

夏聪聪,刘浩乐,侯海雯,等. 腹主动脉瘤动物模型的研究现状与转化应用 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(4): 530-538.
XIA C C, LIU H L, HOU H W, et al. Creation and translational relevance of abdominal aortic aneurysm animal models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(4): 530-538.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.04.014

腹主动脉瘤动物模型的研究现状与转化应用

夏聪聪,刘浩乐,侯海雯,刘恩岐,赵四海*

(西安交通大学医学部实验动物中心,西安 710061)

【摘要】 随着我国人口老龄化趋势加剧,腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm,AAA)发病率逐渐升高。由于动脉瘤破裂后死亡率极高,该病已经成为危害我国人群健康的重要疾病之一。在组织病理学上,AAA表现为中膜平滑肌细胞耗竭、弹力纤维断裂和退化、细胞外基质降解和血管局部炎症反应等。目前,临床上AAA的治疗多以血管内介入治疗为主,缺乏药物治疗手段,这也与致病机制迄今未被完全阐明有关。目前AAA动物模型主要以啮齿类实验动物(小鼠、大鼠)为主,也有部分中、大型实验动物(如兔、豚鼠、犬和猪等)。在造模方法上,主要包含弹性蛋白酶动脉腔内灌注法、血管紧张素II灌注法、氯化钙涂抹法和血管组织移植法等。部分药物或手术AAA模型由于前期诱导刺激的停止,诱导后动脉瘤病变趋于稳定。开发允许AAA持续发展,甚至可以在人为刺激下诱导破裂的,更符合人动脉瘤发展规律的模型是今后的造模研究方向之一。实验动物模型是阐明AAA发病机制、开发治疗动脉瘤新药和评价相关治疗策略安全性的重要研究工具。因此,本文综述了目前常用的AAA造模方法和其在临床前转化研究中的应用。

【关键词】 腹主动脉瘤;动物模型;猪胰弹性蛋白酶;血管紧张素II

【中图分类号】Q95-33 【文献标志码】A 【文章编号】1005-4847(2024)04-0530-09

Creation and translational relevance of abdominal aortic aneurysm animal models

XIA Congcong, LIU HaoLe, HOU Haiwen, LIU Enqi, ZHAO Sihai*

(Laboratory Animal Center, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China)

Corresponding author: ZHAO Sihai. E-mail: sihaizhao@xjtu.edu.cn

【Abstract】 Population aging in China has led to an increase in the incidence of abdominal aortic aneurysm (AAA). AAA rupture is one of the most severe life-threatening diseases, with high mortality. The main histopathological features of AAA include elastin degradation, smooth muscle cell depletion, extracellular matrix digestion, and mural leukocyte accumulation. Clinically, drug therapy is still lacking, and open/endovascular repair remains the most effective treatment strategy for AAA management. Notably however, the detailed molecular mechanism of AAA remains unclear, representing an important bottleneck affecting the development of potential drug targets. Animal models are the most powerful tools for clarifying the pathogenesis of AAA, and although some medium-to-large laboratory animal models (e.g., rabbits, guinea pigs, dogs, pigs) have been established for AAA studies, rodent models (mice and rats) are still the main models used in this field. Current method of inducing AAA include intra-infrarenal aortic infusion of elastase, subcutaneous infusion of angiotensin II, periaortic calcium chloride painting, and decellularized aortic xenografting; however, AAA tends to stabilize in most models after ceasing pre-induced stimulation (medical or surgical), and there remains a need for

【基金项目】陕西省自然科学基金(2022PT-41,2023-CX-PT-17)。

Funded by the Shaanxi Province Natural Science Foundation(2022PT-41, 2023-CX-PT-17).

【作者简介】夏聪聪,女,硕士,助理研究员,研究方向:动物模型制备。Email:xiaacc1024@xjtu.edu.cn

【通信作者】赵四海,男,博士,教授,研究方向:疾病动物模型。Email:sihaizhao@xjtu.edu.cn

ideal animal models that maintain continuous aortic dilation and even rupture. AAA animal models are helpful for elucidating the pathogenesis of AAA, screening new drug targets, and promoting clinical translation. This review aims to discuss the application of current AAA modeling method and their translational relevance.

