

- [20] Snodgrass SJ, Rhodes HR. Cervical spine posteroanterior stiffness differs with neck position[J]. J Electromyogr Kinesiol, 2012, 22(6):829-834.
- [21] 陈维善, 王立性, 陈其昕. 人体颈椎三维运动及刚度测试仪的研制和应用[J]. 中国运动医学杂志, 2001, 20(3):283-286. Chen WS, Wang LX, Chen QX. The development of the 3-D motion and stiffness of the cervical spine measuring equipment and its application[J]. Zhongguo Yun Dong Yi Xue Za Zhi, 2001, 20(3):283-286. Chinese.
- [22] Green MA, Geng G, Qin E, et al. Measuring anisotropic muscle stiffness properties using elastography[J]. NMR Biomed, 2013, 26(11):1387-1394.
- [23] Ballyns JJ, Turo D, Otto P, et al. Office-based elastographic technique for quantifying mechanical properties of skeletal muscle[J]. J Ultrasound Med, 2012, 31(8):1209-1219.
- [24] Turo D, Otto P, Shah JP, et al. Ultrasonic characterization of the upper trapezius muscle in patients with chronic neck pain[J]. Ultrasound Imaging, 2013, 35(2):173-187.
- [25] Cronin DS. Finite element modeling of potential cervical spine pain sources in neutral position low speed rear impact[J]. J Mech Behav Biomed, 2014, 33(5):55-66.

(收稿日期:2015-03-19 本文编辑:李宜)

## 深静脉血栓形成动物模型的制备方法研究进展

金浪<sup>1</sup>, 李勃<sup>1</sup>, 杨光<sup>2</sup>

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院骨伤科, 上海 200437; 2. 天津中医药大学第一附属医院骨伤科, 天津 300193)

**【摘要】** 深静脉血栓是骨科术后一种常见且严重的并发症, 具有高发病率及致死率的特点, 有关形成机制及治疗等方面的研究越来越受到学者们的重视。建立深静脉血栓动物模型可以更进一步探索血栓形成或溶解的病理过程, 是研究体内经静脉血栓形成发病机制和评价各种治疗方法的重要手段。目前深静脉血栓动物模型的制备方法较多, 且各具特点, 但尚缺乏一种统一的、标准的造模方法。

**【关键词】** 深静脉血栓; 动物模型; 制备方法

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2015.08.023

**Progress on preparation methods of animal model of deep venous thrombosis** JIN Lang, LI Bo, and YANG Guang. Department of Orthopaedics, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

**ABSTRACT** Deep venous thrombosis is a common and serious complication after orthopedics operation, with the characteristics of high incidence rate and death rate, its formation mechanism and the treatment is becoming more and more attention of scholars. Establishment of animal model of deep venous thrombosis can further explore the pathological process of thrombosis or dissolution, is an important means to research of thrombosis mechanism and evaluation of therapeutic method. This review discussed the basic principle of deep venous thrombosis, the selection of experimental animals and making method of animal models.

**KEYWORDS** Deep venous thrombosis; Animal models; Preparation method

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(8):775-779 www.zggszz.com

深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)是在深静脉形成的血栓, 常形成于下肢或骨盆部位深处的静脉, 有时也形成于上肢的静脉。DVT 出现时一般情况下四肢会疼痛、肿大、发红、发热, 可能使浅静脉胀大, 但有时也可能没有任何症状, 近年研究表明, 无症状的 DVT 在临床中并不少见。DVT 带来的最严重的并发症是血栓脱落并进入肺部从而引起肺栓塞

