



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.12.014
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.12.014
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(12):1515-1520.

· 文献综述 ·

深静脉血栓形成动物模型的研究进展

罗丹¹, 张力², 秦晓慧¹, 张春霞²

(1. 广西中医药大学第一临床医学院, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院 创面修复、周围血管科, 广西南宁 530023)

摘要

深静脉血栓形成(DVT)是指血液在深静脉内异常凝结引起的静脉回流障碍性疾病,常发生于下肢,具有高发病率、高致残率和易反复发作的特点,临床表现较隐匿,其疾病本身及并发症都能显著影响患者的生活质量、加重经济负担,同时增加社会医疗风险及消耗,目前主要的治疗方法包括溶栓、抗凝和手术取栓等,目的是控制病情、延缓其进展和促进深静脉管腔的再通。DVT发病机制复杂,其病理与治疗机制尚有许多未明之处,尤其是药物治疗的作用机制还需通过建立具有针对性的DVT动物模型来找出答案。用于DVT造模的动物和方法众多,各有优缺点,需进行综合比较,以便针对不同研究目的时选择最合适的动物模型和造模方法。

关键词

静脉血栓形成; 模型, 动物; 综述
中图分类号: R654.3

Advances in animal models of deep vein thrombosis

LUO Dan¹, ZHANG Li², QIN Xiaohui¹, ZHANG Chunxia²

(1. The First Clinical College of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Department of Wound Repair and Peripheral Vascular Disease, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

Abstract

Deep venous thrombosis (DVT) is a venous reflux disorder caused by abnormal coagulation of blood in the deep veins, and often occurs in the lower extremities, characterized by a high incidence rate, high disability rate and high recurrence rate as well as insidious clinical manifestations. The disease itself and complications can significantly affect the patients' quality of life, increase the economic burden, and also increase the social medical risk and consumption. At present, the main treatment methods include thrombolysis, anticoagulation and surgical thrombectomy, which are designated to control the disease, delay its progress and promote the recanalization of deep vein lumen. The pathogenesis of DVT is complex, and there are still many unsolved problems regarding its pathological and treatment mechanism, especially the mechanism of drug therapy needs to be solved by establishing a targeted animal model of DVT. There are many animals and methods for DVT modeling, each of which has its own advantages and disadvantages. Thus, a comprehensive comparison should be made, so as to select the most appropriate modeling method for different research purposes.

Key words

Venous Thrombosis; Models, Animal; Review
CLC number: R654.3

基金项目: 中医学广西一流学科基金资助项目(桂教科研[2018]12号)。

收稿日期: 2020-07-05; 修订日期: 2020-11-22。

作者简介: 罗丹, 广西中医药大学第一临床医学院硕士研究生, 主要从事中医外治法方面的研究。

通信作者: 张力, Email: gzyzhl@163.com

静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 是指血液在深静脉内异常凝结引起的静脉回流障碍性疾病, 常发生于下肢, 具有高发病率、高致残率和易反复发作的特点, 临床表现较隐匿。据流行病学调查显示国外DVT的年发病率约为0.1%~0.2%, 而外科术后DVT的发病率高达约26%^[1-2]。DVT与血栓脱落引起的栓塞 (pulmonary embolism, PE) 统称为静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE), 是同种疾病在不同阶段的表现形式, VTE出现后2年内再次发生DVT或PE的概率为16%^[3]。血栓形成后综合征 (post-thrombotic syndrome, PTS) 是DVT最常见的慢性并发症, DVT后3~6个月内, 有25%~50%的患者发生PTS, 其疾病本身及并发症都显著影响了患者的生活质量、加重经济负担, 同时增加了社会医疗风险及消耗^[4-5]。

DVT发病有三大因素, 即静脉血流滞缓、静脉壁受损和血液高凝形态^[6]。近年来, 高龄、肥胖、静脉曲张、吸烟等高危因素不断出现及相互影响作用, 以致在受到大手术、严重创伤、长期卧床、肢体制动等可能情况下促使DVT的发生^[7], 因此如何有效预防及治疗DVT, 防止早期并发症的风险, 减少后期并发症的发生及降低其严重程度显得尤为重要。随着对DVT研究的不断深入, 取得了许多成果, 其治疗方式也由最早单纯的抗凝治疗、系统溶栓治疗发展到局部溶栓治疗、机械取栓治疗等多种形式^[8-9], 但DVT发病机制复杂, 其病理机制及治疗机制尚有许多不解之谜, 同时DVT的三大发病因素并不独立存在, 通常有着连锁效应, 故需通过建立具有针对性的DVT动物模型来找出答案, 以便研究时进行合理的选择。用于DVT研究的动物选择和方法丰富多样, 各有优缺点, 现将其研究进展综述如下。

