

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.032

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220330.1648.006.html>(2022-03-31)

## 动脉粥样硬化实验动物模型及方法的研究进展\*

杨定法<sup>1</sup>,赵庆宇婧<sup>2</sup>综述,颜红娇<sup>1</sup>,赵声兰<sup>1△</sup>审校

(1. 云南中医药大学,昆明 650500;2. 昆明海关技术中心 650100)

**[摘要]** 动脉粥样硬化(AS)是常见的心血管疾病。建立一种与人类病变相似的动物模型是研究防治 AS 的药物和了解 AS 的复杂性及机制的主要工具。一般来说,AS 动物模型通过高脂饮食引起的血脂代谢异常、斑块形成,再引入诱发血管钙化、诱导免疫炎症、机械损伤动脉或改造相关基因等手段来构建。常选用的动物有大鼠、小鼠、豚鼠、家兔和小型猪。不同的 AS 动物模型在建模方法、动物模型和周期方面各有特点。本文阐述和比较了 AS 研究中常用动物模型及其特点,为 AS 的研究提供参考。

**[关键词]** 动脉粥样硬化;造模方法;实验动物;综述

**[中图分类号]** R543.5

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2022)16-2860-06

## Study advances in experimental animal models and methods of atherosclerosis\*

YANG Dingfa<sup>1</sup>, ZHAO Qingyujing<sup>2</sup>, YAN Hongjiao<sup>1</sup>, ZHAO Shenglan<sup>1△</sup>

(1. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650500, China;

2. Technic Center of Kunming Custom, Kunming, Yunnan 650100, China)

**[Abstract]** Atherosclerosis (AS) is a common cardiovascular disease. The establishment of an animal model similar to human pathological changes is the major tool for studying the prevention and treatment of AS and understanding the complexity and mechanisms of AS. In general, the AS animal models are based on the abnormal lipid metabolism and plaque formation induced by high-fat diet, and is constructed by means of inducing vascular calcification, immune inflammation, mechanical injury of arteries or modification of related genes. Rats, mice, Guinea pigs, rabbits and miniature pigs are often used. Different animal models of AS have their characteristics in the aspects of modeling method, animal model and cycle. This paper elaborates and compares the animal models commonly used in the AS study and their characteristics in order to provide references for the AS research.

**[Key words]** atherosclerosis; modeling method; experimental animal; review

动脉粥样硬化(AS)是一种慢性血管疾病,是许多心血管病的基础,例如冠心病、动脉疾病、急性心肌梗死等。2020 年中国心血管健康与疾病报告推算中国约 3.30 亿人患心血管病,其患病率一直持续升高,其病死率位列各疾病之首<sup>[1]</sup>。AS 致病因素包括遗传、年龄、饮食习惯、高血糖、高血脂和高血压等。2016 年中国大约有 240 万人死于 AS,占心血管疾病死亡人数的 61%, 占有死亡人数的 25%<sup>[2]</sup>。2020 年在全球 30~79 岁人群中,约有 19.4 亿人患有不同发展时期的 AS 病症,AS 已严重影响着人类的健康<sup>[3]</sup>。

AS 病变由轻到重有 6 型:I 型是最初的病变,动脉内膜适应性增厚,大量脂蛋白诱导内膜巨噬细胞增多并形成充满脂滴的巨噬泡沫细胞<sup>[4-5]</sup>。II 型病变主要包括脂肪条纹,肉眼可见动脉内膜表面的黄色条

纹、斑块或斑点。III 型病变也称为中间病变、过渡性病变和 AS 前病变,在动脉内膜适应性增厚的平滑肌细胞层之间形成脂质池。IV 型病变细胞外脂质积聚形成脂核(脂质核心),脂质核心引起了严重的内膜紊乱,使动脉壁增厚,内膜平滑肌细胞和深层内膜的细胞间基质排列分散等。V 型病变有明显的新纤维结缔组织形成,中膜平滑肌细胞排列紊乱、数量减少,动脉出现不同程度的狭窄。VI 型病变是复杂病变,在 IV 型和 V 型病变的基础上出现病变斑块表面的破裂、血肿或出血及血栓沉积等。

目前,构建 AS 实验动物模型主要通过高胆固醇、高脂肪饮食诱导形成,但与人体病变相比,并不完全一致。在大多数 AS 实验动物模型中,动物并不总是按照预想,发展形成斑块破裂、心肌梗死和猝死等并