(pulmonary embolism, PE)。DVT 是骨科术后一种常见且严重的并发症, 多见于下肢手术和创伤, 有研究表明, 术前未采取任何预防措施的情况下, 全髋关节置换术后 DVT 发生率高达 40%~60%, 骨科大手术后 DVT 发生率约为 43.2%<sup>[1]</sup>。DVT 与 PE 统称为静脉血栓栓塞疾病(venous thromboembolic disease, VTE), 严重危害人类的健康, 在美国, 每年约有 900 000 人次患该病, 数十万人因此住院治疗, 其中 1/3 因 VTE 而死亡<sup>[2]</sup>。DVT 具有高发病率及高致死率的特点, 有关形成机制及治疗等方面的研究越来越

通讯作者: 李勃 E-mail: libo72@126.com

Corresponding author: LI Bo E-mail: libo72@126.com

越受到重视,建立 DVT 动物模型可以更进一步探索血栓形成的病理过程或血栓溶解的过程,是研究体内静脉血栓形成发病机制和评价各种治疗方法的重要手段,对研究静脉血栓的形成—发展—溶解等过程有很大帮助。应用实验性动物制备 DVT 模型由来已久,形成 DVT 的因素是以 Virchow 提出的理念为基本思想,即血流淤积、静脉内皮损伤和血液高凝状态,目前的研究基本根据这 3 点为前提或由此进行创新制备 DVT 动物模型。

### 1 造模动物的选择

动物模型的建立是探索疾病原因及病理生理变化,开展新疗法、预测临床转归不可缺少的方法之一。一个理想的 DVT 动物模型必须是简单且易于复制,能够产生一个大样本,DVT 的重量或体积大小一致。不同的实验动物因自身生理结构的不同,因而具有各自特点。尽管常用来制备 DVT 的实验动物与人类身体的大小、结构、生存跨度、基因差异、血管规格等存在不同,却可增加学者对 DVT 的理解。DVT 在人体的发展过程可以分为急性、亚急性、慢性,但在实验动物如鼠的身上发展的就快得多。鼠科动物优势在于与人类基因较为接近,且长期成为研究物种因而相对成熟,被研究室广泛应用,如 Wistar 大鼠、SD 大鼠、C57BL/6 小鼠等;缺点是静脉壁本身较薄,且体较小,在 DVT 动物造模过程中对操作要求十分精细。大型动物如犬、兔或猪等克服了上述存在的缺点,常用毕格犬,新西兰大白兔等,因较大的静脉多用于研究介入技术或超声多普勒对血栓的动态观察,但从种系角度看与人类不甚接近,且造价昂贵,人员占用多、术后管理困难、死亡率高等缺点,应用较为局限。

### 2 DVT 的制备方法

动物自发形成 DVT 的概率极低,在大多数 DVT 动物模型中,是将健康的实验动物通过病理生理学刺激或者物理刺激来作为产生血栓形成和闭塞的条件。实验最常操作的血管为下腔静脉、股静脉等。

#### 2.1 下腔静脉结扎法

通过对血流的完全阻塞导致静脉壁的损伤从而加强内皮细胞中细胞因子的表达而形成 DVT<sup>[3]</sup>。操作方法是:实验动物麻醉后,沿腹白线切开腹腔,将小肠用一块湿纱布置于动物左侧,利用缝线结扎周围所有静脉分支,或可通过灼烧方式闭塞后方的静脉分支,于左肾静脉下方结扎下腔静脉,关闭腹腔。张惠明等<sup>[4]</sup>采用改良下腔静脉结扎法(简易悬吊术)制备动物模型,大鼠下腔静脉内不仅均形成稳定的血栓,而形成血栓的大鼠存活率很高,符合人体经静脉血栓形成急性期的病理演变,通常在结扎 2~3 h 后

开始形成。造模成功率和实验动物成活率高,可用于大部分鼠系品种,适合进行静脉壁与血栓之间的动态研究,如测量下腔静脉的拉伸力学特性,从而为预防和治疗深静脉血栓提供生物力学参数,也可用于研究药物在体内抑制血栓形成的作用及机制<sup>[5]</sup>。不足之处是缺乏血流通过,只能模仿完全阻塞型深静脉血栓症。