1 动物的选择

实验动物的选择与实验结果息息相关, 一般主要选择与人类基因较为密切的活体动物, 但随着对DVT研究的目的、条件不同, 对动物的选择也有差异, 这些差异还包括人与动物体型大小、寿命、血管大小和规格等差异^[10-11]。DVT研究对模型动物的要求主要体现在四方面: 一要考虑DVT发展过程 (急性、慢性、亚急性) 的不同在动物身上的体现; 二要确保动物模型形成的血栓稳定可靠, 且与人体静脉血栓形成的病理过程一致;

三要保证造模动物成活率高, 存活时间长^[12]; 四要考虑实验动物是否易管理、易饲养、费用高低等问题。选择时应综合评判, 目前常用于DVT造模的动物如下。

1.1 小鼠

小鼠繁殖能力强且周期快, 是生命科学研究中最常用来造模的动物。小鼠常用于DVT的研究, 其优势在于易获取、价格低、饲养方便、适应能力强、造模时间短, 代谢率高^[13]。Grover等^[14]认为鼠模型, 尤其是涉及肾静脉平面以下的下腔静脉模型, 技术操作简单, 实验成功率也高, 且广泛应用于急性和慢性DVT的研究^[15]。但小鼠模型也有其局限性: 小鼠体积小, 下腔静脉较细, 且没有瓣膜, 多用血管结扎手法造模, 形成的血栓采集困难, 且血流动力学、血管大小、凝血及演变过程与人类DVT形成及演变必然存在一定的差异^[16-17]。

1.2 其他鼠类

包括大鼠和裸鼠等。大鼠也常用于DVT模型的研究, 其较小鼠的适应能力、生存能力及抗感染能力更强, 相比于其它中大型动物而言价格低, 血栓完全形成的时间快^[18-19], 但大鼠与小鼠存在同样的局限性。裸鼠也可用于DVT造模, 裸鼠先天缺乏T细胞免疫, 不干预异体组织和细胞, 可以使用人类自身的细胞观察血栓溶解、机化的过程, 这是其他动物模型所不具备的^[20], 但裸鼠生存对环境要求严格, 故临床DVT造模时较少选用。

1.3 兔

兔子性格温顺, 与大鼠对比, 兔下腔静脉较粗大, 造模操作更容易, 且血栓长度长, 易于采集, 血量更丰富^[21], 两者都可形成稳定的血栓, 成功率高, 也符合人体DVT急性期病理演变的特点, 除价格较鼠类贵外无明显差异^[12, 22]; 相比犬、猪等大型动物, 购买成本及饲养成本低, 给药方便, 利于实验观察^[23-24]。但兔子对感染的耐受力差, 且由于生存周期长, 老龄兔搜集困难。

1.4 其他动物

猪、犬和狒狒这类非人类的灵长类动物也可用于DVT造模, 这类大型动物有与人类相似的静脉解剖结构, 在血流动力学和血液学参数上具有其他动物不可比拟的优势, 且静脉粗、条件好、便于观察, 从而补充其他动物模型相关的不足^[25-26], 缺点则在于静脉壁较薄、对操作者技术要求高、管理困难, 死亡率高^[27], 且饲养条件和经济成本等也较其他动物高, 此外, 并不是所有的大型实验

