

余奎,梁晓强,韩冕,等.大鼠急性梗阻性化脓性胆管炎模型的建立与评估[J].中国比较医学杂志,2024,34(3):45-50.
Yu K, Liang XQ, Han M, et al. Optimization and evaluation of acute obstructive suppurative cholangitis model in rats [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(3): 45-50.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.03.006

大鼠急性梗阻性化脓性胆管炎模型的建立与评估

余奎¹,梁晓强^{2*},韩冕²,张静喆^{3*}

(1.上海中医药大学附属龙华医院浦东分院,上海 200126;2.上海中医药大学附属龙华医院中医外科研究所,上海 200032;
3.上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032)

【摘要】 目的 建立一种稳定的大鼠急性梗阻性化脓性胆管炎模型,检测其病理生理指标,为急性胆管炎、胆汁淤积等疾病的研究提供稳定可靠的标准化动物模型。方法 选用SPF级雄性SD大鼠,采用胆总管下段注射类毒素及胆总管结扎方式进行模型构建,评估大鼠造模前后的体重变化、死亡情况、肝功能主要指标变化及肝组织病理改变情况。结果 造模后模型组大鼠体重明显降低;假手术组大鼠无死亡,肝功能无异常;模型组大鼠死亡3只,模型组死亡率12%,肝功能主要指标及肝病理呈现出明显的胆汁淤积及肝功能损伤性改变。结论 本研究成功建立了大鼠急性梗阻性化脓性胆管炎模型,该模型具有操作简便、损伤小、死亡率低、造模成功率高等优势,可为多种常见疾病的机制研究和药物研发提供标准化的实验动物模型。

【关键词】 急性梗阻性化脓性胆管炎;胆总管梗阻;动物模型;大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 03-0045-06

Optimization and evaluation of acute obstructive suppurative cholangitis model in rats

YU Kui¹, LIANG Xiaoliang^{2*}, HAN Mian², ZHANG Jingzhe^{3*}

(1. Pudong Branch, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200126, China.
2. Institute of Traditional Chinese Medicine and Surgery, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032. 3. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032)

【Abstract】 Objective A stable model of acute obstructive suppurative cholangitis was established in rats to detect pathophysiological indexes and provide a reliable standardized animal model for the study of acute cholangitis and cholestasis. **Methods** SPF-grade male SD rats were selected, and the model was constructed via the injection of toxoid into the lower bile duct, followed by ligation of the common bile duct. Changes in body weight, mortality, major indexes of liver function, and histopathological changes in the liver were evaluated before and after modeling. **Results** After modeling, the body weight of rats in the model group decreased significantly. There were no deaths and no abnormalities of liver function in the sham-operation group. Three rats died in the model group, and the mortality rate of the model group was 12%. The main indexes of liver function and liver pathology showed obvious cholestasis and injurious changes to hepatic function in the model. **Conclusions** In this study, an acute obstructive suppurative cholangitis model rat was

【基金项目】国家自然科学基金青年项目(82004372);“龙医科技创新培育计划”临床医学引导项目(YD202206)。

【作者简介】余奎(1985—),男,副主任医师,研究方向:肝胆胰疾病及围手术期疾病的基础与临床研究。E-mail:yukuitem@126.com

【通信作者】梁晓强(1980—),女,博士,研究员,硕士生导师,研究方向:肝胆胰疾病的基础研究。E-mail:jenniexq@126.com

张静喆(1955—),男,硕士,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:肝胆胰疾病基础与临床研究。E-mail:zjzzq@sina.com

* 共同通信作者

successfully established. The model has the advantages of ease of operation, minimal injury, low mortality, and a highly successful modeling rate, and it can provide a standardized experimental animal model for studying the mechanisms of and developing drugs for these common diseases.

