

·基础研究·

颈总动脉压诱导的小鼠移植静脉血管重构

李宇煌, 张征宇, 汪照静, 刘树迎, 陈大堤, 黄锦桃, 胡黎平, 李朝红*

(中山大学中山医学院组织学与胚胎学教研室, 广东 广州 510089)

摘 要:【目的】研究血压升高引起血管重构的机制。【方法】手术取出麻醉后的 11~12 周供体 C57BL/6J 小鼠的下腔静脉, 连接到同窝出生的受体小鼠颈总动脉, 构建“静脉桥”。继而, 收获受颈总动脉压作用不同时间(0, 2, 4, 8 周)后的移植静脉, 经石蜡包埋 HE 染色、丽春红-维多利亚蓝染色以及平滑肌特异性抗体免疫组化染色后观察其血管构筑。【结果】术后各时间点均可见移植静脉血管壁增厚及新生内膜的形成, 呈时间依赖性。与正常静脉[(11.10 ± 0.9) μm]相比, 术后 8 周血管壁[(88.97 ± 16) μm]增厚了 8 倍($P < 0.01$)。术后 2 周移植静脉新生内膜中即可见血管平滑肌细胞大量增生, 4 周最多, 8 周后数量减少, 但细胞外基质明显增多。移植静脉在动脉压作用下, 其弹性膜历经了断裂、合成和重建过程。【结论】血压升高产生的机械力可直接诱导移植的小鼠静脉粥样硬化以及弹力膜的重构。本研究可望为进一步探索高血压引起血管重构的机制及防治新策略提供有用的动物模型及实验依据。

关键词: 高血压; 血管重构; 血管平滑肌细胞; 弹力膜

中图分类号: R363

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2011)02-0175-07

Mouse Venous Bypass Graft Remodeling Induced by Carotid Blood Pressure

LI Yu-huang, ZHANG Zheng-yu, WANG Zhao-jing, LIU Shu-ying, CHEN Da-ti, HUANG Jin-tao,

HU Li-ping, LI Chao-hong*

(Department of Histology and Embryology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510089, China)

Abstract: 【Objective】To establish a venous bypass graft arteriosclerotic mouse model for exploring the mechanisms of vascular remodeling induced by blood pressure-related mechanical stress. 【Methods】The right common carotid arteries of anesthetic 11–12 week-old C57BL/6J mice were cut in the middle, and polyethylene cuffs were placed at both ends of the arteries. Then the supradiaphragmatic vena cava from isogenic littermate donor mice were harvested and grafted as interposition grafts. Morphometric assessments including H&E staining, Ponceau-Vitoria-blue staining and immunohistochemistry were performed on paraffin-embedded sections of the vein grafts harvested 2 weeks, 4 weeks, 8 weeks after surgery. 【Results】The grafted veins in response to carotid artery pressure demonstrated remarkably increased vessel wall thickness in a time-dependent manner. The neointima of the veins grafted 8 w increased about 8 folds than that of normal vein control[(88.97 ± 16) μm vs (11.10 ± 0.9) μm, $P < 0.01$]. Furthermore, significant proliferation of vascular smooth muscle cells (α -actin⁺) could be seen in the neointimal lesions increasing at 2 weeks postsurgery, reaching peak at 4 weeks and then decreasing at 8 weeks with increased extracellular matrix. In addition, the elastic membranes of the grafted veins underwent fragmentation, synthesis and reorganization from 2 weeks to 8 weeks after grafting. 【Conclusions】Increased blood pressure-initiated mechanical stress can directly induce mouse venous bypass graft arteriosclerosis and elastic membrane remodeling. The study would provide a novel animal model for exploring molecular mechanisms of vascular remodeling and prevention and treatment of hypertension.

Key words: hypertension; vascular remodeling; vascular smooth muscle cells (VSMCs); elastic laminae

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(2): 175–181]

收稿日期: 2010-10-28

基金项目: 国家自然科学基金(30570762, 30871023, 81070124); 广东省自然科学基金(8151008901000044); 高等学校博士学科点专项科研基金(20090171110049)

作者简介: 李宇煌, 博士研究生, 研究方向为心血管重塑分子机制与防治, E-mail: phoenix128@126.com; * 通作作者: 李朝红, 教授, 博士生导师, E-mail: lichaozhongzq@yahoo.com

高血压引起的血管重构(vascular remodeling)与异常增加的生物机械力有关^[1]。我们的前期研究发现,高血压时异常增高的牵张力可以非特异性激活管壁细胞的多条信号通路,引起细胞的异常增殖、迁移和功能上的改变,最终导致血管重构^[2]。目前国内外关于高血压与血管重构的研究很多,主要集中于遗传因素和环境因素如何影响血管的细胞成分与来源,细胞外基质形成、胶原分布及内皮功能障碍等^[3-4],而对于因血压异常升高引起的弹性纤维及弹力膜的断裂、重排、增生等改变关注甚少,本研究将对此作进一步的探讨。