动物模型都具有与人类的相似性和关联性^[28]。

2 造模方法

2.1 下腔静脉结扎法 / 缩窄法

下腔静脉结扎法的原理是通过静脉结扎阻断下腔静脉,使局部血流淤滞、缺氧和血管内皮细胞的损伤,瀑布式凝血形成,致血栓的形成^[12]。但发现此法在研究溶栓和观察血栓的动态过程中并不适用,且与人体DVT疾病的形成和演变不相符。众多学者在此基础上不断进行改进和创新,Diaz等^[29-30]通过实验发现改变下腔静脉分支的结扎模式会引起血栓大小的变化,且后分支对血栓大小的影响最大,静脉侧支同样会影响实验性DVT中的血栓大小。在DVT模型中通过干扰部分下腔静脉致血管的扭曲和狭窄,并致血液滞流,即造模时关闭90%的下腔静脉48 h,血栓形成的过程及其结构与人体DVT血栓相似^[16, 31]。覃锋等^[12]采用改良下腔静脉结扎法(简称:简易悬吊术)制备DVT模型,以体外悬吊的方法将下腔静脉实验段血管上、下阻断并放置6 h,使所形成的血栓停滞在原悬吊线之间。此时,原悬吊处下腔静脉各属支血流缓慢,局部血管扭曲,血流淤滞、缺氧,内皮细胞变性。此造模方法下动物存活率高,不管是家兔还是大鼠动物模型血栓形成率均可达100%^[12, 32],血栓形成量大且稳定,还节省了造模时间,在血栓形成后撤掉原悬吊线,血管可恢复常态、不再扭曲,避免了渗出液及炎症粘连悬吊线而难以抽出的情况,是一种新的适合于动态研究抗凝、溶栓药物机制的模型,与人体静脉疾病的重度狭窄、血流缓慢的DVT病理生理学特点一致,也与人体DVT的血栓演变过程更相符。与不可能溶栓(或再通)的完全结扎不同,部分结扎模型可以在不可逆转的闭塞改变之前提供评估溶栓效果的可能^[17]。

2.2 电解下腔静脉模型 (electrolysis inferior vena cava model, EIM)

EIM是利用电流激活内皮细胞并诱导血栓,血栓部分阻塞血管腔。Diaz等^[33-34]把针头与一根镀银铜线相连,针头插入小鼠下腔静脉内,施加直流电诱导自由基的形成,从而激活内皮细胞,在血流恒定的状态下促进血栓的形成。Palmer等^[35]同样对此法进行了实验,结果表明此法技术简单,可重复性高,且最高安全电流为250 μA 。EIM是目前唯一一种既能提供大小一致的血栓,又能维持持续血流的模型,这有利于系统和动态的观察血

栓的产生和溶解以及药物对血栓发挥的作用,且实验结果表明所有接受EIM的小鼠存活率及血栓形成率均达100%,若需要进一步验证造模是否成功则可以选择超声或者静脉造影术,同时数据支撑显示EIM模型不仅能够研究急性和慢性DVT的时间点,而且对于研究伴随这种疾病并导致长期并发症的炎症也是一个有价值的工具模型^[33-36]。但该模型的主要缺点是手术时间较长,且与人体DVT形成过程存在差异,仅仅使静脉壁完整性受损,而缺乏高凝和血流滞缓的状态。

2.3 机械损伤法

机械损伤法是指由于各种致伤物通过机械作用使机体组织结构破坏或生理机能发生障碍。研究者对动物模型进行创伤骨折造模,选定动物后先进行固定,使用击打装置在固定部位进行能量击打,确定击打导致骨折后使用石膏固定,一段时间后使用超声观察造模的血栓情况,如有血栓形成则造模成功,以此判定模型的有效性^[37]。击打创伤适用于骨科创伤或急性失血造成的DVT模型,选用的动物多为大型动物。范春芝等^[38]建立犬下肢DVT模型,在超声引导下刺穿股静脉,经动脉鞘送相应粗细的毛刷进入股静脉,损伤静脉内膜从而构建DVT模型,操作简便,术后12 h彩色多普勒超声观察股静脉,以静脉管腔是否被压瘪、管腔内有无回心血流信号判断血栓是否形成,实验结果显示血栓性形成率91.7%,过程中未使用凝血类药物,但此法下由于每个动物股静脉内径有差异,故毛刷选择也会不同,前期制备工作繁杂。Campos等^[39]指出合适的DVT模型应避免机械或化学或者任何其他刺激引起的内皮剥脱和血管壁完整性的破裂,因为这与人类DVT发病过程的相似度是有限的,但此模型在研究血管内膜保护及作用靶点上有独特优势。

2.4 联合注入凝血酶法

李林鹏等^[26-27]选定成年犬并游离其股静脉,近心端使用可吸收羊肠线对静脉进行捆绑使其狭窄,远心端分支静脉处植入导管注入300 U凝血酶,分离1 h后见血栓形成及拔出针管,于实验侧通过留置的静脉导管行造影剂观察急性期血栓形成过程以及慢性期的机化过程。Minko等^[40-41]通过阻塞气球导管和凝血酶注射在猪体内诱发髂静脉血栓形成,借助彩色多普勒超声等现代工具验证血栓的形成。在介入工具的协助下建立模型,具有操作简单、创伤小、动物死亡率低、血栓形成速度快等优点^[42],且血栓持续形成的同时还有血