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760735);云南省重大科技专项(202002AA1000055,202102AE090031-3);云南省科技厅-云南中医药大学联合专项重点项目(2019FF002-006)。 作者简介:杨定法(1996-),在读硕士研究生,主要从事中药资源开发与利用研究。 △ 通信作者,E-mail:13330431529@163.com。

发症<sup>[6-7]</sup>。理想的 AS 模型应与人体病变相似,且能应用于相关医药研究中。所以构建一种与人类发病机制、临床表现相似或接近的动物模型是探究 AS 发病机制和研发有效治疗药物的关键。

### 1 动物

用作 AS 模型的动物须易于获得,能以合理的成本维护,容易处理并具有明确的遗传特征<sup>[8]</sup>。此外,动物最好在食用与人类相似的饮食后能自发发生病变。目前,常用于建立 AS 模型的动物包括大鼠、小鼠、豚鼠、小型猪和家兔等,各有其优缺点,见表 1。

表 1 几种常用 AS 模型动物的比较

动物	优点	缺点
大鼠	成本较低、饲养方便、生存能力强、生活习性与人类相近	无胆囊,单纯高脂饲料不易造模,造模周期长;与人类脂质代谢存在差异
C57BL/6J 小鼠	成本较低、饲料和药品用量少、易于饲养、采样方便	不表达胆固醇酯转移蛋白,不易形成 AS 病变;可获取的样本有限
ApoE <sup>-/-</sup> 、LDLr <sup>-/-</sup> 小鼠	正常饮食即可发生血管病变,高脂饮食能促使产生严重的病变	不表达胆固醇酯转移蛋白;病变位置与人类存在差异;不能自发形成斑块破裂、心肌梗死等复杂病变
豚鼠	对高胆固醇饮食敏感、摄入量可与人类胆固醇摄入量相当;造模周期短	不能形成晚期病变;研究报道较少,需进一步研究其特性及 AS 形成机制
家兔	对外源胆固醇吸收率高;脂蛋白谱与人类相似、血浆富含胆固醇酯转移蛋白	脂质代谢与人类不同;肝脏脂肪酶缺失;长期高脂高胆固醇饮食会造成肝损伤
小型猪	复制 AS 效果良好;其病变分布和药理特征均与人类近似	饲养环境要求及成本相对较高

### 1.2 小鼠

C57BL/6J 纯系小鼠能用来构建 AS 模型,含 15%脂肪、1.25%胆固醇、0.5%胆酸的高脂饮食喂养 14 周会形成高胆固醇血症和散在的脂肪斑块等 AS 病变,但病变较小,没有进展到纤维斑块<sup>[10]</sup>。随着胚胎操作技术与 DNA 同源重组技术的成熟与应用,出现了基因改造小鼠。现在普遍认为基因改造小鼠是检测 AS 特定基因靶点缺失或过度表达最重要的动物模型,它对研究 AS 分子机制和有潜在价值的途径非常重要。目前常用的基因改造小鼠有 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠和 LDLr<sup>-/-</sup> 小鼠。研究发现普通饲料喂养 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠可形成 AS 斑块,LDLr<sup>-/-</sup> 小鼠只会出现小病变<sup>[11]</sup>;高脂饮食诱导,ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠比 LDLr<sup>-/-</sup> 小鼠病变的速度更快,所以 ApoE<sup>-/-</sup> 模型更广泛用于实验性 AS 研究<sup>[12]</sup>。

### 1.3 豚鼠

豚鼠与人类有许多相似之处,包括拥有多种代谢脂蛋白的酶,脂蛋白代谢与人类类似;显示出与人类相似的肝胆固醇合成和分解代谢速率;豚鼠和人类在从血浆中清除 LDL 的机制上具有相似之处等。豚鼠对高胆固醇饮食十分敏感,通常豚鼠摄入高胆固醇饲料一段时间后即可形成早期 AS 斑块。

### 1.4 家兔

### 1.1 大鼠

大鼠长期给予胆酸钠、丙基硫氧嘧啶以及高脂肪、高胆固醇的饮食能发展成 AS 病变,但同时伴有体重明显减轻和病死率高。建立动物模型通常选择 6~8 周龄雄性 Wistar 或 SD 大鼠。ZHAO 等<sup>[9]</sup>选用 SD 大鼠,给予高脂饮食(总胆固醇 3.0%,基础饲料 81.3%,猪油 10.0%,蔗糖 5.0%,丙基硫氧嘧啶 0.2%,胆酸钠 0.5%)喂养 9 周,结合维生素 D3 建立 AS 大鼠模型。