#### 2.2 下腔静脉狭窄法

通过外力加压下腔静脉致血流减少,导致层状血栓形成,在保证血栓形成稳定性的同时,保持近心端通畅<sup>[6]</sup>。操作方法:实验动物麻醉后,取腹部正中切口并将小肠牵至腹外,不结扎周围分支。用外科神经血管钳在 15 s 内钳夹肾静脉以下的下腔静脉 2 次,再用 1 根 5-0 缝线纵向置于下腔静脉腹面,另 1 根 4-0 丝线绕在下腔静脉和缝线周围,之后移除缝线让血液流过。另外一种改进法是,没有外力加压,但结扎侧分支,保持后侧分支开放,将 1 根 30 号的针头与下腔静脉用 7-0 缝线一并绑绕,再移除针造成血管大约 90% 的狭窄<sup>[7]</sup>。这种模式最适用于分析血栓形成启动机制及动态研究溶栓药物机制<sup>[8]</sup>。但是,Brandt 等<sup>[9]</sup>认为下腔静脉分支影响实验过程中 DVT 的形成,这使得血管解剖及血液流变学成为制备 DVT 动物模型中的重要因素。张智辉等<sup>[10]</sup>利用单纯结扎下腔静脉方法制备 DVT 动物模型效果不佳,分析原因是大鼠的腰静脉较发达,代偿较好。通过增加对肾静脉段至髂静脉分叉水平的下腔静脉段分支予以结扎,明显提高 DVT 形成的概率。为更加符合临床特点,改为缩窄下腔静脉+结扎肾静脉至髂静脉的下腔静脉各分支,联合利用血管阻断夹的方法,可建立稳定的大鼠 DVT 模型。有报道运用狭窄法<sup>[11-12]</sup>建立下腔静脉血栓模型,认为大鼠狭窄法造模结束至造模后 6 h 这一时间段是血栓形成的起始期,造模后 6~48 h 是血栓形成的稳定期,造模后 3 d 开始进入血栓消退期,至 21 d 血栓完全消退,下腔静脉再通。在下腔静脉官腔未完全结扎的情况下,也可更好地观察血栓的溶解和再通。

临床上将血栓堵塞血管的程度分为完全堵塞血管、部分堵塞血管和附壁血栓 3 种状态,与狭窄法相比,完全结扎法完全阻断了下腔静脉血流,仅适用于研究血栓完全堵塞血管的情况;但完全结扎法也有血栓形成稳定、成栓率高、成栓时间早等优点<sup>[13-14]</sup>,因此可根据研究侧重点来选取适当的造模方法。

#### 2.3 股静脉结扎法

此法类似于以上两种造模方式,原理是因局部造成低氧环境和炎症反应的发生,静脉内皮细胞变性,细胞浆内大量空泡形成,细胞水肿呈球形等因

素。操作方法是采用微血管夹阻塞股静脉<sup>[15]</sup>,通过阻断一侧股静脉的血流来形成 DVT,继而将不同时间点的栓子注入另一侧股静脉从而导致肺栓塞,来研究 DVT 与肺血管内皮细胞激活导致 PE 之间的关系。季颖群等<sup>[16]</sup>采用单纯阻滞左股静脉血流加入凝血酶的方法制备 DVT 动物模型,观察大鼠肿胀发生率和股静脉血栓阳性率,认为此方式可以降低血栓自溶率,提高深静脉血栓、肺栓塞的建模成功率。扰乱了内皮细胞的功能,产生各种血栓型组织因子(如炎症因子 IL-6 等),可用于研究局部跟系统溶栓的效果差别。