[Keywords] acute obstructive suppurative cholangitis; obstruction of common bile duct; animal model; rat

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

急性梗阻性化脓性胆管炎 (acute obstructive suppurative cholangitis, AOSC) 是由细菌感染引起的一种急性胆道梗阻及继发化脓性感染的疾病,是外科急腹症常见病因之一,为外科常见病、多发病、难治性疾病,是临床常见的危急重症。由于该病临床进展迅速,死亡率曾高达 50%^[1-2],因结石、肿瘤等原因引起胆管部分或完全性梗阻是 AOSC 发生的关键因素,胆管内压力增加,胆管上皮细胞血流供应减少,继发胆管上皮细胞缺血损伤、上皮屏障破坏,细菌移位入血引起感染和败血症^[3]。因此,急性胆管炎一直是外科临床研究的重要疾病之一。

模式动物是进行基础研究的重要手段之一,肝外胆管梗阻动物模型是研究急性胆管炎 (包括 AOSC)、急性胰腺炎、胆总管结石、脓毒血症、肝纤维化等疾病的重要手段^[4-7],大鼠胆总管梗阻模型有多种不同的造模方式^[8-10],但传统的造模方式操作较复杂,在此基础上改进的急性胆管炎模型造模成功率低,造模后 72 h 大鼠死亡率高达 50%^[5]。模型大鼠死亡的主要原因有腹腔感染、胆汁泄漏及由此引起的腹膜炎、坏死性胰腺炎等。为此,本研究旨在既往模型研究的基础上,建立一种操作简便、可重复性强、造模成功率高、模型动物死亡率低的造模方式,为急性胆管炎的防治和药物研发提供一种可靠的标准动物模型。

1 材料和方法

1.1 实验动物

采用 SPF 级雄性 SD 大鼠 37 只 (体重 180~200 g),由浙江维通利华实验动物技术有限公司提供 [SCXK (浙) 2019 - 0001] (合格证编号: 20210429Aazz0619000383),由上海中医药大学实验动物中心适应性饲养 1 周 [SYXK (沪) 2020-0009]。本研究所使用大鼠经过上海中医药大学实验动物伦理委员会的审核批准 (PZSHUTCM210129005),符合 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

舒泰 50 (Virbac, 82T7A); 内毒素 (biosharp, 20217948); 丙氨酸氨基转移酶检测试剂盒 (IFCC 速

率法) (贝克曼库尔特商贸有限公司, AUZ7933); 天门冬氨酸氨基转移酶检测试剂盒 (酶法) (贝克曼库尔特商贸有限公司, AUZ7793); γ -谷氨酰转氨酶检测试剂盒 (GCANA 底物法) (贝克曼库尔特商贸有限公司, AUZ8527); 总胆红素检测试剂盒 (重氮法) (贝克曼库尔特商贸有限公司, AUZ8520); 直接胆红素检测试剂盒 (重氮法) (贝克曼库尔特商贸有限公司, AUZ8332); 总胆汁酸检测试剂盒 (循环酶法) (贝克曼库尔特商贸有限公司, AUZ8460)。

动物用无菌手术包 (包括血管钳、精细镊、剪刀、持针器等); 外科用 4-0 慕丝线 (爱惜康, SA83 G); 医用缝合用三角针 (上海复星医药股份有限公司, N210105); 一次性使用无菌胰岛素注射器 (BD Insulin Syringe, 1 mL 规格); 贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组