家兔是 AS 研究使用较多的动物之一。它的脂蛋白谱与人类相似,表达胆固醇酯转移蛋白,且吸收外源性胆固醇能力强,容易形成 AS 病变<sup>[13]</sup>。构建 AS 模型兔通常选取 3~4 月龄的新西兰大耳白兔或日本大耳白兔,单独喂食高胆固醇饮食或联合动脉球囊损伤等方法,诱导主动脉发生粥样硬化病变<sup>[8]</sup>。值得注意的是,新西兰大耳白兔长期高胆固醇喂养易导致高胆固醇血症,大量炎症和肝毒性发展,导致脂肪肝和黄疸等。IZIDORO 等<sup>[14]</sup>采用高胆固醇饮食(0.2%)加腹主动脉球囊内皮剥脱术诱导新西兰白兔,建立实验性 AS 模型。

### 1.5 小型猪

小型猪是构建 AS 动物模型较为理想的动物。从生理、生化及解剖学等角度看,小型猪和人类都很像,其大动脉的解剖结构 90%与人相同,低密度脂蛋白结构和载脂蛋白等与人类相似。由于上述相似性,小型猪 AS 模型可作为架桥工具,将从大鼠、小鼠等其他小动物模型研究中获得的知识转化为人类 AS 药物的开发<sup>[15]</sup>。ZHAO 等<sup>[16]</sup>通过给予近交系五指山小型猪高胆固醇高脂饮食,检测发现 6 个月腹主动脉和髂动脉出现斑块病变,8 个月冠状动脉出现斑块病变,12 个月所有的主要动脉都发现 AS 病变,最严重的部位出现了脂核、胆固醇沉淀和钙沉积。

利用 CNKI 数据库,以 AS 模型为主题检索 2010—2020 年的相关文献,然后再分别以大鼠、小鼠、豚鼠、兔、小型猪为主题在结果中检索。使用大鼠和小鼠建立 AS 模型的相关文献较多,且越来越多的研究者选择 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠;使用小型猪和豚鼠的相对较少。

## 2 高脂饲料诱导

AS 的表征之一是血脂质积聚,是动物长期食用高胆固醇、高脂饮食的结果。高脂饲料配方依据模型动物、造模方法、实验目的和条件的差异而定,通常是普通饲料加适量的胆固醇、猪油、白糖、蛋黄粉等组成。猪油可使饲料更好成形,白糖可以改善高脂饲料的口感,增加动物的食欲。值得注意的是大鼠和 C57BL/6J 纯系小鼠具有抗 AS 的特性,在选取它们建立模型时,高脂饲料中需添加丙基硫氧嘧啶和胆酸钠<sup>[17]</sup>。丙基硫氧嘧啶能抑制甲状腺功能、降低胆固醇代谢;胆酸钠可提高肠道对脂肪和胆固醇的吸收<sup>[18]</sup>。

高脂饲料诱导操作简便、成本低,且符合人类饮

食的特点,但建模周期长,模型不易成功,较难发展为晚期 AS 病变。以高脂喂养作为基础,再联合腹腔维生素 D3、免疫炎症诱导、机械损伤和基因改造等方法,可较好建立 AS 晚期动物模型。但高脂饲料不同配方对血脂 TG、TC 和 LDL-C 等指标的影响有一定差异(表 2)。

## 3 高脂饲料结合维生素 D3 诱导

此方法主要用于构建 AS 大鼠模型。维生素 D3 是钙离子诱导剂,可诱发血管钙化,升高血液中血钙水平,损坏动脉壁,加快 AS 病变。大鼠无胆囊,脂质吸收率低,仅靠高脂饲料很难形成 AS 病变,高脂饲料诱导的同时给予维生素 D3,能有效提高模型成功率。LIAN 等<sup>[25]</sup>高脂饮食诱导的同时单次腹腔注射维生素 D3,12 周后大鼠形成了明显 AS 病变。但该方法维生素 D3 的给药剂量需严格控制,剂量过低或过高都影响模型的建立。目前不同研究者维生素 D3 给药剂量和频率有一定差异(表 3)。