从高血压病因学研究高血压形成的动物模型主要有遗传性(自发性高血压大鼠 SHR 及转基因高血压小鼠)、环境性(低温诱导)、药物性(盐敏感性高血压大鼠)、手术性(肾性高血压)这几类^[5]。然而,因血压升高产生的异常机械力对血管重构影响的专属模型迄今较少报道。静脉移植到动脉的模型是研究血流动力学与血管重构的模型之一,对此国内已有报道,主要在犬、兔、大鼠等种属^[6-8],但对于容易获得各种基因突变或基因敲除遗传背景的小鼠却未见报道。本研究旨在建立专用于研究高血压异常机械力的小鼠模型,即小鼠静脉移植粥样硬化模型,为后续深入高血压诱导血管重构的分子机制研究提供动物模型和实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

显微止血钳(Microhemostat Clamps)、血管夹(Mini Clip)为德国蛇牌产品(Martin, Tuttlingen, Germany),聚乙烯套管(Polyethylene Cuff)由伦敦大学国王学院徐清波教授课题组赠送(购自 Portex LTD, London, United Kingdom)。平滑肌特异性抗体(α -Smooth Muscle actin antibody)及维多利亚蓝(Victoria blue)购自 Sigma 公司。兔鼠双抗免疫组化 DAB 试剂盒(Envision™ Detection Kit, Peroxidase/DAB, Rabbit/Mouse)从基因公司(Gene Tech)购买。中山大学中山医学院科研仪器管理中心提供 Axio Vision 显微镜摄像及分析系统。

1.2 实验动物及分组

本研究的所有动物操作均遵从国家实验动物保护法及中山大学动物实验中心关于实验动物的使用指南。清洁级健康雄性 C57BL/6J 小鼠 24 只,

10~12 周龄,由中山大学动物实验中心提供。随机分成 4 组,每组 6 只,分别为正常对照组(NC)、实验手术组 2、4、8 周(E2w、E4w、E8w)。所有动物饲养于室温(24 ± 2)°C,日照每天 12 h,饮水不限,自由摄食。适应环境 1 周后进行静脉移植手术,术后的小鼠单笼喂饲。

1.3 静脉移植模型的建立

参照 Zou 及 Schepers 等^[9]报道稍作修改。具体如下(图 1):手术器械消毒后,麻醉小鼠(10 g/L 戊巴比妥钠 50 mg/kg 腹腔内注射),同时给予硫酸阿托品 1.7 mg/kg 肌注(3.4 μ L/g)以保持呼吸道顺畅。整个手术过程在体视显微镜下操作。取仰卧位,暴露颈部并固定于手术台上。做小鼠颈中部自下颌骨水平至胸骨顶端的纵行切口,剪除右侧胸骨乳突肌,尽可能长地分离右侧颈总动脉,8-0 丝线在其中点两端结扎后,从中点处剪开。断端穿过聚乙烯套管,用显微止血夹钳夹血管和套管,去掉血管断端的结扎线,将部分血管外翻套于套管上,8-0 丝线结扎固定。之后,截取供体小鼠隔上腔静脉作为移植静脉桥。方法为麻醉供鼠后取腹部正中切口,显露下腔静脉并注入 100 U/mL 肝素盐溶液 0.5 mL。3 min 后,从横膈处打开前胸廓,并向侧面剪开至胸廓内动脉,取约 1 cm 长隔上腔静脉,迅速放入 100 U/mL 肝素盐溶液中漂洗。将游离的静脉段两端分别套于套管上,8-0 丝线结扎固定后,剪去套管小柄,移除显微止血夹。动脉段及移植静脉如有明显充盈及搏动并保持 5 min 不减弱视为手术成功。含抗生素(链青双抗 100 万单位/mL)的生理盐水冲洗手术区域后用 6-0 丝线间断缝合缝皮。供体静脉从截取到复流不超过 15 min,期间动作尽量轻柔以避免手术外力损伤静脉。整个手术过程约需 1.5 h^[10-11]。

1.4 取材及病理学检查

1.4.1 取材与石蜡包埋、切片手术后各时间点(2, 4, 8 周)麻醉小鼠,仔细分离移植静脉。随后打开胸腔,于心尖部注入磷酸盐缓冲液(PBS),右心房剪开小角,冲出血液,待肝脏变白后换成预冷的 40 g/L 多聚甲醛溶液灌注固定 5 min。连同动脉两端取下移植静脉浸泡于 4 °C 多聚甲醛后固定 24 h。中间切断移植静脉作常规脱水、石蜡包埋,并以移植静脉中段开始连续切片(4 μ m),用于以下实验观察。

