。

表2 通过手术与放射结合建立的常见SL模型

Table 2 Common secondary lymphedema model established by surgery combined with radiation

文献来源	动物种类	方式	部位	手术操作	放射剂量	持续时间
Harb等 <sup>[8]</sup> (2020)	大鼠	手术和放射	后肢	腹股沟淋巴结切除术、圆周皮肤和皮下组织切除术	22.7 Gy/40.5 Gy	未报告
Triacca等 <sup>[10]</sup> (2019)	大鼠	手术和放射	后肢	手术切除腘窝和腹股沟淋巴结	22.7 Gy	至少8周
Sommer等 <sup>[21]</sup> (2012)	大鼠	手术和放射	后肢	切除体表腹股沟和腘窝淋巴结及邻近淋巴管	15 Gy	未报告
孙一字,等 <sup>[29]</sup> (2016)	小鼠	手术和放射	后肢	摘除腘窝淋巴结,结扎淋巴管,烧灼皮肤	4.5 Gy	24周
吴国君 <sup>[34]</sup> (2017)	猕猴	手术和放射	上肢	腋窝淋巴结清扫术	30 Gy	12个月
柴凡,等 <sup>[32]</sup> (2011)	兔	手术和放射	前肢	切除右侧腋窝、胸肌外缘及锁骨下淋巴结,破坏淋巴管	15 Gy	18周

### 2.2.1 放射时机

在手术与放射技术相结合的方法中，动物的四肢是最常采用的部位，其中放射的时机和剂量十分重要。在放射时机方面，Das等<sup>[28]</sup>以犬后肢作为模型基础，在腹股沟进行结缔组织、肌肉筋膜和深部淋巴管切除后，将犬分为两组，在相同放射剂量的情况下，分别进行术前放射和术后放射。结果显示，术前放射组在术后4~6周所有存活的犬均发展出SL，并持续至少12个月，而术后放射组结果不甚理想。研究人员认为，术前放射更容易破坏真皮淋巴结，构建的淋巴水肿动物模型更为持久且成功率较高，因此术前放射组优于术后放射组。但也有学者认为，术前放射或术后放射均对SL模型的制备没有影响。孙一字等<sup>[29]</sup>通过调整手术时机，将小鼠随机分为3组：术前放疗组、术后放射组、术前及术后放射组。结果显示，这3组均成功构建了小鼠后肢SL模型，但以术前及术后放射组效果更优，SL持久，同时小鼠死亡和发生SL并发症的概率较低。以上三组均选择术前3d和术后2周放射，剂

量为4.5 Gy。综上所述，以手术与放射技术相结合的方式建立SL模型时，放射时机上存在争议，可能术前及术后联合放射的方式更合适。

### 2.2.1 放射剂量

在放射剂量方面，根据动物种类的差异性，所适用的放射剂量也不同。

目前采用手术与放射技术相结合的方法制备SL模型时最常用的是啮齿类动物。有研究者通过实验研究发现，不同的放射剂量对实验动物的影响差异性较大。Sommer等<sup>[21]</sup>尝试在12只雌性大鼠的后肢诱导SL：手术切除大鼠右后肢的腹股沟浅淋巴结、腘窝淋巴结和邻近淋巴管，术后7d在右腹股沟施以单剂量15 Gy的放射，放射后4周处死动物。经过磁共振成像技术观察水肿程度，除去在磁共振成像采集过程中因摆放位置不可观察的4只大鼠外，剩余大鼠中有87%成功构建了SL模型。Yang等<sup>[30]</sup>将雄性大鼠分为4组，在术后分别施以20、30、40 Gy剂量的放射，其中接受20 Gy放射剂量的大鼠建模成功率为81.5%，放射剂量在

