

- 12 Khambete N, Risbud M, Mehta N. Interventional radiography in management of high-flow arteriovenous malformation of maxilla: report of a case[J]. *Imaging Sci Dent*, 2011, 41(3): 123-128
- 13 Qu X, Su L, Wang M, *et al.* Two-year follow-up of osseointegration and rehabilitation in a patient with oral and maxillofacial arteriovenous malformations[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 42(9): 1079-1082
- 14 Akita S, Akino K, Tanaka K, *et al.* Therapeutic choice for craniofacial venous malformations[J]. *J Craniofac Surg*, 2006, 17(4): 729-735
- 15 Yoshiga K, Tanimoto K, Okui T, *et al.* High-flow arteriovenous malformation of the mandible: treatment and 7-year follow-up[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 41(5): 348-350
- 16 Fan XD, Su LX, Zheng JW, *et al.* Ethanol embolization of arteriovenous malformations of the mandible[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(6): 1178-1183
- 17 Wang D, Su L, Han Y, *et al.* Absolute ethanol embolisation of mandibular arteriovenous malformations following direct percutaneous puncture and release of coils via a microcatheter[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017, 53(6): 862-869

(收稿日期: 2020-03-01)

(修回日期: 2020-03-03)

湿寒应激对绝经大鼠骨生物力学及尿骨代谢指标的影响

古丽娜孜·肉孜 穆妮热·排尔哈提 海力里·麦麦提 买买提明·努尔买买提
卡依沙尔 陈媛鑫 阿衣努尔·买提斯迪克

摘要 目的 通过检测湿寒应激条件下绝经大鼠骨密度、骨生物力学及尿生化指标,探讨其对骨质疏松的影响及意义。**方法** 选用 SD 雌性大鼠 48 只,随机分为正常对照组、假手术组、OVX 模型组和 OVX + 湿寒组,每组 12 只,OVX + 湿寒组给予应激条件干预 9 周,于术后 7 周、9 周测量大鼠骨密度、骨生物力学及尿生化指标。**结果** (1)骨密度(BMD):第 7 周,与 OVX 模型组比较,OVX + 湿寒组降低。(2)骨生物力学:与正常对照组及假手术组比较,OVX + 湿寒组骨折应力、杨氏模量明显降低。(3)尿生化指标:第 7 周,与正常对照组及假手术组比较,OVX 模型组及 OVX + 湿寒组尿钙降低、尿磷升高($P < 0.05$);与 OVX 模型组比较,OVX 湿寒组尿钙、尿磷、尿 NTX、尿 CTX 升高($P > 0.05$)。**结论** 湿寒应激可使绝经大鼠骨密度降低,骨折应力及杨氏模量下降,可能与改变骨骼钙代谢及加速骨吸收有关。

关键词 绝经 湿寒 骨密度 骨生物力学 尿生化指标

中图分类号 R29

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.01.011

Effects of Dampness-cold Stress on Bone Biomechanics and Urinary Indexes in Menopausal Rats. Gulnazi · ROUZI, Munire · PAIER-HATI, Hailili · MAIMAITI, *et al.* Uyghur Medical College, Xinjiang Medical University, Xinjiang 830011, China

Abstract Objective To investigate the effect and significance of bone mineral density, bone biomechanics and urinary biochemical indexes of menopausal rats under dampness-cold stress. **Methods** Forty-eight female SD rats were randomly divided into normal control group, sham operation group, OVX model group and OVX + dampness-cold group, with 12 rats in each group. The OVX + dampness-cold group treated with stress condition intervention for 9 weeks. The bone mineral density, bone biomechanics and urinary biochemical indexes of the rats were measured at 7 and 9 weeks after surgery. **Results** (1) Bone mineral density (BMD): at week 7, compared with OVX model group, OVX + dampness-cold stress group decreased. (2) Bone biomechanics: Compared with normal control group and sham operation group, fracture stress and Young's modulus of OVX + dampness-cold group were significantly decreased. (3) Urinary biochemical indicators: at week 7, compared with normal control group and sham operation group, urinary calcium in OVX model group and OVX + dampness-cold group decreased and urinary phosphorus increased($P < 0.05$); Compared with OVX model group, urine calcium, urine phosphorus, urine NTX and urine CTX were increased in OVX dampness-cold group($P > 0.05$). **Conclusion** Dampness-cold stress can decrease bone density, fracture stress and Young's modulus in menopausal-induced osteoporosis rats, which may be related to the change of bone calcium and phosphorus metabolism and the acceleration of bone resorption.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660831);新疆维吾尔自治区研究生科研创新项目(XJ2020G184)