【Keywords】 abdominal aortic aneurysm; animal model; porcine pancreatic elastase; angiotensin II

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是指各种致病危险因素引起腹主动脉呈瘤样扩张,动脉直径超过正常值 50% 以上^[1-3]。吸烟、男性、年龄(> 60 岁)、高血压和动脉粥样硬化是 AAA 发生的主要危险因素^[1-5]。临床上,AAA 一般不会引起严重的症状,但瘤体可在没有任何症状的情况下发生破裂,动脉瘤急性破裂死亡率高达 80% 以上,严重危害人群健康^[6]。AAA 在组织病理学上,表现为中膜平滑肌细胞耗竭、弹力纤维断裂和退化、细胞外基质降解和血管局部炎症反应等^[7]。炎症细胞浸润,氧化应激和腔内血栓形成等也被认为是 AAA 的重要特征^[3]。临床上,AAA 缺乏有效的药物治疗法,针对 AAA 的药物治疗尚处于实验室探究阶段,如载有高血压药物、他汀类药物或血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)抑制剂的纳米颗粒等,但临床尚未真正应用^[8-9]。目前,AAA 的治疗多以血管内介入等手术治疗为主,缺乏有效的临床药物,与该病致病机制仍未被完全阐明有关^[10]。

AAA 动物模型的构建为该病病理生理学机制研究提供了有价值的研究工具^[11-12]。目前 AAA 动物模型主要以小型啮齿类实验动物(小鼠、大鼠)为主,也有部分中、大型实验动物(如兔、豚鼠、犬和猪等)。动物模型的构建旨在模拟 AAA 发生过程中炎症反应、弹力纤维和细胞外基质降解以及主动脉扩张等特征^[13-14],对于深入研究 AAA 发病机制和开发新的药物防治策略具有重要意义。本文综述了当前 AAA 动物模型的研究现状与转化应用。

1 弹性蛋白酶模型

1.1 造模方法及原理

该模型是通过手术方法分离小鼠肾下腹主动脉段,通过活结扎肾下腹主动脉至髂动脉段,将猪胰弹性蛋白酶(porcine pancreatic elastase, PPE)注入肾下腹主动脉,经过 5 min 左右的加压灌注后,缝合血管开口,重新开放下肢血流^[15-17]。手术过程可引发手术部位血管扩张,同时,弹性蛋白酶穿透血管中间层,进而引起血管壁炎症和弹性纤维退行

性变,动脉瘤逐渐形成。在动物体内,模型的进展通常分为两个阶段:第 1 个阶段(0 ~ 7 d),以中等程度的动脉扩张为主,伴随急性炎症反应,涉及内皮细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, vSMC)、成纤维细胞以及中性粒细胞的招募,该阶段以外源性 PPE 直接损伤中膜弹力纤维导致血管外壁弹性丧失为特征;第 2 阶段(8 ~ 14 d),期间可以观察到弹性纤维和胶原纤维的破坏,T 细胞和单核-巨噬细胞的募集,伴随局部基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)活性增加,术后第 14 天动脉瘤形成,该阶段以血栓形成时白细胞的出现为特征,大鼠可见腔内血栓形成,而小鼠通常无血栓形成^[18]。通过观察疾病的不同阶段,研究人员能够更好地研究 AAA 的病理生理机制。由于 PPE 诱导的手术模型对外科手术操作要求较高,研究人员建立了基于血管外膜周围 PPE 给药模型,虽然操作方法相对简单,但 AAA 的发生率较低,造模结果不稳定,此外只有中度的主动脉扩张^[19-20]。

1.2 模型的特征

PPE 模型主要适用于小动物,是急性炎症模型,炎症特征明显,PPE 灌注后 14 d 出现明显的弹力纤维层破坏,中膜炎症细胞浸润。通常 2 ~ 3 周后,PPE 诱导的动脉瘤趋于稳定,动脉壁间血栓(可见于大鼠)逐渐被间充质细胞填充,并被纤维化取代。值得注意的是该模型中 PPE 本身不会引发 AAA,但是渗透至血管壁的 PPE 可引起炎症反应,增强输注张力引起的动脉管扩张,最终导致 AAA 形成。PPE 灌注触发的是炎症相关的内源性机制,如炎性细胞分泌的酶类促进弹力纤维损伤和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解,vSMC 凋亡触发的胞葬作用和输注过程导致的内皮功能损伤等^[21]。该模型主要的限制因素是动脉瘤直径的扩张程度和动脉瘤破裂率的高不稳定性。该模型很好地模拟了炎症在 AAA 发生发展中的作用,但该模型制作需要研究者具备较高的显微外科手术操作基础,由于术中需要阻断下肢血流,有造成动物术后瘫痪的风险。此外,腹主动脉的分离方法、手术部位的选择、PPE 酶活性、孵育时间的长短等都是