表 2 几种高脂饲料配方及喂食相应饲料后不同动物模型血脂指标变化率

动物	基础饲料 (%)	胆固醇 (%)	猪油 (%)	胆酸钠 (%)	丙基硫氧嘧啶 (%)	其他 (%)	时间 (周)	血脂升高率 (%)		
								TC	TG	LDL-C
大鼠 <sup>[19]</sup>	78.3	1.0	10	0.5	0.2	白糖 5, 蛋黄粉 5	12	20	25	66
大鼠 <sup>[20]</sup>	80.8	3.5	10	0.5	0.2	白糖 5	4	413	179	493
ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠 <sup>[21]</sup>	78.5	0.5	—	—	—	脂肪 21	12	25	8	250
ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠 <sup>[22]</sup>	68.0	1.0	10	—	—	脂肪 21	12	140	104	1 172
家兔 <sup>[23]</sup>	89.0	1.0	10	—	—	—	12	1 486	284	3 082
家兔 <sup>[24]</sup>	89.3	0.5	5	—	—	蛋黄粉 5, 猪胆盐 0.2	12	2 727	440	3 400

—:表示未添加。

表 3 维生素 D3 的几种给药剂量和给药方式

动物	给药剂量及给药方式
大鼠 <sup>[9]</sup>	造模第 1 天腹腔注射给予 60 万 IU/kg 的维生素 D3,并在第 4、6 周时补 10 万 IU/kg
大鼠 <sup>[25]</sup>	造模第 1 周一次性腹腔注射 60 万 IU/kg 维生素 D3
大鼠 <sup>[26]</sup>	造模前腹腔注射 60 万 IU/kg 维生素 D3,造模后第 3、6、9 周各补充 10 万 IU/kg
大鼠 <sup>[27]</sup>	造模第 1 天腹腔注射 60 万 IU/kg 维生素 D3;第 2 周再次注射 60 万 IU/kg
大鼠 <sup>[28]</sup>	每日腹腔注射维生素 D3 1 次,连续 3 d,总剂量 70 IU/kg
大鼠 <sup>[29]</sup>	造模第 3、5、7 天按照 70 万 IU/kg 的剂量腹腔注射维生素 D3 注射液

## 4 免疫炎症诱导

AS 是一种慢性炎症性的血管病变。炎症反应贯穿了 AS 的所有阶段:从内膜中的脂质蓄积到斑块形成和最终破裂。细胞炎症因子的表达增加,炎症细胞的形成等都促进了 AS 的发生与发展。炎症诱导方法通过给予牛血清白蛋白、肺炎衣原体和幽门螺杆菌等形成免疫刺激,诱发免疫炎症反应。

### 4.1 病原体诱导法

病原体感染与 AS 病变密切相关。用于 AS 模型研究的病原体有幽门螺杆菌和肺炎衣原体等。幽门

螺杆菌感染能让巨噬细胞、中性粒细胞、T 细胞和 B 细胞等聚集,提高 C-反应蛋白、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  等的水平,诱导动脉发生局部炎症反应,内皮细胞钙离子浓度升高,加速 AS 发展。肺炎衣原体会与血管细胞相互作用产生氧化应激,进一步促进泡沫细胞的形成,并通过刺激血小板活化和 VSMC 增殖、迁移等促进 AS 病变的形成。陶珍等<sup>[30]</sup>采用雄性新西兰兔在喂食高脂饲料(1%胆固醇、15%鲜蛋黄、5%猪油、79%基础饲料)的基础上,经耳缘静脉注射幽门螺旋杆菌,成功建立兔 AS 模型。

## 4.2 牛血清白蛋白法

唐曦等<sup>[31]</sup>比较两种方式(仅给予高脂饲料:88.5%普通饲料、7.5%蛋黄粉、6%胆固醇、4%猪油;给予相同高脂饲料的同时,每周肌内注射250 mg/kg胎牛血清白蛋白)构建新西兰大白兔AS模型,发现高脂饲料复合免疫损伤家兔血脂水平更高,粥样斑块病变更严重。刘剑刚等<sup>[32]</sup>用日本大耳白兔喂食高脂饲料,同时给予250 mg/kg牛血清白蛋白,15 d后再次给予250 mg/kg牛血清白蛋白,72 d后可以观察到兔主动脉有斑块形成,血脂水平显著增高。

## 5 机械损伤诱导

脂质沉积与内皮损伤是AS病变的两大基本因素。当内皮细胞损伤时,动脉内膜的完整性、通透性发生改变,脂质积聚在受损内膜处,形成泡沫细胞并不断积累构成脂肪斑块,进而形成AS斑块。内皮损伤包括直接损伤和间接损伤。

