

- tion[J]. Mol Vis, 2009, 15(30): 2349-2357.
- [16] Mayinu XC. Evaluation of *LOXL1* polymorphisms in exfoliation syndrome in the Uygur population[J]. Mol Vis, 2011, 17(20): 1734-1744.
- [17] Williams SEI, Whigham BT, Liu Y, et al. Major *LOXL1* risk allele is reversed in exfoliation glaucoma in a black South African population[J]. Mol Vis, 2010, 16(18): 705-712.
- [18] Schlitzer-Schrehardt U, Pasutto F, Sommer P, et al. Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients[J]. Am J Pathol, 2008, 173(6): 1724-1735.
- [19] Fan BJ, Pasquale LR, Rhee D, et al. *LOXL1* promoter haplotypes are associated with exfoliation syndrome in a US Caucasian population[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(5): 2372-2378.
- [20] Zhang Y, Bertolino A, Fazio L, et al. Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(51): 20552-20557.
- [21] Jaimes M, Rivera-Parra D, Miranda-Duarte A, et al. Prevalence of high-risk alleles in the *LOXL1* gene and its association with pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma in a Latin American population[J]. Ophthalmic Genet, 2012, 33(1): 12-17.
- [22] Lee KY, Ho SL, Thalamuthu A, et al. Association of *LOXL1* polymorphisms with pseudoexfoliation in the Chinese[J]. Mol Vis, 2009, 15(12): 1120-1126.
- (收稿日期: 2014-09-28 修回日期: 2014-11-14)
- 综 述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.04.038

## 脑血管动物模型及其在介入放射学的应用进展\*

周 蜜 综述, 曾勇明<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院放射科 400016)

**关键词:** 模型, 动物; 脑血管; 介入放射学; C 臂 CBCT

**中图分类号:** R81

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2015)04-0539-03

脑血管疾病近年来发病率和病死率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>, 临床上脑血管病以缺血性脑血管病多见。选择合适的脑血管动物模型, 对于研究脑血管病的发病机制, 评估医学影像技术对脑血管病的诊断价值和介入治疗效果有重要意义。本文对脑血管动物模型及其在介入放射学的应用进展综述如下。

### 1 制作脑血管模型的动物种类及特点

**1.1 大鼠** 大鼠脑体积适中, 且脑血管解剖、循环接近于人, 价廉, 是目前最常用的制作脑缺血模型的动物<sup>[2]</sup>; 其动脉瘤模型通畅率高, 瘤内血流动力学好, 可用于研究动脉瘤发病机制<sup>[3-4]</sup>; 可以连续地进行血流动力学检测和大脑的病生理学的改变<sup>[5]</sup>, 因此其血管内纤维模型尤其适用于蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 发病后 6 h 内的研究。但鼠的血管直径太小, 不易行血管造影, 且壁薄, 缺乏外膜, 侧支循环丰富, 因而 SAH 后脑血管痉挛 (cerebral angiospasm, CVS) 现象不如其他种属明显<sup>[6]</sup>。术后死亡率高, 缺乏脑回, 影像学识别差<sup>[7]</sup>。

**1.2 新西兰大白兔** 新西兰大白兔颈总动脉直径和组织学结构与人的大脑中动脉起始端相近, 血栓形成机制和纤溶系统也与人类非常接近<sup>[4,8]</sup>; 价格低廉, 易得; 兔脑动脉由颈内动脉皮椎动脉两套血管构成, 彼此在 Willis 环处形成吻合支, 与人解剖情况相似<sup>[9]</sup>。因此, 兔作为大脑中动脉闭塞模型最为合适<sup>[1]</sup>。另外, 由于兔子体积中等, 不易损伤脑干结构, 费用低<sup>[10-11]</sup>, 动物依从性好, 除了 SAH 后偶尔会出现呼吸停止外,

兔子模型可以有效地兼顾了 DSA 类检查的诊断结果的可靠性与实验合理的开销<sup>[12]</sup>。因此, 也常用于制作 CVS 模型。兔子的脑白质比例远远高于老鼠, 使得其更适合用于缺血性中风模型<sup>[13]</sup>。但是其耐受麻醉的能力较差, 术中、术后死亡率较高<sup>[3]</sup>。