模型成功的关键因素。同时,不同小鼠品系对于弹性蛋白酶 PPE 的敏感性也存在差异,说明 AAA 形成可能存在遗传易感性^[22-23]。

1.3 模型的转化应用

PPE 模型中炎症反应过程类似人类 AAA 病理学特征,白细胞(包括单核巨噬细胞、中性粒细胞和 T、B 淋巴细胞)血管壁浸润明显。ENGLISH 等^[24]利用 PPE 诱导的 AAA 模型发现趋化因子受体 2 是动脉瘤发生的新的生物标志物,可用于 AAA 炎症的无创评估,有助于临床 AAA 破裂的预测。此外,利用该模型的研究也发现二甲双胍、丁香酚、达格列净、多西环素等药物在实验中表现出抗动脉瘤的潜在价值^[25-28]。总之,PPE 诱导的模型已越来越多地用于研究动脉瘤致病机制、诊断及疾病过程中的药物干预。模型主要使用小鼠和大鼠,豚鼠、家兔等实验动物也有应用。

2 氯化钙模型

2.1 造模方法及原理

该模型操作相对简单,无需复杂的外科手术,通常在大鼠或小鼠的腹主动脉周围使用浸有 CaCl_2 的棉纱布敷于事先分离好的肾下腹主动脉外周表面,浸润 15 min 左右,该模型起始于 CaCl_2 对外膜的损伤,几天后模型趋于稳定,很少出现破裂。已知钙离子对弹性蛋白有很高的亲和力,可溶性钙离子通过细胞间电导向细胞内运输,以有效磷为底物,被碱性磷酸酶进一步转化为磷酸钙(CaPO_4), CaPO_4 以沉淀物的形式在中膜弹力纤维上析出,导致弹性纤维退变和断裂。钙离子沉积破坏主动脉中膜和损伤内皮细胞,继而引发血管壁增厚,激活炎症反应,导致 AAA 逐渐形成。有研究发现在 CaCl_2 应用后使用磷酸盐缓冲液,可促进 CaPO_4 晶体的形成,为磷酸盐在局部组织中沉淀并发挥作用提供了有力证据。该模型最初应用于兔颈动脉,目前在小鼠体内也有使用^[29-30]。

2.2 模型的特征

氯化钙诱导的模型由外膜损伤引起,因此,对外膜因素在 AAA 致病机制中研究较为适用。该模型相对容易完成,无需对主动脉进行显微手术操作,即可在肾下腹主动脉段诱导 AAA。模型表现出一些人类 AAA 的特征,如主动脉组织钙化、弹性纤维损伤、vSMC 凋亡、吞噬和蛋白水解活性增加。该动物模型与临床的病理特征有一定差异,缺乏如附

壁血栓、动脉粥样硬化及 AAA 破裂等病理特征。该模型显示了 Ca^{2+} 从外膜穿过介质向内的细胞间电导,以及在动脉壁组织内 CaCl_2 向磷酸盐的转移,并突出了与动脉壁内侧钙化相关的病理问题^[31]。