液流通,符合血栓成因和特性,便于观察血栓的演变过程,但缺点在于应用不同的机械取栓导管进行机械血栓切除术,虽血栓模型形成,但在后续操作中可引起明显的血管穿孔等问题,设备价格贵,成本高。

3 总结与展望

综上所述,近5年来,深静脉血栓形成的动物造模方式及其研究有较大发展,主要体现在以下几点:(1)动物的选择从注重成本、饲养、成功率等因素,到现在更注重动物模型与人体静脉血栓形成的病理相一致;(2)动物造模从单纯重视体现血栓形成的病因,逐步发展为现在既重视体现病因又重视体现血栓形成后的病理演变。两者的结合更符合人体静脉血栓形成的病理特点;(3)过去造模的设计原理较单一,多针对血栓的形成进行造模。现在的造模方式既能设计复杂的病因机制,也能就某一病理过程或特定病因进行针对性造模;(4)过去多通过开放性手术造模,随着现代医疗设备和技术的发展,在影像技术的支持下,运用现代微创技术进行造模。这种造模方式对动物的损伤小,对动物的内环境影响也小,这有可能会成为一种造模趋势。但迄今为止,建模方式中大多数模型仅能体现血栓形成三大因素中的静脉壁受损、静脉血流滞缓两因素,多无法体现血液高凝状态这一因素,这也是将来深静脉血栓形成动物模型研究中需解决的问题,此外,大部分的造模方法都适宜于研究急性和慢性DVT,而对亚急性的模型研究较少。

现今的造模方法多种多样,使得动物实验研究能够从宏观到微观、从病因到病程、从治疗到诊断到预防,都充分体现着制备动物模型的重要性,但其实每种方法均存在其局限性,因此,深入了解每一种动物模型的优势和缺陷,包括详细的特征描述,对于特定的研究问题选择合适的模型是十分必要的。直到目前为止大多数造模方法还未建立统一的评判标准,相信随着医疗科学技术的发展会让造模更加的简单和科学,对造模过程细节的把握也将更好,我们需要根据不同的研究目的以及不同的发病机制,选用不同的造模方法。终极的理想动物血栓模型是不存在的,我们还需进行不断的努力改进现有的模型,开发出能更好地再现人类DVT的新模型,为临床进行早期干预治疗提供最佳的治疗时间和方式、减少并发

症的发生及改善预后提供重要的临床参考价值。

参考文献

- [1] 黄家麒,卢化祥,刘晓兵,等. Angiojet机械吸栓治疗在手术相关下肢深静脉血栓患者中的应用及疗效[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(6):654-660. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.06.002.
Huang JQ, Lu HX, Liu XB, et al. Application of Angiojet mechanical thrombectomy in patients with postoperative deep venous thrombosis and its efficacy[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(6):654-660. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.06.002
- [2] 佟昕,姜桂春. 术中预防下肢深静脉血栓形成的护理研究进展[J]. 中国医学创新, 2020, 17(11):168-172. doi:10.3969/j.issn.1674-4985.2020.11.042.
Tong X, Jiang GC. Advances in Nursing Research on Prevention of Deep Vein Thrombosis of Lower Limb during Operation[J]. Medical Innovation of China, 2020, 17(11):168-172. doi:10.3969/j.issn.1674-4985.2020.11.042.
- [3] 林盼,田凌云,贺爱兰,等. 静脉血栓栓塞症复发现状及风险评估工具研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(11):1391-1398. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.014.
Lin P, Tian LY, He AL, et al. Risk assessment tools for venous thromboembolism recurrence: current status and research progress[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(11):1391-1398. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.014.
- [4] Chopard R, Albertsen IE, Piazza G. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism: A Review[J]. JAMA, 2020, 324(17):1765-1776. doi: 10.1001/jama.2020.17272.
- [5] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中国血管外科杂志:电子版, 2017, 9(4):250-257. doi:10.3969/j.issn.1674-7429.2017.04.003.
Group of Vascular Surgery, Society of Surgery, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of deep venous thrombosis (the third edition)[J]. Chinese Journal of Vascular Surgery:Electronic Version, 2017, 9(4):250-257. doi:10.3969/j.issn.1674-7429.2017.04.003.
- [6] Budnik I, Brill A. Immune Factors in Deep Vein Thrombosis Initiation[J]. Trends Immunol, 2018, 39(8):610-623. doi: 10.1016/j.it.2018.04.010.
- [7] 朱聪,毕衡. 动物深静脉血栓形成前后的实验性研究进展[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(19):115-117. doi:10.19621/j.cnki.11-3555/r.2020.1949.
Zhu C, Bi H. Progress of experimental studies in animals before and after deep venous thrombosis [J]. China's Naturopathy, 2020, 28(19):115-117. doi:10.19621/j.cnki.11-3555/r.2020.1949.
- [8] 唐前辉,胡长付,刘起理,等. 下肢深静脉血栓形成的溶栓治