#### 2.4 氯化铁法

氯化铁溶液会影响血管的通透性导致血栓阻塞堆积。操作方法是:在实验动物麻醉后,在腹部做一正中切口显露下腔静脉,将周围组织与起自肾下静脉到髂腰静脉水平之间下腔静脉段分离,用 1 块在 3.5%氯化铁溶液里浸泡好的约 2 mm×4 mm 大小的过滤纸覆盖在该段静脉表面 2~3 min。另一种方法是:在肠系膜静脉或颈内静脉上覆盖这种处理过的过滤纸也能形成微血管血栓<sup>[17]</sup>。同理,实验动物麻醉后,暴露肾静脉和髂腰静脉之间的下腔静脉,用 1 块在 15%氯化铁溶液里浸泡好的 3 mm×1 mm 大小的过滤纸覆盖在这段静脉表面 30 s<sup>[18]</sup>,这类模型所产生的血栓可靠。不足之处是形成的血栓体积较小,只能模拟临床上 DVT 案例的一小部分。Aghourian 等<sup>[19]</sup>通过与结扎下腔静脉法对比发现氯化铁模型组形成的血栓要比结扎组大且生长快,但是毕竟是有毒的药物,术后动物不能生存很长时间,而手术结扎组相比之下却可以生存更久的时间,这也是化学物质造模的一种弊端所在,不利于术后长期观察动物形态。

#### 2.5 电解下腔静脉法

电解法是狭窄模型的一种替代方法,原理是通过直流电作用于血管,激发内皮细胞产生反应<sup>[20]</sup>。Cooley 等<sup>[21]</sup>首先运用电流损伤的方法作用于股静脉。具体操作方法是:先用与下腔静脉结扎模式同样的麻醉及手术操作路径,下腔静脉周围分支用 7-0 缝线结扎,保留后部的分支开放。分别用 1 个 25 号针头,连接到 1 个镀银的铜线并插入皮下组织(阴极)和尾部的下腔静脉(阳极),施加 250  $\mu$ Amp 的直流电 15 min,引起内皮细胞产生反应形成血栓<sup>[22]</sup>,并认为造模 2 d 后是急性 DVT,14 d 后是慢性 DVT。Culmer 等<sup>[23]</sup>用该法来制备 DVT 动物模型来研究 P 选择素对于不同年龄段的小鼠之间的不同。此方式不影响血管内温度,且有持续的血流通过,产生可靠持续的血栓,利于研究抗栓和溶栓药物,较符合临床

特点。

#### 2.6 血栓诱导剂干预法

血液中血小板和凝血因子增多,或因纤维蛋白溶解系统活性降低导致血液的高凝状态。操作方法是:利用糖皮质激素的不良反应,导致实验动物血液高凝状态而产生 DVT。或直接通过注射凝血酶的方法,目的在于排除全身应激状态(如创伤性击打,电刺激,激素等),研究自然状态下 DVT 的良好模型<sup>[24]</sup>。苏畅等<sup>[25]</sup>制备 DVT 动物模型,采用自身对照研究,肌注 3%戊巴比妥钠麻醉成功后将犬仰卧固定在操作台上,任选一侧股静脉区备皮,消毒、铺单,结扎股静脉的近、远端,并向腔内注入生理盐水 5 ml 稀释的凝血酶 100 U。经彩色超声证实深静脉血栓的形成,并通过超声弹性成像能有效地反映不同时期血栓的弹性硬度,可以根据血栓的弹性硬度来初步判断血栓的时期。微创手术同样可用于 DVT 动物模型,用腹腔镜结扎下腔静脉并输注凝血酶联合,分别经过 3、9、12、15 d 通过光学显微镜进行组织学检查深静脉血栓形成,是一种安全可靠的制备慢性 DVT 动物模型的方法,形成的血栓的大小形态和组织规模与人类的有可比性<sup>[26]</sup>,若不用促凝药等药物形成的 DVT 则更能反应骨科临床特点。