2.3 模型的转化应用

在 CaCl_2 诱导的 AAA 模型中使用抗肿瘤坏死因子 α 单抗(infliximab)可下调 MMP-9 的表达和巨噬细胞浸润,抑制 AAA 的进展,提示肿瘤坏死因子相关蛋白可作为 AAA 治疗的潜在有效靶点^[32-33]。也有研究显示,CD95 配体通过调节炎症参与 CaCl_2 诱导的 AAA 进展^[34]。腹腔注射或腔内注射程序性死亡-1(programmed death-1, PD-1)抗体可显著抑制 CaCl_2 诱导的 AAA 进展^[35]。嘌呤能受体 P2X7 通过调节巨噬细胞焦亡和炎症参与 CaCl_2 诱导的动脉瘤病变发展^[36]。 α -酮酰胺基化合物 6r 通过药理学抑制组织蛋白酶 S 来抑制 CaCl_2 诱导的小鼠 AAA 的形成^[37]。 CaCl_2 诱导的小鼠 AAA 模型中,烟酸可显著抑制 AAA 的形成,减少免疫细胞浸润、炎症反应和基质降解^[38]。总之, CaCl_2 诱导的 AAA 模型在研究动脉瘤发病机制中具有重要意义,对于探寻 AAA 的药物有效治疗靶点提供了重要参考。模型多用于小鼠、大鼠等实验动物,家兔体内也有研究。

3 血管紧张素 II 模型

3.1 造模方法及原理

Ang II 模型最初由 DAUGHERTY 等^[39]于 2000 年建立。高脂血症状态可提高该模型的造模成功率,通常给高脂饮食饲喂的 $\text{ApoE}^{-/-}$ 或者 $\text{LDLR}^{-/-}$ 小鼠用微渗透泵在体持续输注血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II),高脂血症引起的炎症状态,加上 Ang II 造成小鼠血压升高,可造成主动脉内膜撕裂,血液进入血管壁形成壁间血肿,最终引起小鼠肾上主动脉局部扩张。Ang II 输注后,通常可在肾上腹主动脉段观察到内膜撕裂引起的壁间血肿和血管直径扩张^[40]。在该模型中,其他对动脉瘤形成至关重要的细胞类型也可能参与其中,特别是内皮细胞和巨噬细胞^[41]。在内皮细胞中 Ang II 刺激驱动一氧化氮依赖的细胞内信号通路,上调粘附分子和 NF- κ B 的核转运,影响内皮通透性和单核/巨噬细胞粘附^[42-43]。在无胆固醇血症的正常 C57BL/6 小鼠中,Ang II 灌注可与抗转化生长因子- β 抗体联合使用,尽管可以替代 $\text{ApoE}^{-/-}$ 小鼠,但该

模型并未广泛应用^[44]。

3.2 模型的特征

该模型典型的表现是早期内膜中吞噬细胞聚集和主动脉夹层的出现,导致中膜弹性纤维降解及 T 和 B 淋巴细胞浸润。该模型通常伴随动脉粥样硬化、内膜增厚、巨噬细胞在外弹力层聚集、血栓形成等过程,与临床 AAA 形成类似。该模型也是一种可以合并动脉粥样硬化常用的 AAA 小鼠模型。Ang II 模型的优点是模型制备技术简单,无需对腹主动脉进行手术操作。可用于研究人类动脉瘤的特征,如伴有动脉粥样硬化、内膜损伤、血栓形成、弹力纤维断裂、炎性细胞浸润等。由于肾上主动脉段和肾下主动脉段解剖特点不同和血管细胞基因表达模式差别,导致 Ang II 输注后主要形成肾上型 AAA,与临床常见的肾下 AAA 有一定区别。在探讨血压和血脂、氧化应激等通路,研究夹层 AAA 时,Ang II 模型是较好的模型。

3.3 模型的转化应用

在 Ang II 诱导的 AAA 模型中,敲除 vSMC 中的核受体家族成员 Nr1d1 可抑制 AAA 的形成,Nr1d1 主要通过抑制线粒体代谢的关键酶铁调节蛋白 2 (aconitase-2, ACO2) 参与调控,体外补充 ACO2 的下游代谢物 α -酮戊二酸有助于预防和治疗小鼠 AAA^[45]。髓系细胞表达的触发受体-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells 1, TREM-1) 基因缺失或用 LR-12 肽阻断 TREM-1,可抑制 Ang II 诱导的 ApoE^{-/-} 小鼠 AAA 的病理进程,减弱主动脉的炎症反应^[46]。利用该模型还发现动力蛋白相关蛋白 1 可通过介导线粒体分裂的上调,促进 Ang II 诱导的 AAA 进展,提示靶向线粒体分裂可作为 AAA 的潜在治疗方法^[47]。替米沙坦 (telmisartan) 通过抑制蛋白水解、细胞凋亡和炎症可阻止 Ang II 诱导的 AAA 进展^[48-50]。在 Ang II 诱导的 AAA 模型中给予硝苯地平 (nifedipine) 饲喂,可有效降低 AAA 扩张^[51]。总之,该模型为 AAA 病理生理探索以及药物靶向治疗提供了许多可能性,如脂质和肥胖在 AAA 发生中的作用,以及局部动脉夹层的发生机制等^[44,52]。小鼠输注 Ang II 成瘤期间,动脉瘤的发生率约为 60% ~ 70%,死亡率达 20% 以上,加之模型需要使用微渗透泵及基因编辑小鼠,实验造模成本较高^[18]。尽管如此,在 AAA 病理生理学研究,Ang II 灌注模型仍然是最重要的可选模型之一。此外,当使用高脂饮食的高脂血症小鼠时,该模型是