**1.3 比格犬** 比格犬周围血管较粗大, 颈部动脉的直径和血液动力学接近于人类, 手术死亡率和手术并发症较其他动物低, 具有与人类不同的高凝倾向和很强的纤溶系统, 多用于血管内治疗方面的研究<sup>[3]</sup>; 具有发达的神经系统, 脑体积和血管直径变异较小, 侧支循环丰富, 实验动物的稳定性较好<sup>[14]</sup>; 大脑前、中动脉供血范围存在较大差异, 并且椎动脉和基底动脉较发达, 颈内动脉可通过后交通动脉窃血, 使闭塞模型不易建立; 有脑回, 生理功能与人类相似性较高, 便于进行脑出血模型制作及血肿清除手术训练<sup>[15]</sup>, “犬枕大池二次注血”模型是最常用的 CVS 模型<sup>[16]</sup>。

**1.4 猪** 猪脑容积大、脑实质成回状、脑白质发达, 价格相对灵长类动物便宜, 所以猪成为脑出血研究较为理想的动物<sup>[15]</sup>。再者, 猪的手术耐受性和抗感染能力明显优于鼠和兔等, 侧支循环较少<sup>[7]</sup>, 除了具有狗的优点外, 其纤溶、凝血系统更接近于人类, 近年来多用于动脉瘤模型制作。缺点是周围血管细小, 不易管理, 不能耐受较长时间的手术<sup>[3,7]</sup>, 且模型费用较高, 不易操作<sup>[16]</sup>。由于脑血管存在异常微血管网, 因此不适合用于缺血性中风模型的研究<sup>[7]</sup>。

\* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目基金(国卫办[2013]544号); 重庆市卫生局科研基金重点项目(2013-1-003)。 作者简介: 周蜜 (1991—), 在读硕士, 主要从事图像处理与仿真影像学研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: zeng-ym@vip.sina.com。

## 2 脑血管动物模型的类型及制作方法

**2.1 脑缺血模型** 主要分为全脑缺血模型和局灶性脑缺血模型<sup>[2]</sup>。模型的制作方法主要有线栓法、开颅电凝法、光化学法、微栓子栓塞法、去除大鼠脑左侧皮层血管法等。其中,线栓法缺血部位恒定,不需开颅,并发症少,死亡率低,但手术操作有一定难度;开颅电凝法实验条件恒定,术中出血量少,但需开颅,创伤性大,且感染概率高;光化学法造模成功率高,适用于慢性脑缺血研究,但与人类脑中存在差异;微栓子栓塞法易操作,但栓子制作复杂,且缺乏梗死位置、大小的一致性;去除大鼠脑左侧皮层血管法模型重复性好,手术操作相对简单,适用于做长期皮质及皮质下结构的病例观察,但手术创伤性大,可能损伤脑脊液,导致脑出血<sup>[17]</sup>。

**2.2 脑出血模型** SAH 是临床最常见的出血性脑血管病之一。模型制作的基本思路是向蛛网膜下腔注血,诱发持续性的 CVS。通常采用以下 3 种方法<sup>[6]</sup>:(1)刺破颅内动脉使血液积聚于周围;(2)抽取其他部位自体血注入脑池、脑室或蛛网膜下腔,使其积聚于实验动脉周围;(3)开颅暴露实验动脉,并抽取其他部位自体血注于周围。这些方法各有优缺点,其中,临床上最常用的为改良枕大池二次注血法,制作方法大体为抽取耳中央动脉血注入枕大池,48 h 后重复操作,采用氯胺酮 30 mg/kg 进行肌肉麻醉<sup>[10]</sup>。另外,根据注血部位的不同也可分为枕大池注血法和视交叉池注血法,以及基底池注血法和侧脑室注血法<sup>[16]</sup>。但临床上制作症状性的 CVS 动物模型有一定难度,主要是因为大多数动物有丰富的侧支循环,注入的血不易形成血凝块。因此寻找一种理想的 CVS 动物模型成为广大医学科研工作者继续研究的方向<sup>[16]</sup>。