1.4.2 HE 染色和观察 切片常规用二甲苯脱蜡,经各级乙醇至水洗。苏木素染色 5 min,自来水稍洗,

盐酸乙醇分化数秒(镜下观察),水洗返蓝15 min。置伊红液2 min。常规脱水,透明,中性树脂封片。之后再用Axio Vision显微镜摄像及分析系统拍照分析,方法详见下段描述。

1.4.3 免疫组化检测 参照兔鼠双抗免疫组化DAB试剂盒说明书,切片常规脱蜡至水。滴加30 mL/L过氧化氢避光孵育15 min,水洗后用柠檬酸盐缓冲液(pH=6.0)浸泡并置于微波炉修复抗原,室温自然冷却,PBS冲洗3次,5%BSA封闭后滴加一抗(α -平滑肌特异性抗体),阴性对照片用PBS替代一抗,保湿4℃过夜。次日按说明书依次滴加A液、B液,DAB镜下显色,蒸馏水终止反应,并用苏木素复染核,常规脱水,透明,封片。同样置于显微镜摄像及分析系统下拍照分析。

1.4.4 弹性膜染色和观察 切片常规脱蜡至水后,置700 mL/L酒精洗2 min。将切片浸入维多利亚蓝液染色1 h,入950 mL/L酒精分化数秒,蒸馏水洗2 min(显微镜下观察)。丽春红S液滴染切片8 min,直接用无水乙醇冲洗多余染液2次。切片在空气中稍干,即可用二甲苯透明,中性树脂封片。镜下观察拍照。

每隔3个截面做苏木素-伊红(HE)染色、丽春红-维多利亚蓝染色及免疫组化(α -Smooth Muscle actin antibody)。结果于显微镜下观察并拍照分析,指标包括管壁厚度及新生内膜面积。每个截面取对称的8个区域,每只小鼠取上述的3个截面算出平均值即为管壁厚度。由于静脉中膜是由1到2层平滑肌组成的,而且新生内膜与中膜也没有明显的形态学分界线,故定义官腔与外膜之间的区域为新生内膜面积^[12]。

1.5 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件。数据以结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间均值用ANOVA检验,均数的多重两两比较用LSD-*t*检验。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动脉血压可诱使移植静脉术后中膜及新生内膜明显增生

搭桥手术后移植静脉所受的血压(颈总动脉

血压)比原来环境(下腔静脉血压)高出许多。为探究高血压机械力作用下移植静脉的形态学改变,我们做了HE染色^[13]。如图2所示:在正常对照组可见正常静脉有3层结构,内膜由单层扁平血管内皮细胞组成;中膜可见1~2层的平滑肌细胞;外膜由少量疏松结缔组织组成(图2A)。搭桥术后2周(图2B),可见移植静脉血管的管壁增厚十分显著,但分层不明显。内膜的内皮不完整,并可见大量血细胞沉积在管壁中间,管壁细胞多层,形态不一,细胞核圆形或梭形;外膜为结缔组织,可见大量梭形细胞、炎症细胞及小血管。搭桥术后4周(图2C),管壁增厚更加明显,管腔面单层扁平的内皮细胞排列完整,管壁中近血管腔侧出现一环形嗜酸性染色的结构,形似内弹性膜,将管壁分为内外两层,形成了内膜、中膜雏形。与术后2周相比,可见管壁增厚更加明显,细胞大量增殖,形态多样,排列不整齐(图2C)。而搭桥术后8周(图2D),管壁厚度进一步增加,贴近内腔细胞整齐呈环形排列。相比于术后4周(图2C),细胞数量减少,但细胞外基质明显增多,内、中、外膜界线依然不清(图2D)。经各组管壁及新生内膜面积统计分析发现,移植术后2,4,8周管壁厚度及新生内膜面积较正常对照组都有显著增高($F = 52.254$ 或 84.774 , $P < 0.01$,图2E,F)。

2.2 血压升高诱导增生的移植静脉管壁中含有大量平滑肌细胞

本研究中,我们使用血管平滑肌特异性抗体(α -Smooth Muscle actin antibody)通过免疫组化的方法标记平滑肌细胞^[14],结果如图3所示:可见各静脉搭桥组均有大量深褐色的细胞能够强阳性表达平滑肌特异性抗原,4周时为最多(图3B),8周数量减少(图3D)。实验证明了动脉血压产生的机械力可以明显地诱导静脉移植体平滑肌细胞的增生,参与形成了血管中新生内膜,与前期报道一致。