实验大鼠分为 2 组,其中假手术组 12 只,皮肤切开后缝合;模型组 25 只,进行造模。

1.3.2 模型制备方法

麻醉前 15 min,给予适量硫酸阿托品皮下注射,麻醉药按照 0.05 mg/kg 体重进行皮下注射。采用碘酒消毒手术区域皮肤两次,不作褪毛处理。

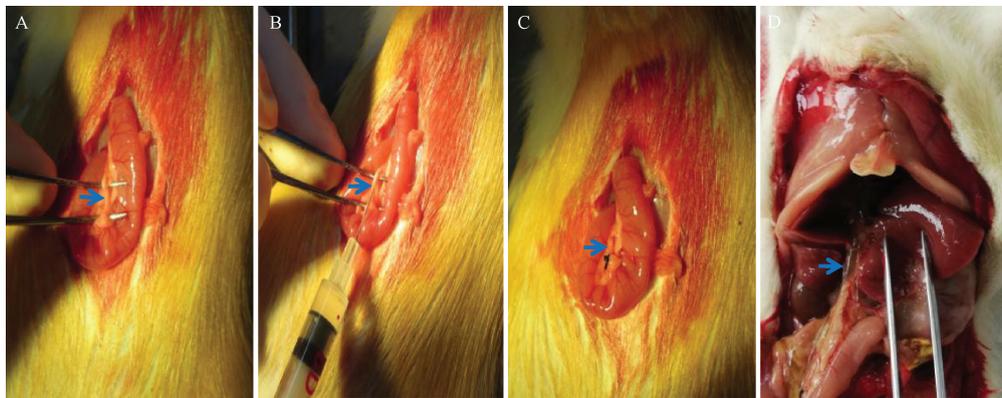
于剑突下 1 cm 处向尾部方向作一纵行切口,长约 2~3 cm。以大鼠胃为标志,从幽门往下将十二指肠拉出切口外,用手指将十二指肠展平,暴露出胰腺及胆总管 (图 1A)。在胆肠汇合处上方约 0.2~0.7 cm 段用精细弯镊露出一小截胆总管,并在暴露出的胆总管中段位置,采用一次性胰岛素注射器朝肝方向斜 15°~20°左右刺入胆总管,注入约 0.1 mL 类毒素 (图 1B); 以 0 号丝线,在穿刺点上方结扎胆总管 (图 1C)。最后采用连续缝合方式分层缝合切口,并以 75% 乙醇擦除皮毛上的血迹。

1.3.3 观察指标

术后 3 d 取材,麻醉后开腹,抽取腹主动脉血,留取肝组织。

(1) 一般情况

分别于术前及取材前称重,观察大鼠造模前后



注:A:暴露胆总管;B:胆总管注射;C:胆总管结扎;D:造模后扩张的胆总管,蓝色短箭头所示为胆总管。

图1 造模过程及造模后胆总管

Note. A, Exposure of common bile duct. B, Common bile duct injection. C, Common bile duct ligation. D, Dilated common bile duct after molding, the short blue arrow shows the common bile duct.

Figure 1 Molding process and post-molding common bile duct

体重变化;记录大鼠造模后死亡情况。

(2) 血指标

肝功能检测,包括丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBILC)、直接胆红素(direct bilirubin, DBILC)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyltransferase, GGT)和总胆汁酸(total bile acid, TBA)。

(3) 病理检测

留取大鼠肝组织,固定并切片后,采用 HE 病理染色进行观察。

1.4 统计学方法

采用 IBM SPSS Statistics 23.0 软件进行分析,计量资料以平均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$),平均数比较采用独立样本的 T 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

造模后,大鼠体重明显下降,模型组大鼠共死亡 3 只,死亡率较传统造模方式显著降低。模型组大鼠肝功能指标及肝病理均呈现出肝功能损伤及胆汁淤积表现。

2.1 一般情况

2.1.1 大鼠死亡情况

大鼠共死亡 3 只,最终纳入分析大鼠 34 只。假手术组大鼠无死亡,肝、胆、胰均无异常。模型组大鼠死亡 3 只,其中 2 只大鼠的胰腺组织消失,胰腺区域出现大量皂化斑,有 1 只伴有腹水;还有 1 只大鼠胰腺正常,胆总管扩张不明显,有腹水,大鼠眼球有

明显出血。其余模型组大鼠的胆总管均明显扩张,肝有胆汁淤积表现。所有大鼠均无切口感染及缝线断裂。

2.1.2 体重变化

经适应性喂养后,手术前称重,假手术组大鼠平均体重为(257.28 ± 11.61)g,模型组大鼠平均体重为(255.42 ± 10.57)g,方差齐性检验($F=0.075$ 、 $P=0.786$)可以认为两组大鼠体重方差齐($t=0.474$ 、 $P=0.639$),两组大鼠体重无统计学意义;经造模,取材前称重,假手术组大鼠平均体重为(250.87 ± 11.73)g,模型组大鼠平均体重为(229.05 ± 10.36)g,方差齐性检验($F=0.558$ 、 $P=0.461$)可以认为两组大鼠体重方差齐($t=5.605$ 、 $P=0.000$),两组大鼠体重有显著性差异($P<0.05$),提示模型组大鼠术后体重下降较多。