30~40 Gy的大鼠建模成功率约37%~50%，同时出现严重的并发症和较高的死亡率；通过选择合适的手术部位并结合适当的放射剂量，其产生的下肢淋巴水肿可以长达4个月。大鼠较为合适的放射剂量约为25~35 Gy，这样制备的SL动物模型并发症少，死亡率低，水肿持续时间长。Jørgensen等<sup>[31]</sup>在研究雄性小鼠后肢SL的实验中，将小鼠后肢皮肤环状切开，切除淋巴结并结扎淋巴管，然后分别在术前7 d及术后3 d施以7.5、10、15和30 Gy不同剂量的放射。结果显示，低剂量放射小鼠在术后出现急性期水肿，但未持续；而较高剂量放射虽可诱发持续的SL，但容易出现并发症；术前、术后10 Gy组的小鼠在1周后逐渐成功地诱导出SL，并且未出现严重的肢端坏死等并发症。最后建议用小鼠建立SL模型时适合的放射剂量约为4.5~10 Gy。另外，由于制备方式简便，鼠尾部常用于创建SL动物模型，但是鼠尾部可能不适用于制备慢性SL动物模型。

基于兔类后肢的SL造模相对较少。柴凡等<sup>[32]</sup>将雄性日本大白兔分为手术组、放射组及联合组。手术组切除右侧腋窝、胸肌外缘及锁骨下淋巴结，并结扎破坏全部可见淋巴管；放射组取剂量15 Gy的 $\gamma$ 射线进行照射；联合组则是以同样的手术方式结合术后7 d以相同的剂量放射。最终放射组不能成功构建模型，而手术组建模成功率约75%，联合组的成功率达100%。侯传强等<sup>[33]</sup>应用手术联合术后一次性大剂量射线照射的方法，于兔后肢做环形切口并切除皮肤、皮下组织达肌肉，清扫腹股沟区淋巴结，镜下分离与股部血管和神经伴行的深部淋巴管并将两端结扎，术后3 d给予20 Gy剂量照射手术野。3个月后兔开始出现渐进性的肢体水肿，约5个月形成稳定的兔后肢慢性SL模型。手术联合术后一次性大剂量放射的造模方式成功率约为83%，但一次性大剂量（20 Gy）放射容易导致肢端坏死等并发症，因此兔类后肢使用的放射剂量建议在15~20 Gy较合适。另外，在相同剂量的情况下，还应该进一步研究单次放射与分批次放射的效果。

吴国君<sup>[34]</sup>使用健康雌性猕猴模拟实施人类腋窝淋巴结清扫术。分别于术前2周及术后4周联合使用放射技术对动物腋窝区域进行放射以破坏残存的淋巴管，放射剂量为30 Gy，成功诱导猕猴上肢产生SL，并持续存在24个月。虽然猕猴等灵长类动物与人类生理、解剖和遗传等因素极其相近，但是由于成本较高，目前尚缺少大样本研究，且使用猴类的SL相关研究较少。

综上，放射剂量的高低对模型的成功制备十分重要，剂量过高容易导致许多不可预估的并发症，如肢端坏死等，而剂量过低则达不到抑制淋巴再生和侧支循环的效果。在大鼠后肢构建SL模型较为常见，制备方式简便，技术比较成熟，成功率较高。

### 3 总结及展望

目前临床上尚无能治愈SL的有效方法，其治疗效果不佳的主要原因是SL发病机制研究不清。建立规范可靠的动物模型可有力地推动疾病发生发展机制的研究。本文从实验动物种类、造模干预方法等方面对目前已有的SL动物模型进行分析，发现在啮齿类、犬、兔、猪等常见的实验动物中，啮齿类是最常用的动物模型。其中，建立大鼠SL模型常采用手术与放射技术相结合的方法，放射总剂量为25~35 Gy。由于放射干预3 d后，淋巴组织开始损伤，术后2周残余的淋巴管新生，因此在术前3 d和术后2周进行放射是破坏淋巴系统较佳的放射时机<sup>[35]</sup>。大鼠后肢SL动物模型的构建成功率高，效果持久且并发症较少。小鼠常通过手术方法进行尾部环切以建立SL动物模型，但是小鼠尾SL模型与人类淋巴水肿的差异较大，使其应用受到了一定限制。兔类SL模型同样适用于研究人类淋巴水肿相关性疾病，常采用耳部和四肢进行造模；但由于兔耳部与人类淋巴水肿部位在解剖学上存在差异，因此兔耳部SL模型也具有一定的缺陷。而且兔相较于啮齿类动物价格昂贵，从经济效益方面考虑，目前较少使用。另外，依据目前的造模方法分析，单纯的手术方法虽然可以成功制备急性SL动物模型，但是需严谨分析手术部位及切除部分。而手术与放射技术相结合进行SL建模是目前常用的方法，通过手术破坏淋巴结和淋巴管，联合放射技术破坏残余淋巴管，并抑制手术后可能发生的自发性淋巴管再生。然而采用手术及放射技术联合的方式耗费时间过长，在价格方面也相对昂贵。