2.3 动脉压诱导移植静脉血管弹力膜及弹性纤维增生

我们用丽春红-维多利亚蓝双染法(PTAH)显示血管中的弹性纤维和胶原纤维^[13-14]。染色后的弹性纤维呈蓝绿色;胶原纤维呈红色;背景为淡黄色。图4显示,正常静脉管壁很薄,内膜含一

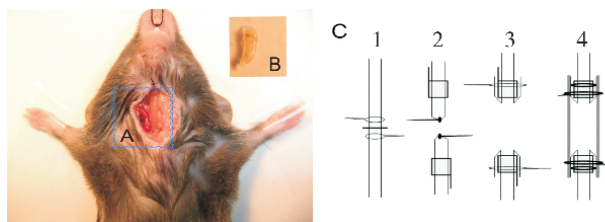


图 1 小鼠静脉移植粥样硬化模型及手术示意图

Fig.1 Schematic representation of mouse venous graft arteriosclerosis model and surgery procedure

A: Full view after vein grafted. Turgor vitalis and vigorous pulsations confirmed successful engraftment. B: Fixed fresh grafted vein removed from mouse postoperative 4 weeks, indicating expansion and consolidation after suffering carotid blood pressure. C: Schematic processes of vein bypass graft as following: 1. Right carotid artery was cut in the middle; 2. Polyethylene cuffs were placed at both ends of the artery; 3. Artery was everted around the cuff and ligated with a suture; 4. Grafted vein was sleeved over on the cuffs and ligated.

层完整的内皮细胞, 中膜也只是一层平滑肌细

胞, 只有一层外弹性膜, 且非常清晰可见 (图 4A); 相比于静脉, 正常颈总动脉管壁稍厚, 可见典型而完整的内、中、外 3 层弹力膜 (图 4E)。下腔静脉移植到颈总动脉后 2 周, 管壁增厚, 内膜出现断裂, 大量血细胞在内膜下沉积, 有核梭形细胞出现在内膜, 外弹性膜断裂, 断续的内弹性膜出现 (图 4B); 术后 4 周, 管壁进一步增厚, 内膜、外膜均出现大量的梭形细胞, 内弹力膜完整而连续, 而中膜与外膜的弹性膜是稀疏断续的 (图 4C); 术后 8 周, 管壁厚度与术后 4 周相近, 但细胞数目明显减少, 管壁内含数层连续的弹性膜, 具有典型的弹性动脉特征, 红染的胶原纤维也显著增加 (图 4D)。总之, 静脉搭桥术后 2 周可见弹力膜断裂、重排, 伴有弹性纤维散在分布, 但梭形细胞成分较少; 4 周时细胞数量明显增多, 形成较完整的内弹力膜; 术后 8 周弹性膜大量增生, 同时可见胶原纤维显著增加。