- 疗进展[J]. 中国血管外科杂志: 电子版, 2019, 11(3):233-236. doi:10.3969/j.issn.1674-7429.2019.03.019.
- Tang QH, Hu CF, Liu QL, et al. Progress of thrombolytic therapy for deep venous thrombosis in lower extremities[J]. Chinese Journal of Vascular Surgery: Electronic Version, 2019, 11(3):233-236. doi:10.3969/j.issn.1674-7429.2019.03.019.
- [9] Casanegra AI, McBane RD, Bjarnason H. Intervention radiology for venous thrombosis: early thrombus removal using invasive methods[J]. Br J Haematol, 2017, 177(2):173-184. doi: 10.1111/bjh.14581.
- [10] Diaz JA, Obi AT, Myers DD Jr, et al. Critical review of mouse models of venous thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(3):556-562. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.244608.
- [11] 金浪, 李勃, 杨光. 深静脉血栓形成动物模型的制备方法研究进展[J]. 中国骨伤, 2015, 28(8):775-779. doi:10.3969/j.issn.1003-0034.2015.08.023.
- Jin L, Li B, Yang G. Progress on preparation methods of animal model of deep venous thrombosis[J]. China Journal of Orthopaedics and Traumatology, 2015, 28(8):775-779. doi:10.3969/j.issn.1003-0034.2015.08.023.
- [12] 覃锋, 张力, 张春霞, 等. 简易悬吊术制备兔与大鼠深静脉血栓模型的研究[J]. 大众科技, 2015, 17(7):81-83. doi:10.3969/j.issn.1008-1151.2015.07.027.
- Qin F, Zhang L, Zhang CX, et al. Research summary simple suspension for preparation of rabbit and rat model of deep vein thrombosis[J]. Dazhong Keji, 2015, 17(7):81-83. doi:10.3969/j.issn.1008-1151.2015.07.027.
- [13] 王扬. C57小鼠下腔静脉狭窄法DVT模型的建立及PAR1、VCAM-1与深静脉血栓形成的相关性研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2015.
- Wang Y. The establishment of C57 mouse model with DVT stenosis of inferior vena and the correlation between PAR1, VCAM-1 and deep venous thrombosis[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2015.
- [14] Grover SP, Evans CE, Patel AS, et al. Assessment of Venous Thrombosis in Animal Models[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(2):245-252. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306255.
- [15] Wojcik BM, Wroblewski SK, Hawley AE, et al. Interleukin-6: a potential target for post-thrombotic syndrome[J]. Ann Vasc Surg, 2011, 25(2):229-239. doi: 10.1016/j.avsg.2010.09.003.
- [16] Payne H, Brill A. Stenosis of the Inferior Vena Cava: A Murine Model of Deep Vein Thrombosis[J]. J Vis Exp, 2017, (130):56697. doi: 10.3791/56697.
- [17] Cooley BC. Murine models of thrombosis[J]. Thromb Res, 2012, 129(Suppl 2):S62-64. doi: 10.1016/j.thromres.2012.02.036.
- [18] 成曦, 孙宝兰, 苏张瑶, 等. 血栓调节蛋白在大鼠深静脉血栓模型中的表达及其意义[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(2):193-199. doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.02.011.