目前在制备SL动物模型的过程中，还存在一些缺陷，例如：测量肿胀程度的方法，目前主要是排水法和软尺测量法，均存在主观性；关于大鼠后肢SL模型的报告较多，而前肢造模无报告。在临床上，乳腺癌是造成上肢淋巴水肿的主要原因之一，患者在完成乳腺癌淋巴清扫术和放射治疗后，多数患者会出现上肢SL。因此，为了能更好地模拟临床上肢SL的状态，笔者认为，建立大鼠前肢SL模型对于乳腺癌相关淋巴水肿的研究可能具有重要价值和意义。

**[作者贡献]**

杨杏: 提出文章思路, 撰写并修改文章;

潘兴芳: 对文章思路有重要建议, 检查文章中语句词汇并最终定稿;

赵天易: 文章框架修改, 对文章的思路有重要建议;

赵美丹: 文章框架及内容修改;

李忠正: 参与论文章修改。

**[利益声明]** 所有作者均声明本文不存在利益冲突。

**[参考文献]**

- [1] SZOLNOKY G, DOBOZY A, KEMÉNY L. Towards an effective management of chronic lymphedema[J]. *Clin Dermatol*, 2014, 32(5):685-691. DOI:10.1016/j.clindermatol.2014.04.017.
- [2] PASKETT E D, DEAN J A, OLIVERI J M, et al. Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact: a review[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(30):3726-3733. DOI:10.1200/JCO.2012.41.8574.
- [3] SUNG C, WANG S, HSU J, et al. Current understanding of pathological mechanisms of lymphedema[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2021: 2021 Nov 25. DOI: 10.1089/wound.2021.0041.
- [4] 朱雅群. 乳腺癌患者治疗后上肢淋巴水肿发病情况及危险因素的临床研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [5] KATARU R P, WISER I, BAIK J E, et al. Fibrosis and secondary lymphedema: chicken or egg? [J]. *Transl Res*, 2019, 209:68-76. DOI:10.1016/j.trsl.2019.04.001.
- [6] KANTER M A, SLAVIN S A, KAPLAN W. An experimental model for chronic lymphedema[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1990, 85(4):573-580. DOI:10.1097/00006534-199004000-00012.
- [7] REFINETTI R, KENAGY G J. Diurnally active rodents for laboratory research[J]. *Lab Anim*, 2018, 52(6): 577-587. DOI: 10.1177/0023677218771720.
- [8] HARB A A, LEVI M A, CORVI J J, et al. Creation of a rat lower limb lymphedema model[J]. *Ann Plast Surg*, 2020, 85(S1 Suppl 1): S129-S134. DOI:10.1097/SAP.0000000000002323.
- [9] AKSOYLER D, BITIK O, MENKU OZDEMIR F D, et al. A new experimental lymphedema model: reevaluating the efficacy of rat models and their clinical translation for chronic lymphedema studies[J]. *Ann Plast Surg*, 2021, 86(6): 707-713. DOI:10.1097/SAP.0000000000002479.
- [10] TRIACCA V, PISANO M, LESSERT C, et al. Experimental drainage device to reduce lymphoedema in a rat model[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2019, 57(6):859-867. DOI:10.1016/j.ejvs.2018.04.014.
- [11] HASSANEIN A H, SINHA M, NEUMANN C R, et al. A murine tail lymphedema model[J]. *Vis Exp*, 2021: 168. DOI: 10.3797/61848.
- [12] WEILER M J, CRIBB M T, NEPIYUSHCHIKH Z, et al. A novel mouse tail lymphedema model for observing lymphatic pump failure during lymphedema development[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):10405. DOI:10.1038/s41598-019-46797-2.
- [13] SUAMI H, SCAGLIONI M F. Lymphatic territories (lymphosomes) in the rat: an anatomical study for future lymphatic research[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2017, 140(5):945-951. DOI:10.1097/PRS.0000000000003776.