2.2 肝功能

造模后肝功能各项指标的组间方差齐性检验 P 值均 <0.05 ,提示组间方差不齐。ALT ($t=-11.354$)、AST ($t=-9.629$)、GGT ($t=-15.043$)、TBILC ($t=-13.275$)、DBILC ($t=-17.715$)、TBA ($t=-13.351$) 指标的两组间比较 P 值均 <0.01 ,组间有显著性差异,提示造模后各项指标均出现了显著变化。模型组造模后出现明显肝功能损伤(ALT、AST、GGT 显著升高, $P<0.01$)及胆汁淤积(TBILC、DBILC、TBA 显著升高, $P<0.01$),提示造模成功(表 1)。

2.3 肝病理

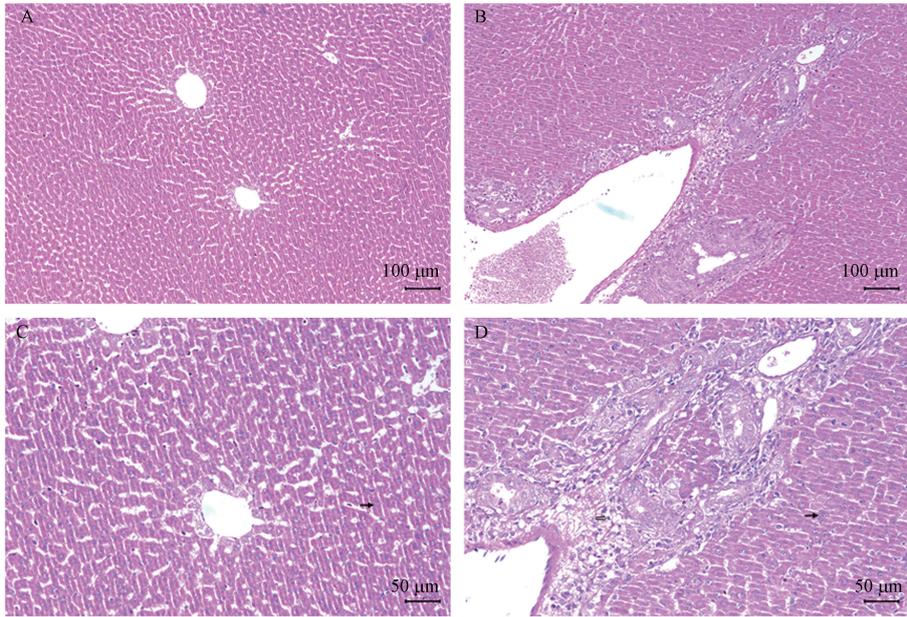
肝 HE 染色病理切片结果如图 2 所示,假手术组切片可见肝细胞排列整齐,无肿胀。模型组

表 1 大鼠肝功能指标
Table 1 Liver function indexes of rats

分组 Groups	谷丙转氨酶/(U/L) ALT	谷草转氨酶/(U/L) AST	谷氨酰转氨酶/(U/L) GGT	总胆红素/($\mu\text{mol/L}$) TBILC	直接胆红素/($\mu\text{mol/L}$) DBILC	总胆汁酸/($\mu\text{mol/L}$) TBA
假手术组 Sham-operation group	37.43±6.88	205.29±61.07	0.92±0.26	2.04±0.63	0.68±0.26	38.75±25.24
模型组 Model group	720.68±282.11**	1634.33±691.17**	42.68±13.02**	129.85±45.15**	89.04±23.39**	408.44±125.29**

注:与假手术组相比, ** $P < 0.01$ 。

Note. Compared with Sham-operation group, ** $P < 0.01$.