#### 2.7 机械损伤法

人工造成静脉内皮的损伤,从而启动内外源性凝血机制是许多研究者制备动物模型的立足点。

**2.7.1 直接造成静脉内皮损伤** 通过血管夹在静脉壁外直接钳夹造成对静脉内壁的损伤;或者直接用刮匙对静脉内壁造成损伤。早期有学者在阻断下腔静脉后,局部快速注入生理盐水,造成血管内皮轻度损伤,恢复血流 25 min 后观察到血栓形成;用蚊式钳在股静脉不同位置分别钳夹 3 s,再用髌关节“人”字石膏固定的方法来制备 DVT 动物模型,分血栓形成初期、血栓形成峰期、血栓消退期来观察创伤性 DVT 模型大鼠中精氨酸酶 I 的表达的变化,得出其表达在血栓形成高峰期有统计学意义。张春强等<sup>[27]</sup>应用上述方法(无髌关节“人”字石膏制动)来制备 DVT 动物模型,并应用基因检测的方法测定出某些炎症介质如 IL-1 $\beta$ /IL-6/IL-10 是影响创伤性 DVT 形成的重要因素,认为炎症与 DVT 形成之间存在密切关系。利用超声引导技术穿刺股静脉并送入毛刷破坏静脉内膜,术后 12 h 观察到 DVT 并利用超声波可监测 DVT 的动态变化。此种操作精准、安全、微创,便于后续研究<sup>[28]</sup>。

**2.7.2 机械击打装置法** 通过自制击打装置<sup>[29]</sup>大鼠髌部,可建立具有骨科临床特点的创伤性肢体 DVT 动物模型,操作方法是使用 4.2 J 的能量击打造成

的骨折组,2.4 J 的能量击打的创伤组, 仅行髋关节“人”字石膏固定的固定组,7 d 后用肉眼和光镜观察 DVT 形成。张英等<sup>[30]</sup>借助专用击打装置击打髋部,并用石膏固定 4 周,血栓形成率 81.8%。胡海波等<sup>[31]</sup>采用瞬间击打能量为 5 J 能量的定量打击装置进行定点打击,而后再用髋部“人”字石膏固定的方式造模,其血栓发生率却只有 51.7%,由此可见该方法造模成功率差异较大。

### 3 展望

不同的实验动物因自身生理结构的不同,因而有各自特点。鼠科动物与人类基因较为密切而被广泛使用;大型动物如犬、兔等克服造模操作过于精细的困难,却因造价昂贵、管理困难等方面的缺点使用有所局限。根据研究需要如深静脉血栓的大小、数目、时期的要求而进一步选择实验动物,在大多数 DVT 动物模型产生于物理化学刺激造成血管阻塞或其他病理环境,如通过结扎深静脉以达到部分或全部阻断静脉回流从而诱发 DVT,或以电解法、氯化铁法、血栓诱导剂干预法等方法建立可靠有效的 DVT 动物模型,用来研究药物抗栓或溶栓的机制、研究有关创伤性 DVT 的基因表达,也有利用转基因<sup>[32]</sup>动物制备 DVT 模型可深入研究 DVT 发病机制。机械击打装置法贴切骨科临床,但造模成功率较低且不稳定。不同学科根据自身情况不同,通常都是围绕深静脉血栓的形成—发展—溶解这一过程进行不同角度的研究,运用不同的操作方法和检测手段得到结论,但直至目前所有的制备方法缺乏统一标准,尚未完整归纳至少一种造模方式所适用的范围,故可以考虑分类建立专科疾病导致的深静脉血栓的造模统一方式。

### 参考文献

[1] Colnell CW Jr. Rationale for thromboprophylaxis in lower joint arthroplasty[J]. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 2007, 36(9 Suppl): 11-13.

[2] Raskob GE, Silverstein R, Bratzler DW, et al. Surveillance for deep vein thrombosis and pulmonary embolism; Recommendations from a national workshop[J]. *Am J Prev Med*, 2010, 38: S502-S509.

[3] Zhou J, May L, Liao P, et al. Inferior vena cava ligation rapidly induces tissue factor expression and venous thrombosis in rats[J]. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2009, 29: 863-869.