研究 AAA 合并动脉粥样硬化的理想模型。

4 主动脉移植模型

4.1 造模方法及原理

在研究去细胞化对同种异体主动脉移植排斥反应的影响时,ALLAIRE 等^[53]描述了梭形动脉瘤的去细胞异种主动脉移植模型。收集豚鼠肾下主动脉,用十二烷基硫酸钠进行去细胞处理。去细胞后使得移植血管平滑肌细胞缺失,而弹力纤维和胶原蛋白网络完好无损。去细胞后的主动脉清洗数次后,通过显微手术移植到大鼠体内,去细胞的异种主动脉移植成为免疫排斥反应的靶器官,最终导致 ECM 的降解和持续性主动脉扩张^[54-55],术后 14 d 后异种移植主动脉直径增加超过 50%,形成动脉瘤^[56]。该模型主要是基于中膜平滑肌细胞去除和异种免疫排斥反应而成模。

4.2 模型的特征

该手术模型的优点是动脉瘤扩张是持续的,并在植入后 8 ~ 15 d 出现富含胶原蛋白的附壁腔内血栓,模型早期,血管外膜被中性粒细胞、单核-巨噬细胞和 T 淋巴细胞浸润,中膜 ECM 和弹力蛋白降解^[54]。随后,外膜白细胞浸润减少,主动脉壁出现致密的富含胶原蛋白的包含成纤维细胞和 T 淋巴细胞的瘢痕组织,这个愈合过程避免了 AAA 向破裂发展^[53,55]。重复注射牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*),会促进腔内血栓的持续增长,反复的免疫反应导致移植血管壁 ECM 重塑失败,最终可导致血管破裂^[56]。

4.3 模型的转化应用

该模型聚焦于细胞外基质 ECM 重塑和适应性免疫在 AAA 进展和修复中的作用,与人主动脉瘤病理学反应类似,模型可用于研究 vSMC、内皮细胞和血管壁 ECM 重塑等在 AAA 进展的作用^[57-59]。利用 vSMC 进行血管内细胞治疗可阻止大鼠主动脉移植后形成的动脉瘤的持续扩张,促进其愈合和稳定^[57]。应用血小板表面 P2Y₁₂ 受体拮抗剂 AZD6140 可抑制血小板活化,延缓大鼠主动脉移植模型诱导的 AAA 进展^[60]。

5 促红细胞生成素模型

5.1 造模方法及原理

给予野生型小鼠腹腔连续注射促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 15 d 后,可诱导部分小鼠出

现 AAA, 延续 EPO 注射至 4 周可引起小鼠死亡率的剂量依赖性增加^[61]。AAA 患者的血清 EPO 浓度高于健康个体, 并与 AAA 的直径大小相关^[61]。抑制缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 可减轻 AAA 的进展, 而慢性贫血和 HIF 可引起 EPO 水平升高^[62-63]。Ang II 可能通过直接刺激造血祖细胞受体或间接调节促红细胞生成素基因表达来影响造血作用^[64]。给接受 Ang II 刺激的 ApoE^{-/-}小鼠注射 EPO 单克隆抗体后, AAA 的发生率显著降低^[65]。EPO 主要通过促进内皮细胞的增殖和迁移以及 MMP2 的产生来刺激新生血管, 诱发 AAA 的形成^[61]。