作者单位:830011 乌鲁木齐,新疆医科大学维吾尔医学院

通信作者:阿衣努尔·买提斯迪克,电子信箱:aynur808@sina.cn

Key words Menopause; Dampness - cold; Bone mineral density; Bone biomechanics; Urinary biochemical index

环境与饮食作为应激对疾病的影响目前研究较多,但对人体骨骼的影响,国内外的研究报道较少。有研究发现,我国 50 ~ 59 岁女性骨质疏松症的患病率约为 20.38%,且呈南方高、北方低的分布趋势,这可能与体重、日照、生活饮食习惯等有关^[1]。有研究表明,应激(尤其是慢性)及其相关的炎性过程,会导致骨质疏松症、骨骼肌减少症、肥胖以及阻塞性睡眠呼吸暂停,现代人所食用的食物、生活方式的改变,会导致应激以及随后的慢性炎性状态^[2]。可见,环境与饮食因素是骨质疏松发生、发展的重要因素。而湿寒的环境与饮食应激对骨质疏松的影响还未见研究报道。骨质疏松的发生与骨代谢过程中骨吸收和骨形成密切相关,这一过程中与骨代谢相关的生化指标水平也发生明显变化,本研究通过观察湿寒环境 + 饮食应激条件下绝经后大鼠骨密度,骨生物力学及尿生化指标尿钙(calcium, Ca)、尿磷(phosphorus, P)、尿 I 型胶原交联 N-末端肽(type I collagen amino-terminal peptide, NTX)、尿 I 型胶原交联羧基末端肽(type I collagen carboxy-terminal peptide, CTX)水平,初步探讨湿寒环境饮食应激对绝经后大鼠骨密度、骨生物力学及尿生化指标的影响。

材料与方法

1. 实验动物:选用 SPF 级 SD 雌性大鼠 48 只(新疆医科大学动物实验中心提供),伦理审核号:IACUC20190916-01,动物许可证号:SCXK(新)-2018-0002。

2. 主要试剂及仪器:尿 Ca、尿 P 试剂盒由南京建成生物有限公司提供,尿 NTX、CTX 试剂盒由江莱生物有限公司提供。台式离心机购自北京医用离心机厂(型号 LD4-2);全波长酶标仪购自美国 Thermo Fisher 公司(型号 Multiskan go);Micro-CT 购自德国布鲁克公司(型号 SkyScan 1176)。

3. 模型建立及分组干预:OVX 模型组和 OVX + 湿寒组大鼠用 10% 水合氯醛(0.1 ml/100g)腹腔注射麻醉,以下腹部正中切口入腹,切除双侧卵巢,假手术组仅切除少许卵巢周围脂肪组织。正常对照组、假手术组、OVX 模型组置于室温环境予普通饲料喂养;OVX + 湿寒组给予湿寒复合应激饲养 9 周。

4. 湿寒应激源的制备:①湿寒环境:控制人工气候室条件,模拟湿寒饲养环境,OVX + 湿寒组大鼠除游泳外其余时间均在人工气候室内(设置温度 $6 \pm 1^\circ\text{C}$;相

对湿度 85% ~ 95%);②冷水游泳(水温 $6 \pm 1^\circ\text{C}$, 1 次/天,每次 5 min);③湿寒属性饲料:将大鼠普通饲料和湿寒属性饲料按 7:3 比例混合制备(其中普通饲料 70%、芫荽籽 15%、菠菜籽 15%),委托江苏省协同医药生物工程有限责任公司(生产批号:20190819)加工。

5. 骨密度(BMD)检测:分别于术后 7、9 周用 Micro-CT 扫描测量大鼠左侧胫骨,所得扫描数据导入分析软件 Mimics10.01 进行三维重建并计算,得出骨密度数据。

6. 骨生物力学:三点弯曲实验:设置两端跨距为 20 mm,运行速度设置为 2 mm/min,记录载荷-挠度曲线。并计算各力学指标,骨应力、杨氏模量、最大载荷、最大载荷点斜率。压缩实验:连接小型加力架和力传感器及电脑,组成测量系统。测定最大载荷、最大载荷点位移及压缩力深度。