[4] 张惠明, 张力. 简易悬吊术制备大鼠深静脉血栓模型[J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 18(17): 1979-1980.

Zhang HM, Zhang L. Deep venous thrombosis model in rats prepared with simple and easy ventrofixation[J]. *Xian Dai Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2009, 18(17): 1979-1980. Chinese.

[5] 侯旭晖, 杨松柏, 尹健, 等. 老龄深静脉血栓动物模型下肢静脉的力学特性[J]. *生物医学工程研究*, 2012, 31(1): 28-30.

Hou XH, Yang SB, Yin J, et al. Research on the biomechanical properties of the aging animal models of the inferior vena cava thrombosis

[J]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Yan Jiu*, 2012, 31(1): 28-30. Chinese.

[6] Humphries J, Gossage JA, Modarai B, et al. Monocyte urokinase-type plasminogen activator up-regulation reduces thrombus size in a model of venous thrombosis[J]. *Vasc Surg*, 2009, 50: 1127-1134.

[7] Brill A, Fuchs TA, Chauhan AK, et al. Von willebrand factor-mediated platelet adhesion is critical for deep vein thrombosis in mouse models[J]. *Blood*, 2011, 117: 1400-1407.

[8] 赛力克·马高维亚, 王护国, 罗军, 等. 一种适合动态研究的大鼠深静脉血栓-动物模型[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2008, 15(6): 408-411.

Sailike M, Wang HG, Luo J, et al. Model for dynamic study of deep venous thrombosis in rats[J]. *Zhongguo Pu Wai Ji Chu Yu Lin Chuang Za Zhi*, 2008, 15(6): 408-411. Chinese.

[9] 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.

[10] 张智辉, 单臻, 王文见, 等. 下腔静脉不同处理方法建立大鼠深静脉血栓形成动物模型比较[J]. *中华实验外科杂志*, 2012, 29(9): 1840-1842.

Zhang ZH, Shan Z, Wang WJ, et al. A rat model of deep venous thrombosis induced by modified stenosis inferior vena cava constriction[J]. *Zhonghua Shi Yan Wai Ke Za Zhi*, 2012, 29(9): 1840-1842. Chinese.

[11] 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): 513-516.

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]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2014, 28(4): 513-516. Chinese.

[12] 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.

[13] Von Bruhl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(4): 819-835.

[14] Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(7): 2331-2336.

[15] Ji YQ, Feng M, Zhang ZH, et al. Varied response of the pulmonary arterial endothelium in a novel rat model of venous thromboembolism[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(1): 114-117.

[16] 季颖群, 张中和, 陆慰萱, 等. 建立静脉血栓栓塞症大鼠模型的研究[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(4): 271-275.

Ji YQ, Zhang ZH, Lu WX, et al. Establishment of rat model of venous thromboembolism[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89(4): 271-275. Chinese.

[17] Yang M, Kirley TL. Engineered human soluble calcium-activated nucleotidase inhibits coagulation in vitro and thrombosis in vivo[J]. *Thromb Res*, 2008, 122: 541-548.

[18] Alessio AM, Beltrame MP, Nascimento MC, et al. Annichino-Bizzacchi JM. Circulating progenitor and mature endothelial cells in deep vein thrombosis[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(12): 1746-1754.