- [14] SUAMI H, SHIN D, CHANG D W. Mapping of lymphosomes in the canine forelimb: comparative anatomy between canines and humans[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2012, 129(3):612-620. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182402c6d.
- [15] CHEN H C, PRIBAZ J J, O'BRIEN B M, et al. Creation of distal canine limb lymphedema[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1989, 83(6): 1022-1026. DOI:10.1097/00006534-198906000-00016.
- [16] SOTO-MIRANDA M A, SUAMI H, CHANG D W. Mapping superficial lymphatic territories in the rabbit[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2013, 296(6):965-970. DOI:10.1002/ar.22699.
- [17] FERNÁNDEZ PEÑUELA R, CASANÍ ARAZO L, MASIÁ AYALA J. Outcomes in vascularized lymph node transplantation in rabbits: a reliable model for improving the surgical approach to lymphedema[J]. *Lymphat Res Biol*, 2019, 17(4):413-417. DOI: 10.1089/lrb.2018.0038.
- [18] ITO R, SUAMI H. Lymphatic territories (lymphosomes) in swine: an animal model for future lymphatic research[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2015, 136(2): 297-304. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001460.
- [19] TERVALA T V, HARTIALA P, TAMMELA T, et al. Growth factor therapy and lymph node graft for lymphedema[J]. *J Surg Res*, 2015, 196(1):200-207. DOI:10.1016/j.jss.2015.02.031.
- [20] JIN D P, AN A, LIU J, et al. Therapeutic responses to exogenous VEGF-C administration in experimental lymphedema: immunohistochemical and molecular characterization[J]. *Lymphat Res Biol*, 2009, 7(1):47-57. DOI: 10.1089/lrb.2009.0002.
- [21] SOMMER T, MEIER M, BRUNS F, et al. Quantification of lymphedema in a rat model by 3D-active contour segmentation by magnetic resonance imaging[J]. *Lymphat Res Biol*, 2012, 10(1):25-29. DOI:10.1089/lrb.2011.0010.
- [22] STASZYK C, BOHNET W, GASSE H, et al. Blood vessels of the rat tail: a histological re-examination with respect to blood vessel puncture methods[J]. *Lab Anim*, 2003, 37(2): 121-125. DOI:10.1258/00236770360563750.
- [23] FERNÁNDEZ PEÑUELA R, PONS PLAYA G, CASANÍ ARAZO L, et al. An experimental lymphedema animal model for assessing the results of lymphovenous anastomosis[J]. *Lymphat Res Biol*, 2018, 16(3): 234-239. DOI: 10.1089/lrb.2016.0068.
- [24] TOBBIA D, SEMPLE J, BAKER A, et al. Lymphedema development and lymphatic function following lymph node excision in sheep[J]. *J Vasc Res*, 2009, 46(5): 426-434. DOI: 10.1159/000194273.
- [25] OLSZEWSKI W. Induction of experimental lymphatic edema [J]. *Pol Przegl Chir*, 1967, 39(9):926-929.
- [26] JOSEPH W J, ASCHEN S, GHANTA S, et al. Sterile inflammation after lymph node transfer improves lymphatic function and regeneration[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2014, 134(1):60-68. DOI:10.1097/PRS.0000000000000286.
- [27] FRUEH F S, GOUSOPOULOS E, REZAEIAN F, et al. Animal models in surgical lymphedema research: a systematic review[J]. *J Surg Res*, 2016, 200(1): 208-220. DOI: 10.1016/j.jss.2015.07.005.
- [28] DAS S K, FRANKLIN J D, O'BRIEN B M, et al. A practical