7. 尿生化指标检测:每组取 6 只大鼠,分别于第 7、9 周末将各组大鼠放置集液笼 12 h,收集尿液,离心后尿液于 -80°C 冰箱保存待测。尿 Ca 用微板法,尿 P 用磷钼酸法检测,尿 NTX、CTX 用酶联免疫吸附法(ELISA)检测。

8. 统计学方法:采用进行 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料的统计描述采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,若满足正态性、方差齐性行单因素 ANOVA 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 骨密度检测比较:7 周时,与正常对照组、假手术组比较,OVX + 湿寒组骨密度显著下降;与 OVX 模型组比较,OVX + 湿寒组骨密度显著下降;9 周时,与正常对照组、假手术组比较,OVX 模型组、OVX + 湿寒组均明显下降($P < 0.05$),详见图 1。

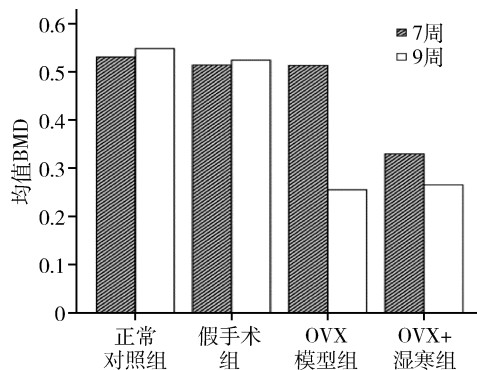


图 1 各组骨密度比较

2. 骨生物力学检测比较:第 7 周时各组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 第 7 周三点弯曲实验 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	最大载荷(N)	最大载荷点斜率(N/s)	骨折应力(MPa)	杨氏模量(MPa)
正常对照组	123.21±19.36	86.25±12.29	36.12±8.53	175.32±20.48
假手术组	115.76±20.14	85.04±9.36	45.15±7.85	255.71±36.44
OVX 模型组	126.05±4.41	80.89±12.38	63.20±53.71	309.34±281.17
OVX+湿寒组	120.40±14.08	79.05±7.54	55.30±45.65	285.16±269.95

第 9 周时,与假手术组比较,OVX 模型组骨折应力、杨氏模量降低,与正常对照组及假手术组比较,OVX+湿寒组骨折应力、杨氏模量明显降低($P<0.05$),详见表 2。

表 2 第 9 周三点弯曲实验 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	最大载荷(N)	最大载荷点斜率(N/s)	骨折应力(MPa)	杨氏模量(MPa)
正常对照组	121.70±20.06	85.36±7.39	38.82±5.68	205.03±25.74
假手术组	118.03±16.22	85.12±11.75	45.41±3.10 [*]	251.00±30.07 [*]
OVX 模型组	123.43±9.09	83.32±11.26	38.42±5.50 [#]	182.52±25.98 [#]
OVX+湿寒组	129.20±11.40	87.48±12.39	33.52±3.53 ^{*#}	153.09±14.54 ^{*#}

与正常对照组比较,^{*} $P<0.05$;与假手术组比较,[#] $P<0.05$

压缩实验第 7 周,与正常对照组比较,假手术组、OVX 模型组最大载荷均降低($P<0.05$);OVX+湿寒组最大载荷降低($P>0.05$),详见表 3。

表 3 压缩实验第 7 周 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	最大载荷(N)	最大载荷点位移(mm)	压缩力深度(mm)
正常对照组	603.45±122.18	5.00±0.54	1.33±0.11
假手术组	470.04±69.54 [*]	4.42±0.76	1.90±0.83
OVX 模型组	464.68±45.94 [*]	4.86±0.72	1.91±0.73
OVX+湿寒组	507.09±44.24	4.61±0.77	1.45±0.37

与正常对照组比较,^{*} $P<0.05$

压缩实验第 9 周,与正常对照组比较,假手术组、OVX 模型组最大载荷降低($P<0.05$);OVX+湿寒组最大载荷降低($P>0.05$);与 OVX 模型组比较,OVX+