5.2 模型的特征

EPO 诱导的 AAA 病理生理学表现为外膜血管新生异常, 巨噬细胞浸润和 MMP 分泌增加, 胶原蛋白和 vSMC 减少。该模型的优点是操作相对简单, 无需进行外科手术操作, 腹腔注射给药即可。模型可用于研究人类动脉瘤的特征, 如血红蛋白浓度、血管生成、炎症以及基质金属蛋白酶与 AAA 关系。

5.3 模型的应用转化

研究表明, EPO 腹腔注射成瘤期间, 动脉瘤的发生率最高可达 60%, 但死亡率也随之升高达 40%^[61]。此外, 动物对药物的耐受性要比人类高得多, 但在动物身上使用的 EPO 的剂量远远大于治疗贫血患者的 EPO 的临床剂量, 因此, 模型的临床转化可能有一定的局限性。

6 盐皮质激素受体激动剂加盐致动脉瘤

6.1 造模方法及原理

该模型主要是以 10 月龄雄性 C57BL/6 小鼠接受醋酸去氧皮质酮或醛固酮和高盐治疗, 连续给药 3 周诱导 AAA 的形成^[66]。使用醋酸去氧皮质酮或醛固酮和高盐后, 可发生肾上动脉夹层和胸主动脉瘤等。醋酸脱氧皮质酮是盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 的配体, 醛固酮前体。在人类中, 原发性醛固酮增多症可能是主动脉夹层形成的独立危险因素。

6.2 模型的特征

与 AAA 临床类似, 该模型诱导的 AAA 与年龄有关, 这可能是因为啮齿类动物中, MR 表达随着年龄的增长而增加, MR 可促进单核/巨噬细胞、中性粒细胞和 T 细胞驱动的氧化应激^[66-67]。该模型

显示了 AAA 解剖学特征, 如 ECM 破坏、vSMC 凋亡、MMP 活性增加、氧化应激和炎症细胞浸润等^[66]。

6.3 模型的应用转化

模型强调了 MR 激活在 AAA 发生发展中的作用, 可能由氧化应激驱动^[67-68]。在 Ang II 输注和 β -氨基丙腈给药的联合模型中, 应用 MR 抑制剂阻碍了 AAA 的发展^[69], 而 MCR 抑制剂的使用与人类 AAA 延缓发展密切相关^[70]。

7 展望

动物模型已被广泛用于 AAA 致病机制和开发新的防治策略的研究, 不同模型在病变位置、病变组织特征、腔内血栓形成、瘤体扩张特点和急性破裂上有所不同^[10, 71]。本文对 AAA 临床症状和动物模型特征进行了比较 (见表 1), 现有的动物模型既有优点也有不足, 这取决于动物的种类及诱发方式 (遗传、外科手术或化学方法)。通常, 大多数动物模型的特点是在数天或数周后疾病发生过程趋于稳定, 这与初始诱导的停止和动物自身免疫反应特征有关。这种情况在 PPE 模型、CaCl₂ 模型和 Ang II 输注模型中尤为明显, 因为灌注/造模时间限制, 一旦外界刺激停止, 诱导结束后, AAA 会经历疾病进展、修复和部分消退等阶段。即使在去细胞异种移植模型中, 随着时间的推移机体也会出现耐受, 但延长 Ang II 输注时间会导致 AAA 持续扩张, 甚至破裂^[72]。

目前, 临床上 AAA 治疗的最主要方法仍然是动脉腔内手术^[73]。如何开发新的治疗手段, 取决于对致病机制和有效靶点成功筛选, 动物模型的构建为 AAA 药物治疗提供了良好的研究工具。在 PPE、CaCl₂ 和 Ang II 输注诱导的 AAA 模型中, 诱导前给予多西环素治疗可减少实验性 AAA 的形成^[74-75]。然而, 这些治疗在临床 AAA 治疗中却疗效不佳^[76-77]。事实上, 在动物中进行的大多数治疗是在建模初期就开始的, 而临床 AAA 的治疗是在 AAA 已经形成时才开始的。鉴于此, 近年来的研究也多集中在 AAA 模型建立后进行治疗。PPE 输注后给予雷帕霉素、JNK 抑制剂 SP600125 或达格列净等, 均可抑制 AAA 的进展, 降低血管中膜弹力纤维层的破坏程度^[78-80]。