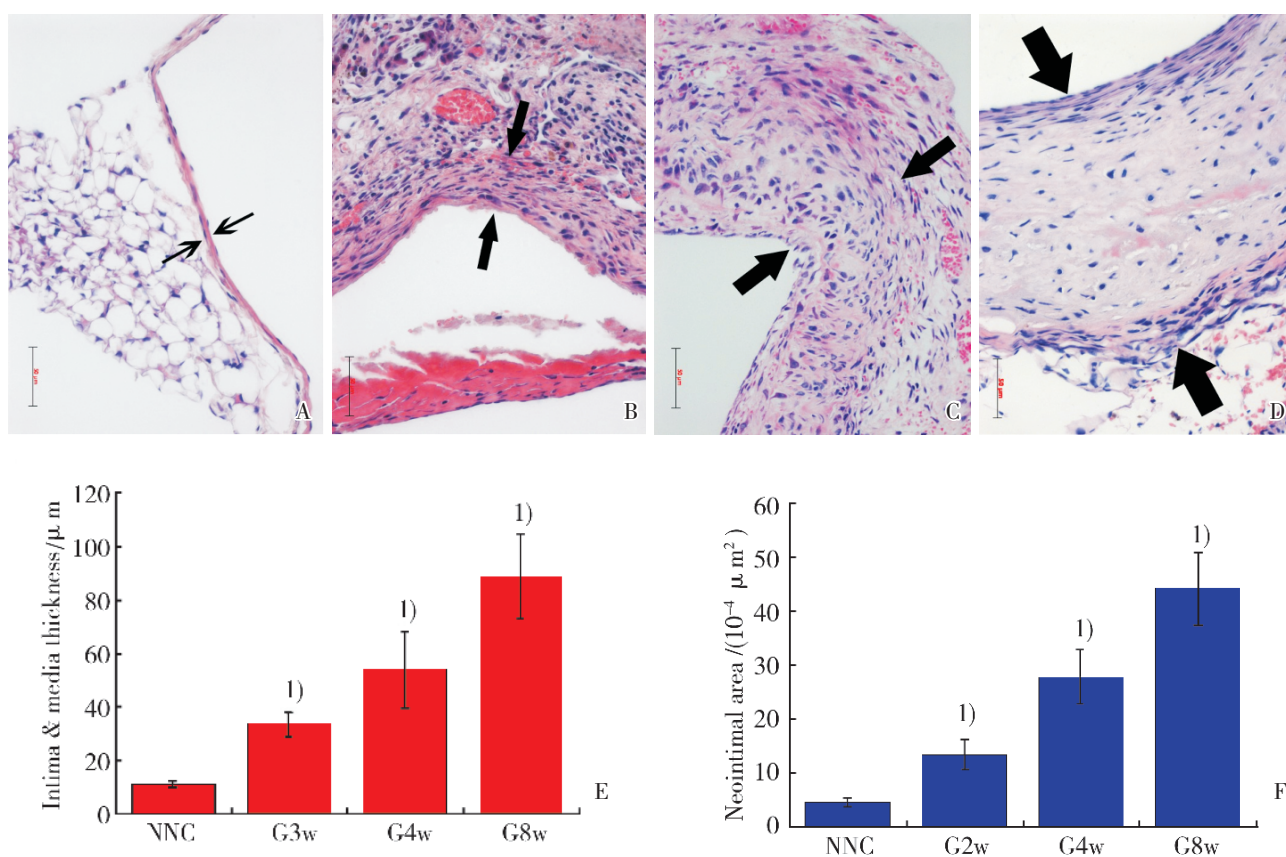


图 2 搭桥术后新生内膜显著增生

Fig.2 Increased neointima in venous graft model

A: Normal control (11.10 ± 0.9) μm ; B: Postoperative 2 weeks (33.28 ± 4) μm ; C: Postoperative 4 weeks (53.75 ± 14) μm ; D: Postoperative 8 weeks (88.97 ± 16) μm ; E, F: Statistics of vascular thickness and neointimal areas in different groups (A/B/C/D); ¹⁾ $P < 0.01$, Scale Bar = 50 μm ; H & E staining, $\times 400$

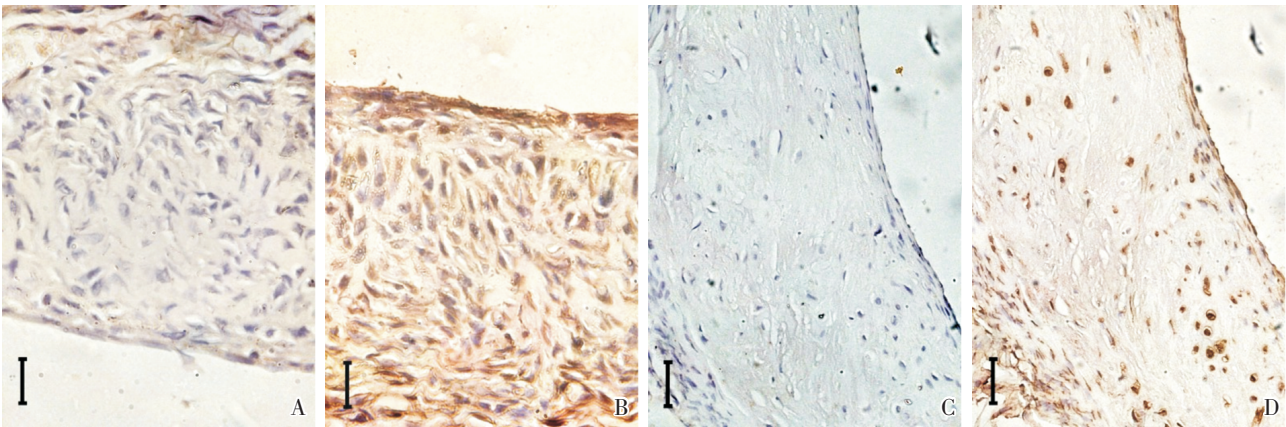


图 3 免疫组化检测血管平滑肌细胞

Fig.3 Vascular smooth muscle cells expressing α -Smooth Muscle actin in the engraftment stained by immunohistochemistry

A,B: Postoperative 4 weeks; C,D: Postoperative 8 weeks; A,C: Negative control incubated with PBS; B,D: Experimental groups incubated α -Smooth Muscle actin antibody and then DAB; Scale Bar = 20 μ m; $\times$ 400