注:黑色实心箭头指示肝细胞核,黑色空心箭头指示炎症细胞。

图 2 大鼠肝 HE 染色

Note. Black solid arrow indicates the liver nucleus, black hollow arrow indicates inflammatory cells.

Figure 2 HE staining of rat liver

切片的肝细胞核明显增大,染色质变粗,见有多核仁,汇管区可见炎性细胞浸润。

3 讨论

AOSC 是外科常见危急重症,胆总管结石、胆管癌、十二指肠壶腹部肿瘤、胰头癌等疾病均可引起胆管梗阻,从而引起胆汁淤积、继发性胆管炎、肝纤维化等。胆管梗阻动物模型是肝胆疾病机制研究的重要模型之一,是研究各种肝胆疾病发病机制、评价疗效和药物开发的基础^[10-12],应用范围较为广泛。为此,本研究以 SD 大鼠为研究对象,结合既往团队制作梗阻性胆管炎模型的工作基础,对该模型制作过程进行进一步优化,主要的改进及优势如下:第一,选择腹部小切口,减少对大鼠的手术创伤;在中上腹作一纵行小切口,以可以充分暴露大鼠的胃为度,一般长 2~3 cm 即可,无需作贯彻全腹

的大切口,这样操作既可以缩短手术时间,也有利于大鼠的术后康复^[13]。第二,以幽门为标记,改进寻找和暴露胆总管的方法;根据大鼠的解剖特点^[14-16],从小切口中用镊子将大鼠的胃拖出切口外,这样可以轻易找到大鼠的幽门区,进而寻找到大鼠的十二指肠,再向左右两侧及下方呈扇形展开大鼠的十二指肠,即可暴露出胆总管。第三,优化胆总管注射部位及结扎方式,本模型选择的注射部位为胆总管下段,此处的胰腺和血管分布较少,胆总管暴露操作较为简单,分离过程中不容易引起胰腺损伤,穿刺注射后,在穿刺点上方处进行结扎,阻断了胆汁和胰液的混合,避免了胰酶被胆汁激活而导致胰腺炎^[17]。

既往的梗阻性胆管炎模型有如下两种,一种是采用远端胆总管切开及硅胶管置入插管^[6,18],此模型的缺点是操作复杂,胆总管插管失败率高,大鼠

存活率低;第二种是胆总管结扎及胆管内注射模型^[5],操作方式是从十二指肠乳头对侧的肠壁进行穿刺注射,盲穿探查进入胆总管,此模型的缺点是穿刺会直接损伤十二指肠,部分动物穿刺后会有腹腔感染,盲探胆总管还容易导致胆总管破损,造成胆汁泄漏及腹膜炎。既往研究表明,胆总管结扎后 48 h 左右,胆汁淤积、肝细胞核分裂相最明显^[19],电镜下可见微胆管扩张等改变^[20],72 h 左右,肝功能损伤会达到最高峰^[21],本团队之前采用胆总管结扎及胆管内注射模型时发现,造模后胰腺炎的发生概率非常高,大鼠 72 h 存活率不到 50%。相比之下,本研究所建立的大鼠模型有针对性地解决了上述模型的缺点,且操作更加简便,模型成功率更高,便于推广使用。

急性梗阻性化脓性胆管炎是外科临床研究的热点与难点之一,建立稳定的标准化动物模型有助于探索该疾病治疗的分子生物学机制,对进一步深化该领域的研究具有重要的意义。

参考文献:

[1] AN Z, BRASETH A L, SAHAR N. Acute cholangitis: causes, diagnosis, and management [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2021, 50(2): 403-414.

[2] ITOH N, AKAZAWA N, ISHIBANA Y, et al. Clinical and microbiological features of obstructive cholangitis with bloodstream infection caused by *Pandoraea apista* identified by MALDI-TOF mass spectrometry and ribosomal RNA sequencing in a cancer patient [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 529.