湿寒组最大载荷升高($P<0.05$),详见表 4。

表 4 压缩实验第 9 周 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	最大载荷(N)	最大载荷点位移(mm)	压缩力深度(mm)
正常对照组	605.69±73.77	4.91±0.36	1.73±0.24
假手术组	513.16±52.12 [*]	4.87±0.37	1.78±0.38
OVX 模型组	458.28±44.24 [*]	4.34±0.95	1.82±0.45
OVX+湿寒组	548.66±65.72 ^Δ	5.05±0.69	1.77±0.80

与正常对照组比较,^{*} $P<0.05$;与 OVX 模型组比较,^Δ $P<0.05$

3. 尿生化指标比较:第 7 周尿生化指标比较:与正常对照组及假手术组比较,OVX 模型组、OVX+湿寒组尿钙降低、尿磷升高($P<0.05$);尿 NTX 与 CTX 升高,($P>0.05$);与 OVX 模型组比较,OVX 湿寒组尿钙、尿磷(P)、尿 NTX、尿 CTX 升高($P>0.05$),详见表 5。

表 5 第 7 周各组尿生化指标比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	NTX(nmol/L)	CTX(ng/ml)
正常对照组	2.55±0.85	10.05±5.06	7.37±0.84	0.47±0.04
假手术组	2.70±0.65	14.78±5.48	7.57±1.28	0.47±0.05
OVX 模型组	0.72±0.34 ^{*#}	23.37±7.64 ^{*#}	7.86±0.49	0.48±0.02
OVX+湿寒组	1.38±0.48 ^{*#}	25.76±5.78 ^{*#}	8.14±0.98	0.50±0.03

与正常对照组比较,^{*} $P<0.05$;与假手术组比较,[#] $P<0.05$

第 9 周各组尿生化指标对比,与正常对照组、假手术组比较,OVX 模型组尿钙降低($P<0.05$);OVX+湿寒组尿钙降低($P>0.05$);OVX 模型组、OVX+湿寒组尿磷均升高($P<0.05$)。

与正常对照组比较,OVX 模型组尿 NTX 及 CTX 均升高($P<0.05$),OVX+湿寒组变化不明显,详见表 6。

表 6 第 9 周各组尿生化指标比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	NTX (nmol/L)	CTX (ng/ml)
正常对照组	2.55 ± 0.85	10.05 ± 5.06	7.37 ± 0.84	0.47 ± 0.04
假手术组	2.70 ± 0.65	14.78 ± 5.48	7.57 ± 1.28	0.47 ± 0.05
OVX 模型组	1.65 ± 0.88 ^{*#}	27.68 ± 8.88 ^{*#}	8.50 ± 0.87 [*]	0.51 ± 0.03 [*]
OVX + 湿寒组	2.07 ± 0.56	24.21 ± 4.35 ^{*#}	7.25 ± 0.72 ^Δ	0.48 ± 0.02

与正常对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与假手术组比较, [#] $P < 0.05$; 与 OVX 模型组比较, ^Δ $P < 0.05$

讨 论

环境及饮食作为应激源对很多疾病都有影响,例如,在一项研究中发现绝经后女性骨质疏松性骨折可能与居住地密切相关^[3]。还有研究发现冷环境与高脂饮食长期并进可诱发弱精子症^[4]。在本研究中,湿寒应激是在中医证候病因造模法基础上运用大鼠湿寒属性饲料加湿寒的人工气候室条件与冷水游泳长期刺激制备的;掌握环境与饮食应激对疾病的影响,可从整体观理论入手,改变人们的生活饮食习惯,做到早预防,早治疗,提高人群整体防病意识。

比较各组骨密度发现,湿寒组骨密度降低出现于第 7 周,OVX 模型组出现于第 9 周,提示湿寒环境饮食应激可能使骨质疏松病程前移,在骨生物力学的研究结果中,OVX 模型组与 OVX + 湿寒组最大载荷均降低,而 OVX + 湿寒组有更低的骨折应力及杨氏模量,在尿生化指标结果中发现,OVX 模型组与 OVX + 湿寒组在 7 周时就可以表现出钙磷代谢的紊乱,而骨吸收指标的升高 OVX 模型组出现在第 9 周,OVX + 湿寒组在第 7 周就已出现。可见,湿寒环境和饮食应激不仅在第 7 周就影响了骨密度,而且影响了骨折应力及杨氏模量,这可能与湿寒应激可较早影响骨代谢,引起骨吸收加强有关。