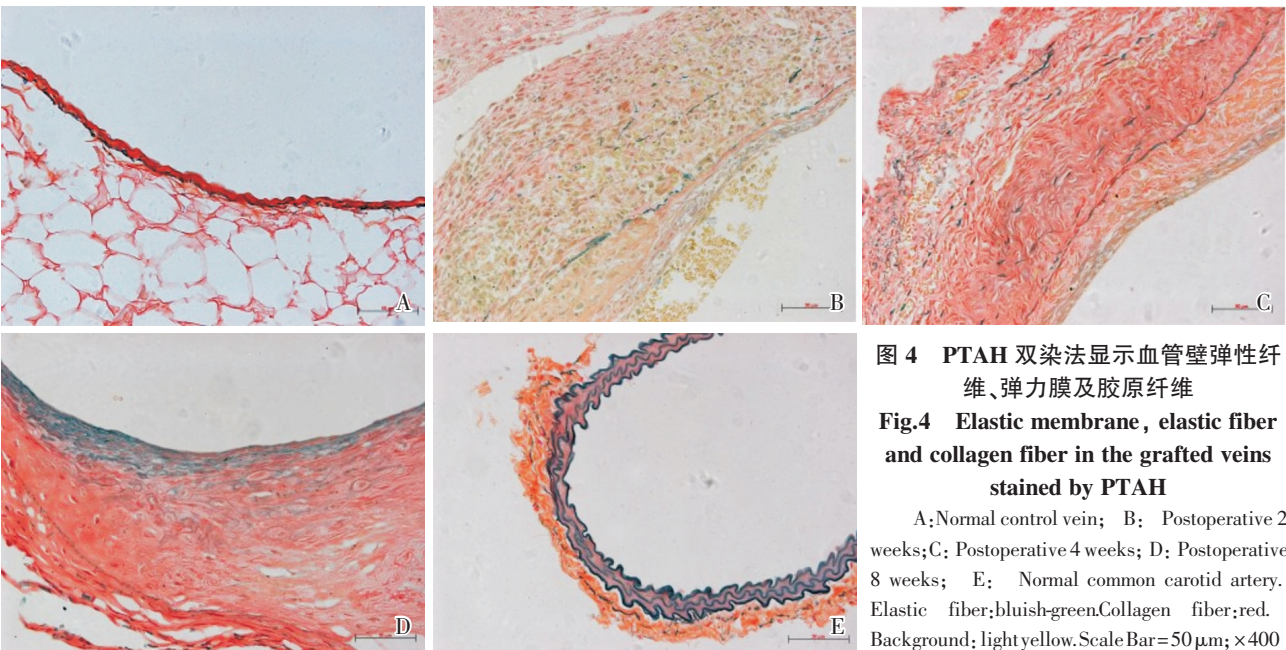


图 4 PTAH 双染法显示血管壁弹性纤维、弹力膜及胶原纤维

Fig.4 Elastic membrane, elastic fiber and collagen fiber in the grafted veins stained by PTAH

A: Normal control vein; B: Postoperative 2 weeks; C: Postoperative 4 weeks; D: Postoperative 8 weeks; E: Normal common carotid artery. Elastic fiber: bluish-green. Collagen fiber: red. Background: light yellow. Scale Bar = 50 μ m; $\times$ 400

3 讨 论

本研究将小鼠的下腔静脉移植到颈总动脉,观察了移植静脉在动脉压作用下血管构筑的变化,以探讨高血压产生的机械力对血管重构的影响。结果显示,术后不同时间里,移植血管出现了明显的结构改变,如早期血栓形成、血管内皮受损、弹性膜断裂,中期的管壁细胞分化、迁移和大量的平滑肌细胞增殖,后期的抗血管扩张的血管

弹性组织的形成等。观察移植静脉在动脉压作用下结构的变化具有以下几方面意义:①可为高血压机械力引起的血管重构机制探讨提供实验依据;②可为冠状动脉旁路移植术(CABG)后血管再狭窄的防治机制提供理论指导;③可为高血压机械力协同其他致血管重构因子的致病机制研究提供重要的在体模型。