- model of secondary lymphedema in dogs[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1981, 68(3):422-428.
- [29] 孙一字, 崔春晓, 戴婷婷, 等. 改良小鼠后肢淋巴水肿模型的构建[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2016, 12(6):349-352. DOI:10.3969/j.issn.1673-0364.2016.06.005.
- [30] YANG C, NGUYEN D H, WU C W, et al. Developing a lower limb lymphedema animal model with combined lymphadenectomy and low-dose radiation[J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2014, 2(3): e121. DOI: 10.1097/GOX.000000000000064.
- [31] JØRGENSEN M G, TOYSERKANI N M, HANSEN C R, et al. Quantification of chronic lymphedema in a revised mouse model[J]. *Ann Plast Surg*, 2018, 81(5):594-603. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001537.
- [32] 柴凡, 梁燕, 姜军. 动物前肢淋巴水肿模型构建的实验研究[J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2011, 5(4):466-473. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0807.2011.04.011.
- [33] 侯传强, 金星, 吴学君, 等. 慢性肢体淋巴水肿动物模型的构建[J]. *泰山医学院学报*, 2012, 33(9):651-653. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2012.09.003.
- [34] 吴国君. 腋窝淋巴结清扫术后上肢继发性淋巴水肿动物模型建立的实验研究[D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [35] CONGDON C C. The destructive effect of radiation on lymphatic tissue[J]. *Cancer Res*, 1966, 26(6):1211-1220.
- (收稿日期: 2021-04-12 修回日期: 2022-11-30)  
(本文编辑: 姜怡欣, 张俊彦)

\*\*\*\*\*

### 《实验动物与比较医学》常用英文缩略词表

英文缩略词	英文全称	中文全称(备注)
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
FDA	Food and Drug Administration	食品药品监督管理局(美国)
SPF	specific pathogen-free	无特定病原体(动物饲养条件)
PCR	polymerase chain reaction	聚合酶链式反应
CT	computerized tomography	计算机体层摄影[术]
MRI	magnetic resonance imaging	磁共振成像
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酶联免疫吸附测定
CCK-8	cell counting kit-8	细胞计数试剂盒-8
MTT	thiazolyl blue	噻唑蓝(细胞增殖活性检测试剂)
BCA	bicinchoninic acid	二辛可宁酸(蛋白浓度测定试剂)
PAGE	polyacrylamide gel electrophoresis	聚丙烯酰胺凝胶电泳
SDS	sodium dodecyl sulfate	十二烷基硫酸钠
DMSO	dimethyl sulfoxide	二甲基亚砷
EDTA	ethylenediamine tetraacetic acid	乙二胺四乙酸
SP	streptavidin-peroxidase	链霉抗生物素蛋白-过氧化物酶
HE	hematoxylin and eosin (staining)	苏木精-伊红[染色]
DAB	3,3'-diaminobenzidine	二氨基联苯胺[显色]
ddH <sub>2</sub> O	distillation-distillation H <sub>2</sub> O	双蒸水
PBS	phosphate buffered saline	磷酸盐缓冲溶液
PBST	phosphate buffered saline with Tween-20	含 Tween-20 的磷酸盐缓冲液
TBST	tris-buffered saline with Tween-20	含 Tween-20 的 Tris 盐酸缓冲液
DEPC	diethyl pyrocarbonate	焦碳酸二乙酯[水]
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindole	4',6-二脒基-2-苯基吲哚
FITC	fluorescein insothiocyanate	异硫氰酸荧光素
PVDF	polyvinylidene difluoride	聚偏二氟乙烯[膜]
RIPA	radio immunoprecipitation assay	放射免疫分析法[裂解液]
FBS	fetal bovine serum	胎牛血清
PI	propidium iodide	碘化丙啶
Bcl-2	B-cell lymphoma-2	B淋巴细胞瘤-2基因
GAPDH	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	甘油醛-3-磷酸脱氢酶(内参)
Ras	Rat sarcoma gene	大鼠肉瘤基因
DNA	deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
RNA	ribonucleic acid	核糖核酸
cDNA	complementary DNA	互补(反向转录)DNA
siRNA	small interfering RNA	小干扰RNA