### 5.1 球囊损伤法

该方法是通过球囊的膨胀和拖拉直接造成动脉内皮损伤和脱落。YANG等<sup>[33]</sup>采用反复球囊损伤腹主动脉,结合高脂饲料的方法成功建立兔主动脉粥样硬化斑块模型。张莉等<sup>[34]</sup>采用球囊损伤术加高脂饲料(1%胆固醇、15%猪油、15%花生油、20%蛋黄粉、1%食盐、48%普通饲料)连续饲喂小型猪12周后,颈总动脉血管内膜增厚,内膜及中膜均有泡沫细胞,动脉壁上有不同程度的钙化斑块形成等。

### 5.2 动脉钳夹术

该方法是物理阻断动脉的正常供血,间接造成颈动脉内膜损伤,促进AS斑块的形成。王庆林等<sup>[35]</sup>给予大鼠高脂饮食(10%蛋黄、8%猪油、0.2%丙基硫氧嘧啶、0.5%胆盐、4.8%食盐),并进行颈动脉钳夹操作,6周后观察到AS病变。李土明等<sup>[36]</sup>给予Wistar大鼠高脂饮食和腹腔注射维生素D3的同时进行颈总动脉钳夹手术,构建了颈总动脉粥样硬化大鼠模型。

## 6 基因改造动物模型

转基因动物是指把外源基因稳定整合在动物染色体基因组内,并且能遗传给后代的一类动物。大量研究表明,ApoE敲除鼠和LDL受体基因敲除鼠动脉可发生明显的AS病变,且具有人类粥样斑块的典型特征,是研究AS最重要、最常用、最经典的转基因动物模型。近年超过95%的AS研究都是基于载脂蛋白E缺乏或低密度脂蛋白受体缺乏的动物<sup>[37]</sup>。

### 6.1 ApoE基因敲除小鼠模型

ApoE是一种糖蛋白,主要在肝脏和大脑中合成,是除低密度脂蛋白外所有脂蛋白颗粒的结构成分。它在脂蛋白代谢中发挥重要作用,还能抑制脂蛋白氧化,减少OxLDL等形成,减少泡沫细胞的形成<sup>[38]</sup>。1992年PIEDRAHITA等通过胚胎干细胞同源重组技术成功地复制出ApoE基因敲除小鼠,以基因为靶点的小鼠模型改变了AS研究的面貌,形成了新的AS理论<sup>[39]</sup>。ApoE<sup>-/-</sup>小鼠清除血浆脂蛋白的能力

严重受损,在正常饮食下,乳糜粒残留物、极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白胆固醇含量明显升高,血浆总胆固醇浓度达3~5 mg/mL。此外,缺乏ApoE会增加对饮食脂肪和胆固醇的敏感性,喂食高胆固醇、高脂肪饮食后,血浆胆固醇水平会进一步升高,加速AS病变的进程<sup>[40]</sup>。

### 6.2 LDL-R基因敲除小鼠模型

LDL受体是一种膜受体,通过介导富含胆固醇的LDL的胞吞作用来维持血浆LDL水平,还参与相关脂蛋白内化和代谢。1993年ISHIBASHI等以基因打靶技术成功培养LDL-R基因敲除小鼠,其血浆中脂蛋白增多,胆固醇水平升高,易形成AS病变。该模型的特点有:首先,血浆胆固醇主要由LDL颗粒携带,脂质分布和人类更相似。其次,由于缺乏功能性LDL受体,LDLr<sup>-/-</sup>小鼠模型能观察到在人类家族性高胆固醇血症中出现的特征。最后,与ApoE缺乏症相比,LDL受体的缺乏对炎症没有影响。因此,该小鼠模型中的AS斑块形成主要是基于血浆脂质水平升高,而与炎症和LDL受体相关的其他功能无关。

### 6.3 其他转基因动物模型

ApoE/LDL受体双敲除小鼠是一种可自发形成AS病变的动物模型,在规律饮食的情况下,病变情况比ApoE<sup>-/-</sup>小鼠或LDLr<sup>-/-</sup>小鼠都更严重。ApoE3-leiden小鼠能表达可检测的内源性ApoE水平,这为研究升高的血脂水平而不干扰炎症过程提供了可能性<sup>[41]</sup>,当喂食高胆固醇、高脂肪饮食时,血浆总胆固醇和甘油三酯水平大幅升高,形成晚期AS病变。ApoE<sup>-/-</sup>兔在正常饮食中表现出轻度高脂血症,对胆固醇饮食诱导的AS高度敏感<sup>[42]</sup>。此外,国内外研究者还建立了PCSK9-AAV小鼠、ApoE<sup>-/-</sup>小型猪、ApoE<sup>-/-</sup>大鼠、LDLr<sup>-/-</sup>大鼠、LDLr<sup>-/-</sup>兔等多种AS转基因动物模型。