骨生物力学是利用生物力学的方法将机械力学原理应用于骨科的一门学科^[5]。当骨质疏松症发生时,骨皮质、骨松质和骨胶原蛋白均发生相应的改变,从而导致骨生物力学特性的变化^[6]。本研究主要应用了弯曲试验及压缩实验。弯曲试验可测量长骨的骨干骨密质的力学特性^[7]。杨氏模量又称弹性模量,它反映材料的内在抗弹性变^[4]。压缩试验用于松质骨和椎骨的力学性能测试^[8]。影响骨生物力学性能的主要原因是骨的微观结构及骨胶原蛋白等成分的变化^[9]。Guler 等^[10]对大鼠的研究结果显示,去卵巢组在弹性模量上差异有统计学意义,认为骨生物力学在决定骨骼脆性上具有重要作用。在另一些实验中,Yu 等^[11]研究发现,去卵巢

组股骨头的破坏荷载显著低于假手术组。对去卵巢兔股骨的研究也表明,术后 8 周时去卵巢组弹性模量、极限应力、破坏应力较对照组明显降低^[12]。这与本研究结果较一致,在 4 个组的比较中,OVX + 湿寒组骨折应力及弹性模量最低,可见湿寒环境饮食不仅影响骨密度,还会影响骨骼的应力及弹性,这可能意味着在湿寒环境生活的人群面临着更大的骨折风险。

钙磷是骨矿物质的主要成分,血中钙磷水平的稳定对骨骼的健康至关重要。尿钙水平可评估老年人群骨吸收状态^[13]。本研究中 OVX + 湿寒组尿钙降低、尿磷升高,可见骨骼处于钙磷代谢紊乱的高转换状态。NTX 是骨降解后尿中出现的稳定最终产物,可特异性地反映骨的吸收情况,其测定方法简单且不受饮食影响,临床中多在尿液中检测^[14]。有研究发现,在绝经过渡期高水平的尿 NTX,可能预示着更早和更多的骨折概率^[15]。CTX 水平反映了破骨细胞的活性,尿 CTX 更能反映当前骨代谢状态^[16]。本研究中,OVX + 湿寒组在 7 周时尿 NTX、CTX 升高,OVX 模型组 9 周时升高明显。这与 Shieh 等^[17]的研究结果一致,指出 NTX、CTX 是骨代谢的敏感指标,与骨折有明显相关性。可见,湿寒环境是可以较早影响骨吸收的。

在另一些研究中也发现湿冷环境对骨密度的影响,根据在湿冷环境下工作生活 1 年的队员反映,在越冬末期出现腰背部疼痛、四肢无力等骨质疏松前期症状^[18]。研究发现,随着温度的降低,腕关节脆性骨折的发生率也增加^[19]。在另一些研究中也证实了冷刺激可能与骨质疏松性高转换状态有关^[20]。分析其原因可能与血管功能障碍、血液循环不良、复温模式干扰、温度调节损伤等有关^[21]。

本研究发现,湿寒环境饮食应激对绝经后骨质疏松大鼠骨密度有显著影响,并影响了骨折应力及弹性模量,存在较大的骨折风险,考虑可能与早期影响骨代谢水平有关。因此,对环境饮食的干预可以较早地预防骨质疏松。

参考文献

- 柴波, 冯皓宇, 常强, 等. 中国各地区绝经后骨质疏松症患病率及骨密度测量检出率分析[J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(9): 792 – 796
- Ilich JZ, Gilman JC, Cvijetic S, *et al.* Chronic stress contributes to osteosarcopenic adiposity via inflammation and immune modulation; the case for more precise nutritional investigation [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 989
- 方宇. 绝经后女性骨质疏松性骨折与维生素 D 受体(VDR)基因多态性及环境因素的相关性分析[D]. 广州: 南方医科大学, 2018
- 董卓云. 冷刺激与高脂饮食对大鼠精子功能的影响及其生殖生物学基础的研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020
- 马信龙, 马剑雄, 徐卫国, 等. 骨科生物力学研究的测量方法学专家共识[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1039 – 1054
- 刘奋斗, 丁海. 骨生物力学特性在骨质疏松症中的改变[J]. 医用生物力学, 2017, 32(4): 388 – 392
- 杨士彩, 潘东, 王爱国, 等. 骨折的生物医学工程评价方法研究进展[J]. 山西中医药大学学报, 2020, 21(3): 230 – 233
- Xiao Y, Friis EA, Gehrke SH, *et al.* Mechanical testing of hydrogels in cartilage tissue engineering: beyond the compressive modulus[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2013, 19(5): 403 – 412
- 于露, 李昊, 高丽兰, 等. 骨组织的多层次生物力学特性及本构关系[J]. 医用生物力学, 2019, 34(4): 434 – 439
- Guler Okay A, Kavak S, Turktas U, *et al.* Biomechanical effects of menopause in ovariectomized rats' femurs [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(1): 62 – 65
- Yu Z, Wang G, Tang T, *et al.* Long – term effects of ovariectomy on the properties of bone in goats[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5): 1967 – 1973
- Wen XX, Wang FQ, Xu C, *et al.* Time related changes of mineral