综上所述, 动物模型是科研工作者研究和阐明 AAA 致病机制的重要工具, 利用动物模型取得的研究成果对开发新的 AAA 治疗策略具有重要意义。

表 1 人和常见 AAA 动物模型临床特征比较

Table 1 Comparison of AAA clinical characteristics between human and animal models

病变特征 Lesion characteristics	人腹主动脉瘤 Human AAA	PPE 模型 PPE induced model	CaCl ₂ 模型 CaCl ₂ induced model	Ang II 模型 Ang II induced model	主动脉移植模型 Aortic xenograft model
病变部位 Lesion site	常见肾下 Infrarenal	肾下 Infrarenal	肾下 Infrarenal	肾上多见 Suprarenal	肾下 Infrarenal
直径增长特点 Aortic expanding curve	持续增长 Continuous increase	有平台期 With platform	有平台期 With platform	可持续增长 Continuous increase	可持续增长 Continuous increase
血管“假腔” False lumen	夹层时可见 Visible in dissection	无 No	无 No	可见 Yes	无 No
vSMC 凋亡 vSMC apoptosis	可见 Yes	可见/较重 Yes/severe	可见 Yes	较轻 Yes/mild	可见 Yes
炎症细胞浸润 Leucocytes infiltration	可见 Yes	可见/较重 Yes/severe	可见 Yes	可见/较轻 Yes/mild	可见 Yes
瘤体破裂 Rupture	部分可见 Partly	少见 Rare	少见 Rare	部分可见 Partly	少见 Rare
腔内血栓 Intraluminal thrombus	部分可见 Partly	无 No	无 No	可见 Yes	可见 Yes
动脉粥样硬化 Atherosclerosis	部分可见 Partly	无 No	无 No	部分可见 Partly	无 No
手术难易程度 Surgical procedure	-	难 Difficult	容易 Easy	容易 Easy	难 Difficult
成模时间 Molding time	-	2 周 2 weeks	4 ~ 6 周 4 ~ 6 weeks	4 周 4 weeks	14 ~ 28 d
模型成功率 Success rate	-	很高 Very high	较高 Higher	较高 Higher	较高 Higher
模型异质性 Heterogeneity	-	低 Low	较高 Higher	较高 Higher	较高 Higher
造模费用 Cost	-	低 Low	低 Low	高 High	较高 Higher

在科研工作中,研究人员应该结合研究目的选择合适的实验动物和造模方式,这不仅有利于实验研究的顺利进展,同时可以使研究结果具有可信性,并具有指导临床实践的意义。尽管现有模型为 AAA 的研究提供了有力研究工具,但动物实验结果通常未能在临床研究复现或效果欠佳。究其原因,首先是动物和人本身存在一定差别,动物模型多是诱导型动物模型,其发病的原因和诱导因素与人类疾病发生存在差异。其次,在动物模型上使用的药物剂量往往较大,副作用观察不够全面,不利于将来的临床转化。最后,动物非直立行走,其血管疾病发病过程与人可能存在一定差异。因此,鉴于现有 AAA 模型的特点,开发允许 AAA 持续进展,甚至可以在人为刺激下诱导破裂的,更符合人动脉瘤发展规律的 AAA 模型是今后造模的主要方向之一。

参 考 文 献(References)

[1] SAKALIHASAN N, MICHEL J B, KATSARGYRIS A, et al. Abdominal aortic aneurysms [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4 (1): 34.
[2] ANAGNOSTAKOS J, LAL B K. Abdominal aortic aneurysms

[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2021, 65: 34-43.
[3] DALE M A, RUHLMAN M K, BAXTER B T. Inflammatory cell phenotypes in AAAs: their role and potential as targets for therapy [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35 (8): 1746-1755.
[4] RAFFORT J, LAREYRE F, CLÉMENT M, et al. Monocytes and macrophages in abdominal aortic aneurysm [J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(8): 457-471.
[5] BAMAN J R, ESKANDARI M K. What is an abdominal aortic aneurysm? [J]. JAMA, 2022, 328(22): 2280.
[6] KARTHIKESALINGAM A, HOLT P J, VIDAL-DIEZ A, et al. Mortality from ruptured abdominal aortic aneurysms: clinical lessons from a comparison of outcomes in England and the USA [J]. Lancet, 2014, 383(9921): 963-969.
[7] LEDERLE F A, JOHNSON G R, WILSON S E, et al. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair [J]. JAMA, 2002, 287 (22): 2968-2972.
[8] CHENG J, ZHANG R, LI C, et al. A targeting nanotherapy for abdominal aortic aneurysms [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72 (21): 2591-2605.
[9] YIN L, ZHANG K, SUN Y, et al. Nanoparticle-assisted diagnosis and treatment for abdominal aortic aneurysm [J]. Front