**2.3 颅内动脉瘤模型** 主要采用静脉移植法。具体方法是:暴露颈外静脉,切取片段,然后暴露双侧颈总动脉,在一侧颈总动脉起始处近端结扎,远端与对侧颈总动脉行端侧吻合,在两侧颈总动脉之间建分叉,在分叉处用静脉片段缝制动脉瘤模型。该方法所需时间短,成功率高,能随意控制动脉瘤模型的大小和瘤颈宽度,适用于血流动力学和血管内治疗等方面的研究。不足之处则在于动脉瘤模型缝合处有疤痕形成,易诱发血栓<sup>[3]</sup>。除此之外还有动脉局部结构破坏法、酶破坏血管壁法、病因诱导法和血管内介入法等<sup>[3,8]</sup>。

## 3 脑血管动物模型在介入放射学的应用

**3.1 利用动物模型研究脑血管病发病机制** Anne 等<sup>[18]</sup>利用兔子模型监测血管内介入过程中的肝素化情况,以此观察不同剂量的肝素的抗凝作用。兔子与人类具有类似的凝固系统,该实验得出结论:兔子有更高的部分凝血活酶时间基线,因此达到相同的抗凝作用,兔子需要的肝素剂量更少。在介入手术过程中血管内的闭塞是很重要的一部分,然而目前可得的制造血管闭塞的方法都有局限性,Maximilian 等<sup>[19]</sup>利用 5 例雌性猪模型用一种新的血管内闭塞系统(Endovascular occlusion system, EOS)制作出经导管的血管闭塞。研究结果证实:使用该 EOS 装置可以在外周动脉系统只制作出安全和有效的血管闭塞。由于其长期的安全性和有效性,它有望取代目前制造血管闭塞的装置。冯雷等<sup>[1]</sup>将兔自体动脉血栓在 DSA 指导下经微导管注入颈内动脉,建立兔大脑中动脉栓塞模型,采用 DSA 观察脑血管闭塞情况, MRI 观察脑梗死情况,研究结果显示,介入技术制作大脑中动脉闭塞模型更接近于人类缺血性脑卒中的病理过程,尤其适合选择性动脉内溶栓治疗的研究。该模型稳定,重复性好,可进一步推广应用于脑梗死的影像学诊断等

研究。

**3.2 利用动物模型评价 DSA 新技术** 颅内血肿是神经放射学介入手术过程中的一个常见的并发症,Arakawa 等<sup>[20]</sup>制作出猪的颅内血肿模型用 C 臂锥形束 CT(C-arm cone-beam computed tomography, CBCT)对其进行扫描,以此探究 CBCT 对颅内血肿的一个监测情况。得出结论 CBCT 的成像质量足以监测到实验过程中发生的小的颅内血肿,因此可以应用于神经放射学手术过程中并发颅内血肿的监测。颅内支架的并发症如支架内再狭窄等很常见,因此寻找一种微小的非侵入性的术后检查方法是很有必要的,Struffert 等<sup>[21]</sup>利用新西兰大白兔人工把支架植入颈动脉,其中一半再制作出残余狭窄的模型,分别用平板探测器 CT(flat detector-CT, FD-CT)和多排探测器 CT(multi detector computed tomography, MDCT)对其进行血管造影之后扫描,得到的结果与 DSA 金标准进行比较:与金标准相比,FD-CT 的评估结果更精确,而 MDCT 在小支架的显影上明显受限,不可能对狭窄进行一个精确的评估,用 FD-CT 来进行血管造影可以更好地非侵入性地显示出支架和狭窄的情况,有望取代 DSA 成为患者支架术后的治疗方式。Royalty 等<sup>[22]</sup>利用犬制作出脑缺血模型,分别用 CT 灌注和 CBCT 加静脉注入对比剂来进行扫描,分析比较两者扫描结果,以此来评估 CBCT 对于测量脑灌注参数的可行性,实验结果显示,CBCT 对于脑血流量(cerebral blood flow, CBF)和脑血容量(cerebral blood volume, CBV)的定量评估结果与灌注 CT 得到的结果之间有强烈的关联性,CBCT 对于 CBF 和 CBV 的测量结果与灌注 CT 相比均偏高。因此可以得出结论:CBCT 加上用静脉注入对比剂对于测量 CBV 和 CBF 是可行的,C 臂系统的设计、探测器的敏感度及软件重建算法的进步都有望提高 CBCT 测量结果的精确性。