[3] KIRIYAMA S, KOZAKA K, TAKADA T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos) [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(1): 17-30.

[4] 颜丽萍, 邝晓聪, 梁勇, 等. 急性梗阻性胰腺炎大鼠模型的建立 [J]. *广西医学*, 2008, 30(12): 1848-1849.

YAN L P, KUANG X C, LIANG Y, et al. Establishment of rat model of acute obstructive pancreatitis [J]. *Guangxi Med J*, 2008, 30(12): 1848-1849.

[5] 寇丽, 薛承锐, 齐清会, 等. 大鼠急性不全梗阻性胆管炎模型的建立 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2005, 11(2): 138-140.

KOU L, XUE C R, QI Q H, et al. Establishment and evaluation of acute cholangitis model [J]. *Chin J Surg Integr Tradit West Med*, 2005, 11(2): 138-140.

[6] 秦明放, 白月华. 化脓性胆管炎兔模型与内毒素血症的研究 [J]. *中华实验外科杂志*, 1993, 10(2): 51-53.

QIN M F, BAI Y H. Purulent cholangitis model and endotoxemia [J]. *Chin J Exp Surg*, 1993, 10(2): 51-53.

[7] OZOZAN O V, DINC T, VURAL V, et al. An electron

microscopy study of liver and kidney damage in an experimental model of obstructive jaundice [J]. *Ann Ital Chir*, 2020, 91: 122-130.

[8] 方辉, 陈强谱, 张兴元, 等. 可复性梗阻性黄疸大鼠模型的建立与评价 [J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(25): 4015-4023.

FANG H, CHEN Q P, ZHANG X Y, et al. Establishment and evaluation of a rat model of reversible obstructive jaundice [J]. *World Chin J Dig*, 2015, 23(25): 4015-4023.

[9] 陈芳芳, 鲁正, 付晓君, 等. 一种新型可复性梗阻性黄疸大鼠模型的建立 [J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(9): 1767-1770.

CHEN F F, LU Z, FU X J, et al. Establishment of a new rat model of reversible obstructive jaundice [J]. *Chin J Exp Surg*, 2018, 35(9): 1767-1770.

[10] LUO W W, ZHOU X L, WANG Q Q, et al. The application of Comport gel in chronic obstructive jaundice rats model [J]. *Acta Cir Bras*, 2019, 34(5): e201900504.

[11] 葛军涛, 李龙, 魏延栋, 等. 哺乳期 BALB/c 小鼠胆道梗阻模型的探索 [J]. *中国实验动物学报*, 2013, 21(4): 35-37, 97-98.

GE J T, LI L, WEI Y D, et al. Exploration of establishment of a newborn BALB/c mouse model of biliary obstruction [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2013, 21(4): 35-37, 97-98.

[12] 任波, 沈世强, 张爱民, 等. 改良型大鼠梗阻性黄疸肝切除术肝衰模型的建立 [J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(3): 640-642.

REN B, SHEN S Q, ZHANG A M, et al. Rat model of postoperative liver failure induced by modified method of hepatectomy with obstructive jaundice [J]. *Chin J Exp Surg*, 2013, 30(3): 640-642.

[13] 张睿, 崔翔, 潘子杰, 等. 损伤控制手术的发展概述 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(8): 1109-1112.

ZHANG R, CUI X, PAN Z J, et al. Overview of the development of injury control surgery [J]. *China J Emerg Resusc Disaster Med*, 2022, 17(8): 1109-1112.

[14] NEŠIĆ I, KRSTI N, DJELIĆ N, et al. Liver anatomy, intrahepatic vascular and biliary branching system of the mole rat (*Spalax leucodon*) [J]. *Folia Morphol*, 2021, 80(4): 888-894.

[15] AZMAIPARASHVILI E, PATARASHVILI L, BEBIASHVILI I, et al. Spatial architecture of biliary tree in mammals: Fractal and Euclidean geometric features [J]. *J Anat*, 2021, 239(3): 682-692.