简而言之,人们做出了许多研究来建立尽可能类似于人的AS动物模型,然而当前的每种动物模型都有其优点和局限性,人们通常只能根据实验需求和条件选择合适的模型。建立自发性(即没有机械干预)斑块破裂、尽可能具有类似于人的AS病变进程,最终能发展形成卒中、猝死或心肌梗死等的动物模型仍需进一步研究。

## 参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2020概要[J]. 中国循环杂志, 2021,36(6):521-545.
- [2] DONG Z, JING L, MIAO W, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. Nat Rev Cardiol, 2019,16(4):203-212.
- [3] SONG P, FANG Z, WANG H, et al. Global and

- regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study [J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(5): e721-e729.
- [4] STARY H C, CHANDLER A B, GLAGOV S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association [J]. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14(5): 840-856.
- [5] STARY H C, CHANDLER A B, DINSMORE R E, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15(9): 1512-1531.
- [6] KAPOURCHALI F R, SURENDIRAN G, CHEN L, et al. Animal models of atherosclerosis [J]. *World J Clin Cases*, 2014, 2(5): 126-132.
- [7] POZNYAK A V, SILAEVA Y Y, OREKHOV A, et al. Animal models of human atherosclerosis: current progress [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(6): e9557.
- [8] FAN J, CHEN Y, YAN H, et al. Principles and applications of rabbit models for atherosclerosis research [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(3): 213-220.
- [9] ZHAO X, ZHU J, WANG L, et al. U. diffracta extract mitigates high fat diet and VD3-induced atherosclerosis and biochemical changes in the serum liver and aorta of rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109446.
- [10] LEE Y T, LIN H Y, CHAN Y W, et al. Mouse models of atherosclerosis: a historical perspective and recent advances [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 12.
- [11] GETZ G S, REARDON C A. Do the apoe<sup>-/-</sup> and ldlr<sup>-/-</sup> mice yield the same insight on atherogenesis? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1734-1741.
- [12] DAUGHERTY A, TALL A R, DAEMEN M, et al. Recommendation on design, execution, and reporting of animal atherosclerosis studies: a scientific statement from the American heart association [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(9): e131-e157.
- [13] FAN J, KITAJIMA S, WATANABE T, et al. Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 146: 104-119.
- [14] IZIDORO M A, CECCONI A, PANADERO M I, et al. Plasma metabolic signature of atherosclerosis progression and colchicine treatment in rabbits [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7072.
- [15] SHIM J, AL-MASHHADI R H, SØRENSEN C B, et al. Large animal models of atherosclerosis—new tools for persistent problems in cardiovascular medicine [J]. *J Pathol*, 2016, 238(2): 257-266.
- [16] ZHAO Y, XIANG L, LIU Y, et al. Atherosclerosis induced by a High-Cholesterol and High-Fat Diet in the inbred strain of the wuzhishan miniature pig [J]. *Anim Biotechnol*, 2018, 29(2): 110-118.
- [17] PRIYADHARSINI R P. Animal models to evaluate anti-atherosclerotic drugs [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015, 29(4): 329-340.
- [18] 王淑琪, 李慧, 杨晓强, 等. 建立大鼠动脉粥样硬化模型的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(12): 45-48, 68.
- [19] JIANG Y, DAI M, NIE W J, et al. Effects of the ethanol extract of black mulberry (*Morus nigra* L.) fruit on experimental atherosclerosis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 200: 228-235.
- [20] WANG T, XIE Y Q, MIAO G X, et al. Urotensin receptor antagonist urantide improves atherosclerosis-related kidney injury by inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathway in rats [J]. *Life Sci*, 2020, 247: 117421.
- [21] LI S S, CAO H, SHEN D Z, et al. Effect of quercetin on atherosclerosis based on expressions of ABCA1, LXR- $\alpha$  and PCSK9 in ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(2): 114-121.
- [22] 王莹, 宋囡, 冷雪, 等. 四君子汤对高脂诱导 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠致动脉粥样硬化主动脉线粒体能量代谢的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(8): 174-178.
- [23] 赖莎, 蒋永和, 陈碧珊, 等. 补阳还五汤对动脉粥样硬化家兔自噬及炎症反应的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(4): 391-395.
- [24] LI Y, TANG J, GAO H, et al. Ganoderma lucidum triterpenoids and polysaccharides attenuate atherosclerotic plaque in high-fat diet rabbits [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(6): 1929-1938.