3.1 弹性膜断裂、新生和增加在血压升高诱导移植静脉管壁重构中起重要作用

已经有许多文献报道移植静脉受到突然增加

的动脉压力作用后引起血管重构,包括内皮损伤、炎症反应、外膜平滑肌细胞表型转变、迁移和增殖等^[10,15]。研究中也观察到了类似的结果。然而作为维持血管结构的重要组成部分,弹性纤维及弹力膜的在这过程中的变化却较少受到关注。弹性膜由弹性蛋白和弹性纤维组成,存在于结缔组织中,由成纤维细胞合成。在大动脉中膜组织含有大量弹性膜,由平滑肌细胞合成,起弹性储器作用。大静脉中内弹性膜不明显,外弹性膜完整(图 4A)。大静脉一旦移植到动脉,并在动脉血压作用下内外弹性膜断裂,血液进入血管壁内(图 4B),血细胞一起参与了血管重构。随着时间的延长,许多不同来源细胞分化为平滑肌细胞,进而出现多层不连续的弹性膜(图 4C);术后 8 周,出现细胞数量减少,细胞外基质、弹性纤维及胶原纤维明显增多,血管壁内侧已经出现了数层环形弹性膜,非常类似大动脉的结构(图 4D,E)。尽管如此,目前对于弹性膜的来源仍然十分不清,是由平滑肌细胞,还是成纤维细胞,亦或由血液中迁移而来的细胞分泌合成的?移植静脉弹性膜的断裂以及以后又出现增多究竟有何病理生理意义?国内外均未见有针对性的相关报道,需要我们更多的实验证实。

有资料显示,动脉血管的某些病理发生与弹性膜的结构改变有明显关系。Arribas 等^[16]证实在自发性高血压大鼠的动脉壁中,平滑肌的存活率上升,弹性蛋白的沉积增加;本研究利用静脉架桥的方法模拟高血压环境,得到了类似的结果,其优点在于排除了自发性高血压大鼠可能存在的激素水平的影响因素,更加提示这一结果可能是机械力本身的作用所致。Chang 等^[17]利用主动脉-腔静脉瘘的大鼠模型观察到内弹力膜的降解也与移植静脉新生内膜的增厚相关;而 Hsiang 等^[18]观察发现,内弹性膜的断裂是粥样硬化斑块形成的始发因素。当内弹力膜受损断裂时,单核细胞或血细胞向内皮粘附沉积,加之中膜、外膜细胞迁入内膜,共同触发粥样斑块形成,具体的分子机制目前尚不明确,我们正在探索之中。

3.2 异常血压升高产生的机械力可以直接引起血管的病理改变

人的一生中血管为适应机体的需要都在不断地发生结构和功能的改变,即血管重构,其中血液

在血管内流动产生的血流动力学的变化对调控血管发育、维持血管正常表型以及引起血管重构中均起重要作用。生理条件下,血管壁不断适应血流和血量的变化。相比动脉,静脉中的血压、剪应力、牵张力和搏动均较小,顺应性高,这有利于静脉适应局部血量的变化。静脉移植到动脉后,动脉血流使得移植静脉内血流动力作用改变,表现为管内血流量大大增加、血压大幅升高,促使血管重构即“静脉动脉化”。静脉管壁会相应增厚以抵抗张力增大,保持血管稳态,这种重构现象跟人类慢性高血压下动脉血管的重构相似^[1]。但慢性高血压病程进展非常缓慢,研究其病理机制尤显困难,而静脉移植到动脉可以很好地复制这一病理过程,且所需时间仅需数周或数月。

冠状动脉旁路移植术(CABG)是人类治疗冠心病的有效方法之一,但移植血管术后再狭窄大大降低了手术成功率。利用小鼠将其颈静脉或下腔静脉移植到颈动脉建立动物研究模型,研究结果与临床观察结果相符^[10]。这一模型至少有两个功能:①可观察高血压血流动力学对血管重构的影响;②可模拟人类冠状动脉旁路移植术后血管重阻塞病变过程。然而大多数研究人员只是注重于该模型后者的作用。人的移植静脉受到动脉压作用后引起血管重构的病变主要分为三个过程:急性血栓形成、亚急性阶段内膜增生和后期加速的血管粥样硬化。在本研究中,静脉移植术后一周即可观察到血管内有血栓形成;移植后 2 周可见血管壁已经明显增厚,构成管壁的细胞形态多样(图 2B),提示细胞来源非常复杂;移植后 4 周管壁细胞大量增生(图 2C), α -SM-actin 免疫组化分析显示管壁细胞主要由不同细胞分化而来的平滑肌细胞(图 3B);移植后 8 周主要是细胞外基质的大量增生(图 2D,3D),这与 Xu 早先报道的结果相符。为了进一步阐明生物机械力是如何引起血管重构的机制,我们对体外培养的血管平滑肌细胞(VSMCs)给予机械力牵拉刺激,并对其细胞内信号分子进行了检测。结果显示机械力刺激可以非特异性同步激活细胞膜上已经存在的所有跨膜蛋白,包括受体、离子通道等,导致细胞的一系列病理生理改变,如细胞异常增殖、迁移、分化、炎症反应等^[2]。实验提示:血压升高产生的机械力对血管