[19] Aghourian MN, Lemarié CA, Blostein MD. In vivo monitoring of

- venous thrombosis in mice[J]. J Thromb Haemost, 2011, 10(3): 447-452.
- [20] Cooley BC. In vivo fluorescence imaging of large-vessel thrombosis in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(6): 1351-1356.
- [21] Cooley BC, Szema L, Chen CY, et al. A murine model of deep vein thrombosis: characterization and validation in transgenic mice [J]. Thromb Haemost, 2005, 94(3): 498-503.
- [22] Diaz JA, Wroblewski SK, Hawley AE, et al. Electrolytic inferior vena cava model (EIM) of venous thrombosis [J]. J Vis Exp, 2011, 12(53): 2737.
- [23] Culmer DL, Diaz JA, Jackson TO, et al. Circulating and vein wall P-selection promote venous thrombogenesis during aging in a rodent model [J]. Thromb Res, 2013, 131(1): 42-48.
- [24] 韩立群, 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, 2011, 8(12): 2472-2479.
- 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]. Zhonghua Yi Xue Chao Sheng Za Zhi, 2011, 8(12): 2472-2479. Chinese.
- [25] 苏畅, 王芳芳. 超声弹性成像评价深静脉血栓价值的研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2011, 11(6): 72-73.
- Su C, Wang FF. Ultrasound elasticity imaging to evaluate the value of deep vein thrombosis research [J]. Shi Yong Zhong Xi Yi Jie He Lin Chuang, 2011, 11(6): 72-73. Chinese.
- [26] Geier B, Muth-Werthmann D, Barbera L, et al. Laparoscopic ligation of the infrarenal vena cava in combination with transfemoral thrombin infusion: a new animal model of chronic deep venous thrombosis [J]. Eur Vasc Endovasc Surg, 2005, 29(5): 542-548.
- [27] 张春强, 黄河, 赵智, 等. 创伤性深静脉血栓形成中血管壁炎症相关基因的表达研究 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2008, 10(2): 160-163.
- Zhang CQ, Huang H, Zhao Z, et al. Expression profiles of inflammation genes in the venous wall following deep venous thrombosis caused by direct venous trauma in rats [J]. Zhonghua Chuang Shang Gu Ke Za Zhi, 2008, 10(2): 160-163. Chinese.
- [28] 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/CD]. 中华医学超声杂志 (电子版), 2011, 12(8): 2466-2471.
- Fan CZ, Sun J, Xu T, et al. Establishment of lower limbs deep vein thrombosis model in dogs by ultrasound-guide [J]. Zhonghua Yi Xue Chao Sheng Za Zhi (Dian Zi Ban), 2011, 12(8): 2466-2471. Chinese.
- [29] 赵学凌, 吴雪梅, 王兵, 等. 大鼠创伤性肢体深静脉血栓形成新型动物模型的建立 [J]. 昆明医学院学报, 2005, 25(1): 4-8.
- Zhao XL, Wu XM, Wang B, et al. Establishment of rat model of traumatic deep venous thrombosis in limbs [J]. Kun Ming Yi Xue Yuan Xue Bao, 2005, 25(1): 4-8. Chinese.
- [30] 张英, 贾丙申, 周建强, 等. 髋部骨折后下肢深静脉血栓形成家兔模型的建立 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(28): 5210-5212.
- Zhang Y, Jia BS, Zhou JQ, et al. Establishment of rabbit models of lower limb deep venous thrombosis after hip fracture [J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Ling Chuang Kang Fu, 2011, 15(28): 5210-5212. Chinese.
- [31] 胡海波, 莫建文, 杨进顺, 等. 大鼠创伤性深静脉血栓形成消退关键基因的实验研究 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2012, 14(2): 143-146.
- Hu HB, Mo JW, Yang JS, et al. Key genes for thrombi resolution in a rat model of traumatic deep vein thrombosis [J]. Zhonghua Chuang Shang Gu Ke Za Zhi, 2012, 14(2): 143-146. Chinese.
- [32] Mosesson MW, Cooley BC, Hernandez I, et al. Thrombosis risk modification in transgenic mice containing the human fibrinogen thrombin-binding gamma' chain sequence [J]. Thromb Haemost, 2009, 7(1): 102-110.

(收稿日期: 2014-08-03 本文编辑: 李宜)

·读者·作者·编者·

## 本刊关于作者姓名排序的声明

凡投稿本刊的论文,其作者姓名及排序一旦在投稿时确定,在编排过程中不再作改动,特此告知。

《中国骨伤》杂志社