**3.3 利用动物模型评估脑血管介入治疗技术** 邓时贵等<sup>[23]</sup>采用兔子模型研究模拟血管介入栓塞技术建立中大型实验动物脑缺血模型,该模型栓子明胶微球大小均匀稳定;实验中所用的栓塞剂量为 mg 级,用量极少就可以使动物出现明显的脑缺血症状,相比其他方法更有优势。李成利等<sup>[24]</sup>应用介入法制作兔 VX2 脑瘤模型,之后行 MRI 检查,研究结果显示肿瘤的 MRI 表现和病理学改变相一致,能够满足介入治疗的需要,介入法制作的兔脑瘤模型成瘤稳定,适合 MRI 观察和介入治疗研究。江峰等<sup>[25]</sup>采用损伤后可吸收线捆扎法建立犬颈动脉狭窄模型,之后分别行球囊扩张和支架置入,复查后观察到两组都出现明显的颈动脉狭窄,研究结果显示:机械损伤加可吸收线捆扎法可以建立影像学稳定并适合球囊扩张和支架置入治疗犬颈动脉狭窄模型,支架置入治疗有明显优势。

## 4 结 语

综上所述,脑血管动物模型作为医学研究的载体,在介入放射学相关领域的应用具有不可替代的作用。目前脑血管病的发病率和病死率逐年增加,如何有效的控制与防止乃是当今临床医学研究的热点问题。随着脑血管动物模型制作水平的提高,以及 DSA 技术和介入诊疗技术的发展,给基于动物模型的介入放射学研究带来新的机遇,介入放射学将会成为临床上脑血管病的重要诊疗手段。

## 参考文献:

[1] 冯雷,潘力,冯光,等.介入技术制作兔大脑中动脉闭塞模型的研究[J].重庆医学,2011,40(6):671-673.