[16] KRUEPUNGA N, HAKVOORT T B M, HIKSPOORS J P J M, et al. Anatomy of rodent and human livers: what are the differences? [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(5): 869-878.

[17] MARIOTTI V, STRAZZABOSCO M, FABRIS L, et al. Animal models of biliary injury and altered bile acid metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt B): 1254-1261.

- [18] 陆贯一, 李乐天, 毕庚年. 大鼠不全梗阻型胆管炎模型研制 [J]. 河北医学院学报, 1993, 14(4): 242, 277.
LU G Y, LI L T, BI G N. Development of rat model of incomplete obstructive cholangitis [J]. J Hebei Med Univ, 1993, 14(4): 242, 277.
- [19] 孙侠, 黄小琼, 钟海潮, 等. 四氯化碳、酒精与四氯化碳联合、胆管结扎致 SD 大鼠肝纤维化病理学比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(3): 36-39, 82.
SUN X, HUANG X Q, ZHONG H C, et al. Pathology comparison of hepatic fibrosis SD rat caused by carbon tetrachloride, alcohol and carbon tetrachloride combination and bile duct ligation [J]. Chin J Comp Med, 2012, 22(3): 36-39, 82.
- [20] 何如昆, 周德义, 何志恒, 等. 大鼠胆总管结扎后肝脏形态及酶学变化的动态观察 [J]. 广西医学院学报, 1993, 10(3): 272-277.
HE R K, ZHOU D Y, HE Z H, et al. An observation of the morphological and enzymetic dynamically changes in liver of rat after ligation of common bile duct [J]. J Guangxi Med Univ, 1993, 10(3): 272-277.
- [21] 元海成, 秦鸣放, 邹富胜, 等. 大鼠胆总管结扎后不同时间点的生化指标变化 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2011, 17(6): 583-585.
YUAN H C, QIN M F, ZOU F S, et al. Time-related changes of biochemical markers after common bile duct ligation in rats [J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med, 2011, 17(6): 583-585.

[收稿日期]2023-03-29

(上接第 44 页)

- SHI G J, GU B, RONG M, et al. Effects of allicin on breast cancer and its effects on serum CA153, CEA and immune function in mice [J]. J Hunan Norm Univ Med Sci, 2018, 15(6): 100-103.
- [12] 梁小芹, 苏勤军. CCR7 和 VEGF-D 蛋白在乳腺癌发生发展过程中的表达及意义 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(6): 715-721.
LIANG X Q, SU Q J. Expression and significance of CCR7 protein and VEGF-D protein in progression of breast cancer [J]. Chin J Bases Clin Gen Surg, 2016, 23(6): 715-721.
- [13] 黄波. CEA、VEGF、nm-23-H1 蛋白在乳腺癌患者中的表达及临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(20): 3006-3009.
HUANG B. Expression and clinical significance of CEA, VEGF and nm-23-H1 protein in breast cancer patients [J]. Lab Med Clin, 2021, 18(20): 3006-3009.
- [14] 吕思琦, 李靖若. 术前血清 VEGF 在乳腺癌中的表达及临床意义 [J]. 河南外科学杂志, 2021, 27(3): 100-102.
- LYU S Q, LI J R. Expression of preoperative serum VEGF in breast cancer and its clinical significance [J]. Henan J Surg, 2021, 27(3): 100-102.
- [15] 吴梓政, 韦丽光, 刘银凤, 等. 脂联素对乳腺癌小鼠血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9 表达的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(21): 2302-2305.
WU Z Z, WEI L G, LIU Y F, et al. Effect of adiponectin on the VEGF and MMP-9 expression in breast cancer mice [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 29(21): 2302-2305.
- [16] 孙秀萍, 张楠, 高杰, 等. 慢性束缚应激模型致焦虑和抑郁共病的行为学研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(6): 18-22.
SUN X P, ZHANG N, GAO J, et al. Chronic restraint stress produces comorbidity behavior of anxiety and depression disorders in mice [J]. Chin J Comp Med, 2015, 25(6): 18-22.

[收稿日期]2023-05-04