- Cheng X, Sun BL, Su ZY, et al. Expression and significance of thrombomodulin in a rat model of deep-vein thrombosis[J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2019, 27(2):193-199. doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.02.011.
- [19] 周海波. 两种方法DVT模型的建立与GP1b- α 在DVT模型中表达变化及其意义的相关性研究[D]. 昆明医科大学, 2014.
- Zhou HB. Establishment of DVT model with two different methods and correlation analysis of changes and significance of GP1b- α expression in DVT model[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2014.
- [20] 马振, 陈以宽. 裸鼠下腔静脉血栓模型的构建[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(11):883-886. doi:10.11855/j.issn.0577-7402.2016.11.01.
- Ma Z, Chen YK. Establishment of inferior vena cava thrombosis model in nude mice[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2016, 41(11):883-886. doi:10.11855/j.issn.0577-7402.2016.11.01.
- [21] 张侠陵, 熊国祚. 深静脉血栓形成动物模型的建立方法及其进展[J]. 中外医疗, 2015, 34(6):197-198. doi:10.3969/j.issn.1674-0742.2015.06.099.
- Zhang XL, Xiong GZ. Deep vein thrombosis establish methods and progress in animal models[J]. China Foreign Medical Treatment, 2015, 34(6):197-198. doi:10.3969/j.issn.1674-0742.2015.06.099.
- [22] 冯亚平, 张福先, 牛鹿原, 等. 家兔深静脉血栓形成新模型的建立及伴随炎症的研究[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(19):2220-2223.
- Feng YP, Zhang FX, Niu LY, et al. Establishment of an animal model of deep vein thrombosis in rabbits and research on the accompanying inflammation[J]. Shanxi Medical Journal, 2015, 44(19):2220-2223.
- [23] 冯亚平, 张福先, 牛鹿原, 等. 建立新西兰白兔后腔静脉血栓形成模型的研究[J]. 中日友好医院学报, 2015, 29(2):96-98. doi:10.3969/j.issn.1001-0025.2015.02.008.
- Feng YP, Zhang FX, Niu LY, et al. Experimental modeling of inferior vena cava thrombosis in New Zealand white rabbits[J]. Journal of China-Japan Friendship Hospital, 2015, 29(2):96-98. doi:10.3969/j.issn.1001-0025.2015.02.008.
- [24] 郑玉江, 汤庆, 邓方阁, 等. 建立新西兰白兔深静脉血栓模型的实验研究[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(5):437-439. doi:10.3969/j.issn.1006-9771.2011.05.014.
- Zheng YJ, Tang Q, Deng FG, et al. Modeling of Acute Deep Venous Thrombosis in Rabbits[J]. Chinese Journal of Rehabilitation Theory And Practice, 2011, 17(5):437-439. doi:10.3969/j.issn.1006-9771.2011.05.014.
- [25] 袁海军, 张磊, 付理, 等. 制备下肢深静脉血栓形成合并肺栓塞小型猪模型麻醉用药的比较[J]. 中华全科医学, 2016, 14(6):921-924. doi:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.06.012.
- Yuan HJ, Zhang L, Fu L, et al. Effect of different anesthetic drugs in Ba-Ma mini pig model of lower extremity deep venous