- and collagen and their roles in cortical bone mechanics of ovariectomized rabbits[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): 0127973
- Sakhaee K, Maalouf NM, Poindexter J, *et al.* Relationship between urinary calcium and bone mineral density in patients with calcium nephrolithiasis[J]. *J Urol*, 2017, 197(6): 1472
- 张萌萌, 张秀珍, 邓伟民, 等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(6): 781 – 796
- Shieh A, Greendale GA, Cauley JA, *et al.* The association between fast increase in bone turnover during the menopause transition and subsequent fracture[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4): e1440 – e1448
- Donescu OS, Battie MC, Videman T, *et al.* Anthropometrics and Biochemical markers in men[J]. *J Clin Densitom*, 2005, 8(2): 222 – 227
- Nguyen LT, Sharma AR, Chakraborty C, *et al.* Review of prospects of biomarkers in osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): E601
- 王征. 极地环境下骨质疏松与骨量丢失的预防[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(59): 11554 – 11556
- Johnson NA, Stirling E, Alexander M, *et al.* The relationship between temperature and hip and wrist fracture incidence [J]. *Ann Royal Coll Surge England*, 2020, 102(5): 1 – 7
- Suzuki M, Millemcamp M, Naso L, *et al.* Chronic osteoporotic pain in mice: cutaneous and deep musculoskeletal pain are partially independent of bone resorption and differentially sensitive to pharmacological interventions[J]. *J Osteoporos*, 2017, 2(19): 7582716
- Ibe K, Iba K, Hanaka M, *et al.* Hypersensitivity to cold stimulation associated with regional osteoporotic changes in tail – suspended mice [J]. *J Bone Miner Metab*, 2020, 38(4): 469 – 480

(收稿日期: 2021 – 07 – 02)

(修回日期: 2021 – 08 – 24)

(上接第 36 页)

- Tanaka H, Iida Y, Iwaki T, *et al.* Elevated plasma levels of LDL cholesterol promote dissecting thoracic aortic aneurysms in angiotensin II – induced mice[J]. *Ann Vasc Surg*, 2018, 48: 204 – 213
- 李明, 石应康, 法宪恩, 等. Stanford A 型主动脉夹层动物模型的建立[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(4): 908 – 909
- 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 埋架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
- 张立魁, 王文豪, 马希, 等. BAPN 联合 Ang – II 腹腔注射建立小鼠主动脉夹层模型[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(4): 579 – 582
- 王学宁, 张立魁, 王春艳, 等. 血管紧张素 – II 联合 β – 氨基丙腈腹腔注射建立主动脉夹层小鼠模型[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(15): 2523 – 2526
- Eagleton MJ, Ballard N, Lynch E, *et al.* Early increased MT1 – MMP expression and late MMP – 2 and MMP – 9 activity during An-

giotensin II induced aneurysm formation[J]. *J Surg Res*, 2006, 135(2): 345 – 351

- Maeda N. Development of apolipoprotein E – deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(9): 1957 – 1962
- Tai LM, Thomas R, Marottoli FM, *et al.* The role of APOE in cerebrovascular dysfunction[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(5): 709 – 723
- Cassis LA, Gupte M, Thayer S, *et al.* ANG II infusion promotes abdominal aortic aneurysms independent of increased blood pressure in hypercholesterolemic mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(5): H1660 – H1665
- Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E – deficient mice[J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(11): 1605 – 1612

(收稿日期: 2021 – 07 – 16)

(修回日期: 2021 – 08 – 01)