细胞结构和功能的影响比体内激素或血管活性多肽的作用更显著,也更复杂。

3.3 小鼠静脉移植粥样硬化模型应用前景广阔

静脉移植的动物模型并不少见,包括有犬、兔、大鼠、猪等种属,但对于血压升高引起的小鼠静脉移植性粥样硬化模型国内未见报道。本研究是我们前期工作的延续,重点观察了弹性膜的变化。本模型除了可适用于研究高血压机械力诱导的血管病变外,还可用于研究冠脉搭桥术后血管再狭窄的发病机制。相比于其它种属静脉移植的研究,本研究还具有以下几个重要特征:小鼠饲养简单,成本较低,且转基因或基因敲除鼠易于获得,方便我们进一步探讨高血压协同其他因素如高血糖或高血脂等复杂条件下血管的病变及其发生机制。因此,利用该模型可以深入研究某些基因(基因突变或基因敲除)在血压升高后对血管重构的影响,更使我们探索复杂疾病如代谢综合征等的多因素致病机理成为可能。

血压升高产生的机械力可直接诱导移植的小鼠静脉粥样硬化以及弹力膜的重构。本研究可望为深一步探索因血压升高(如静脉架桥、高血压)引起血管重构的机制及防治新策略提供有用的动物模型及实验依据。

参考文献:

- [1] Hayashi K, Naiki T. Adaptation and remodeling of vascular wall; biomechanical response to hypertension [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2009, 2(1): 3-19.
- [2] Li CH, Xu QB. Mechanical stress-initiated signal transduction in vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo [J]. *Cell Sign*, 2007, 19(5): 881-891.
- [3] 朱丽. 高血压与血管重塑研究进展 [J]. *科技信息*, 2009: 313-314.
- [4] Ibrahim J, Berk BC. Flow-Mediated Vascular Remodeling in Hypertension Relation to Hemodynamics [J]. *Stroke*, 2009, 40(2): 582-590.
- [5] 崔慧慧,杨建一,李莉. 不同类型高血压模型的研究进展 [J]. *热带医学杂志*, 2008, 8(5): 509-511.
- [6] 李军,钱蕴秋,孙晓英,等. 超声检测犬自体静脉移植血管的实验研究 [J]. *中国医学影像学杂志*, 1995(01): 1-4.
- [7] 曲乐丰,景在平. 兔自体静脉移植物的中膜平滑肌细胞超微结构变化 [J]. *第二军医大学学报*, 1999, 20(11): 848-850.
- [8] 余波,薛光华. 大鼠自体静脉移植后内膜增生与平滑肌细胞增值 [J]. *上海医科大学学报*, 1997, 24(4): 285-288.
- [9] 李子卿,李朝红. 代谢综合征与血管重塑研究现状 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009(12): 1035-1037.
- [10] Zou Y, Dietrich H, Hu Y, et al. Mouse model of venous bypass graft arteriosclerosis [J]. *Am J Pathol*, 1998, 153(4): 1301-1310.
- [11] Schepers A, de Vries M R, van Leuven C J, et al. Inhibition of complement component C3 reduces vein graft atherosclerosis in apolipoprotein E3 -Leiden transgenic mice [J]. *Circulation*, 2006, 114 (25): 2831-2838.
- [12] Mayr U, Mayr M, Li CH, et al. Loss of p53 accelerates neointimal lesions of vein bypass grafts in mice [J]. *Circu Res*, 2002, 90(2): 197-204.
- [13] Tark KC, Chung S. Histologic change of arteriovenous malformations of the face and scalp after free flap transfer [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 106(1): 87-93.
- [14] 刘延玲,蔡凯华. 丽春红/维多利亚蓝组合染色法在主动脉瘤疾病研究中的应用 [J]. *第二军医大学学报*, 2002, 23(12): 1385-1386.
- [15] Hu YH, Xu QB. Vessel graft atherosclerosis in murine models [J]. *Curr Drug Trag*, 2008, 9(3): 239-250.
- [16] Arribas SM, Hermida C, Gonzalez MC, et al. Enhanced survival of vascular smooth muscle cells accounts for heightened elastin deposition in arteries of neonatal spontaneously hypertensive rats [J]. *Exp Physiol*, 2010, 95(4): 550-560.
- [17] Chang CJ, Chen CC, Hsu L A, et al. Degradation of the internal elastic laminae in vein grafts of rats with aortocaval fistulae; potential impact on graft vasculopathy [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(5): 1837-1846.
- [18] Hsiang Y, White RA, Kopchok GE, et al. The role of internal elastic laminae damage in the development of canine arteriosclerosis [J]. *J Invest Surg*, 1990, 3(1): 11-21.

(编辑 徐杰)