- thrombosis and pulmonary embolism[J]. Chinese Journal of General Practice, 2016, 14(6):921-924. doi:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.06.012.
- [26] 李林鹏, 吴文皋, 邓礼明, 等. 犬下肢慢性深静脉血栓形成模型的构建[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(12):1732-1737. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.12.011.
- Li LP, Wu WG, Deng LM, et al. Establishment of chronic lower limb deep venous thrombosis model in dogs[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(12):1732-1737. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.12.011.
- [27] 李林鹏. 犬深静脉血栓形成慢性期模型的构建[D]. 衡阳: 南华大学, 2017.
- Li LP. Establishment of chronic deep venous thrombosis model in canines[D]. Hengyang: University of South China, 2017.
- [28] Vilahur G, Padro T, Badimon L. Atherosclerosis and thrombosis: insights from large animal models[J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011:907575. doi: 10.1155/2011/907575.
- [29] Diaz JA, Farris DM, Wroblewski SK, et al. Inferior vena cava branch variations in C57BL/6 mice have an impact on thrombus size in an IVC ligation (stasis) model[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(4):660-664. doi: 10.1111/jth.12866.
- [30] Brandt M, Schönfelder T, Schwenk M, et al. Deep vein thrombus formation induced by flow reduction in mice is determined by venous side branches[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2014, 56(2):145-152. doi: 10.3233/CH-131680.
- [31] 白云城, 赵学凌, 周如丹, 等. 动物模型血栓长度及重量比较探索深静脉血栓形成病变分期[J]. 中国修复重建外科杂志, 2014, 28(4):507-510. doi: 10.7507/1002-1892.20140114.
- Bai YC, Zhao XL, Zhou RD, et al. Research of deep venous thrombosis stage by comparing length and weight of rat inferior vena cava thrombus[J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2014, 28(4):507-510. doi: 10.7507/1002-1892.20140114.
- [32] 白云城, 张春强, 赵学凌. 深静脉血栓动物模型主流分类与评述[J]. 西藏医药, 2015, 36(3):87-89.
- Bai YC, Zhang CQ, Zhao XL. Mainstream classification and commentary of animal models of deep venous thrombosis[J]. Tibetan Journal of Medicine, 2015, 36(3):87-89.
- [33] Diaz JA, Hawley AE, Alvarado CM, et al. Thrombogenesis with continuous blood flow in the inferior vena cava. A novel mouse model[J]. Thromb. Haemost, 2010, 104(2):366-375. doi: 10.1160/TH09-09-0672.
- [34] Diaz JA, Wroblewski SK, Hawley AE, et al. Electrolytic inferior vena cava model (EIM) of venous thrombosis[J]. J Vis Exp, 2011, (53):e2737. doi: 10.3791/2737.
- [35] Palmer OR, Shaydakov ME, Rainey JP, et al. Update on the electrolytic IVC model for pre-clinical studies of venous thrombosis[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2018, 2(2):266-273. doi: 10.1002/rth2.12074.
- [36] Diaz JA, Alvarado CM, Wroblewski SK, et al. The electrolytic inferior vena cava model (EIM) to study thrombogenesis and thrombus resolution with continuous blood flow in the mouse[J]. Thromb Haemost, 2013, 109(6):1158-1169. doi: 10.1160/TH12-09-0711.
- [37] 王诗颖, 韩同磊, 赵志青. 血管创伤动物模型的研究进展[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(12):1364-1368. doi: 10.16781/j.0258-879x.2019.12.1364.
- Wang SY, Han TL, Zhao ZQ. Animal models of vascular injury: an update[J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2019, 40(12):1364-1368. doi: 10.16781/j.0258-879x.2019.12.1364.
- [38] 范春芝, 孙静, 徐涛, 等. 超声引导下犬下肢深静脉血栓动物模型的构建[J]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2011, 8(12):2466-2471. doi:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2011.12.002.
- Fan CZ, Sun J, Xu T, et al. Establishment of lower limbs deep vein thrombosis model in dogs by ultrasound-guide[J]. Chinese Journal of Medical Ultrasound: Electronic Version, 2011, 8(12):2466-2471. doi:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2011.12.002.
- [39] Campos J, Brill A. By word of mouse: using animal models in venous thrombosis research[J]. Platelets, 2020, 31(4):447-454. doi: 10.1080/09537104.2019.1678117.
- [40] Minko P, Bucker A, Laschke M, et al. Mechanical thrombectomy of iliac vein thrombosis in a pig model using the rotarex and aspirex catheters[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014, 37(1) :211-217. doi: 10.1007/s00270-013-0661-8.
- [41] Zhang X, Macoskey JJ, Ives K, et al. Non-Invasive Thrombolysis Using Microtripsy in a Porcine Deep Vein Thrombosis Model[J]. Ultrasound Med Biol, 2017, 43(7):1378-1390. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.01.028.
- [42] 韩力群, 杨斌, 涂宏钢, 等. 彩色多普勒超声可持续动态观察的犬急性下肢深静脉血栓动物模型的构建[J]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2011, 8(12):2472-2479. doi:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2011.12.003.
- Han LQ, Yang B, Tu HG, et al. Pathological study on dog model of acute deep venous thrombosis for continuous observation with color Doppler ultrasound[J]. Chinese Journal of Medical Ultrasound: Electronic Version, 2011, 8(12):2472-2479. doi:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2011.12.003.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 罗丹, 张力, 秦晓慧, 等. 深静脉血栓形成动物模型的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(12):1515-1520. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.12.014

Cite this article as: Luo D, Zhang L, Qin XH, et al. Advances in animal models of deep vein thrombosis[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(12):1515-1520. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.12.014