- [2] 林竹贞,皮荣标. 啮齿类脑缺血动物模型的研究进展[J]. 中国神经精神病学杂志,2007,33(9):574-576.
- [3] 姬斌,姜晓丹,段传志,等. 颅内动脉瘤动物模型的制作[J]. 中华神经医学杂志,2009,8(8):862-864.
- [4] 刘彦超,张圻,段传志,等. 颅内动脉瘤模型的研究进展[J]. 中国神经精神病学杂志,2013,39(3):182-184.
- [5] Westermaier T, Jauss A, Roosen K. Time-course of cerebral perfusion and tissue oxygenation in the first 6h after experimental subarachnoid hemorrhage in rats[J]. J Cerebral Blood Flow,2009,29(8):771-779.
- [6] 贾莉,孙保亮,张磊,等. 蛛网膜下腔出血性脑血管痉挛动物模型的制作[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2009,13(41):8147-8150.
- [7] 吉玲. 猪脑缺血模型的研究进展[J]. 实用医院临床杂志,2013,10(2):154-156.
- [8] 季智勇,史怀璋,徐善才,等. 颅内动脉瘤动物模型建立的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志,2008,5(6):286-288.
- [9] 李国晖,杨燕,何敬,等. 血栓栓塞颈内动脉兔脑缺血模型的建立与评价[J]. 广东医学,2013,34(9):1341-1343.
- [10] 刘小芬,李王安,钟旭光,等. 脑血管痉挛动物模型的制作[J]. 实验动物科学,2007,24(4):73-76.
- [11] 刘洪涛,森李,田耕任,等. 血管痉挛动脉瘤动物模型的建立[J]. 中国实验诊断学杂志,2013,17(4):654-656.
- [12] Marbachera S, Andereggenc L, Neuschmeltinga V, et al. A new rabbit model for the study of early brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosci Methods, 2012,208(2):138-145.
- [13] Culp WC, Woods SD, Brown AT, et al. Three variations in rabbit angiographic stroke models [J]. J Neurosci Methods,2013,212(2):322-328.
- [14] 刘圣,施海彬,胡卫星,等. 毕格犬和杂种犬脑血管及脑组织的对照研究[J]. 介入放射学杂志,2011,20(9):717-722.
- [15] 孙辉利,余茜. 脑出血动物模型研究进展[J]. 局解手术学杂志,2013,22(1):82-86.
- [16] 贾莉,张磊,孙保亮,等. 脑血管痉挛活体动物模型的研究进展[J]. 中国卒中杂志,2009,4(6):519-523.
- [17] 陈茉弦,敖丽娟,李琦,等. 脑卒中动物模型的建立与比较[J]. 中国康复医学杂志,2011,26(8):779-782.
- [18] Anne J, Anna K. Monitoring of the heparinization in the rabbit animal model during endovascular interventions [J]. Neuroradiology,2013,55(8):883-888.
- [19] Maximilian Y, Emmerta B, Venbruxc A, et al. The endovascular occlusion system for safe and immediate peripheral vessel occlusion during vascular interventions[J]. Int Card Vasc Thoracic Surg,2013,30(9):882-885.
- [20] Arakawa H, Marks MP, Do HM, et al. Experimental study of intracranial hematoma detection with flat panel detector c-arm CT[J]. AJNR Am J Neuroradiol,2008,29(8):766-772.
- [21] Struffert T, Adamek E, Schwarz M, et al. Flat-detector computed tomography in the assessment of intracranial stents: comparison with multi detector CT and conventional angiography in a new animal model[J]. Eur Radiol,2011,21(20):1779-1787.
- [22] Royalty K, Manhart M, Pulfer K. C-Arm CT measurement of cerebral blood volume and cerebral blood flow using a novel high-speed acquisition and a single intravenous contrast injection [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2013,34(22):2131-2138.
- [23] 邓时贵,刘波,李伟英,等. 模拟血管介入栓塞技术建立中大型实验动物脑缺血模型[J]. 中国中医急症,2008,17(6):823-835.
- [24] 李成利,臣张传,明柳,等. 磁共振介入技术引导兔 VX2 脑瘤模型建立[J]. 医学影像学杂志,2009,19(7):917-919.
- [25] 江峰,华续明,杨敏,等. 制作适用于支架置入和球囊扩张治疗的犬颈动脉狭窄模型[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2008,12(30):5811-5814.

(收稿日期:2014-09-20 修回日期:2014-10-27)

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.04.039

## Survivin 与 VEGF 在类风湿关节炎发病机制中的研究进展\*

马莎综述,林俊,晋松,李芹,张虹审校  
(云南省第一人民医院风湿免疫科,昆明 650032)

**关键词:** 关节炎, 类风湿; 血管内皮生长因子; 存活素

**中图分类号:** R-1

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2015)04-0541-03

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的全身性自身免疫性疾病,以滑膜的异常增生和血管翳形成并侵入关节软骨造成骨和关节软骨破坏为特征<sup>[1]</sup>。关于 RA 发病机制的探究一直处在不断的发展中,近年来对 RA 患者的滑膜组

织异常增生做相应分析,表明 RA 滑膜细胞具有凋亡不足的特点<sup>[2]</sup>,滑膜细胞异常凋亡及病理性血管新生可能在 RA 的发生和发展过程中起着关键的作用<sup>[3]</sup>。Survivin 作为迄今发现的最强的凋亡抑制因子,通过抑制滑膜细胞凋亡和促进血管新生

\* 基金项目:云南省科技厅昆明医科大学联合专项基金(2011FB215)。 作者简介:马莎(1982-),硕士,主要从事自身免疫性疾病的临床与基础研究。