- Med, 2021, 8: 665846.
- [10] QUINTANA R A, TAYLOR W R. Cellular mechanisms of aortic aneurysm formation [J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): 607–618.
- [11] TROLLOPE A, MOXON J V, MORAN C S, et al. Animal models of abdominal aortic aneurysm and their role in furthering management of human disease [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2011, 20(2): 114–123.
- [12] PATELIS N, MORIS D, SCHIZAS D, et al. Animal models in the research of abdominal aortic aneurysms development [J]. *Physiol Res*, 2017, 66(6): 899–915.
- [13] PYO R, LEE J K, SHIPLEY J M, et al. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(11): 1641–1649.
- [14] BASALYGA D M, SIMIONESCU D T, XIONG W, et al. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases [J]. *Circulation*, 2004, 110(22): 3480–3487.
- [15] 刘懿, 田康利, 夏聪聪, 等. 不同体重对正常饮食下小鼠腹主动脉瘤进展影响的回顾性研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(1): 57–63.
- LIU Y, TIAN K L, XIA C C, et al. Effects of different body weights on the progression of abdominal aortic aneurysm in chow diet feeding mice: a retrospective study [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(1): 57–63.
- [16] 夏聪聪, 刘浩乐, 魏盼盼, 等. 小鼠腹主动脉瘤模型的建立及组织学特征分析 [J]. *实验动物与比较医学*, 2021, 41(6): 480–485.
- XIA C C, LIU H L, WEI P P, et al. Establishment of a mouse abdominal aortic aneurysm model and histological characteristics [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2021, 41(6): 480–485.
- [17] 付维来, 田康利, 夏聪聪, 等. 两种小鼠腹主动脉瘤模型的组织学特征比较 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2022, 43(3): 383–389.
- FU W L, TIAN K L, XIA C C, et al. Comparison of histological characteristics of two experimental mouse abdominal aortic aneurysm models [J]. *J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci*, 2022, 43(3): 383–389.
- [18] NCHIMI A, COURTOIS A, EL HACHEMI M, et al. Multimodality imaging assessment of the deleterious role of the intraluminal thrombus on the growth of abdominal aortic aneurysm in a rat model [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(7): 2378–2386.
- [19] BHAMIDIPATI C M, MEHTA G S, LU G, et al. Development of a novel murine model of aortic aneurysms using peri-adventitial elastase [J]. *Surgery*, 2012, 152(2): 238–246.
- [20] XUE C, ZHAO G, ZHAO Y, et al. Mouse abdominal aortic aneurysm model induced by perivascular application of elastase [J]. *J Vis Exp*, 2022, 180: 63608.
- [21] CAMPA J S, GREENHALGH R M, POWELL J T. Elastin degradation in abdominal aortic aneurysms [J]. *Atherosclerosis*, 1987, 65(1/2): 13–21.
- [22] THOMPSON R W, CURCI J A, ENNIS T L, et al. Pathophysiology of abdominal aortic aneurysms: insights from the elastase-induced model in mice with different genetic backgrounds [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1085: 59–73.
- [23] LIU H, TIAN K, XIA C, et al. Kunming mouse strain is less susceptible to elastase-induced abdominal aortic aneurysms [J]. *Anim Model Exp Med*, 2022, 5(1): 72–80.
- [24] ENGLISH S J, SASTRIQUES S E, DETERING L, et al. CCR2 positron emission tomography for the assessment of abdominal aortic aneurysm inflammation and rupture prediction [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(3): e009889.
- [25] ZHAI Z, ZHANG X, DING Y, et al. Eugenol restrains abdominal aortic aneurysm progression with down-regulations on NF- κ B and COX-2 [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(2): 928–937.
- [26] FUJIMURA N, XIONG J, KETTLER E B, et al. Metformin treatment status and abdominal aortic aneurysm disease progression [J]. *J Vasc Surg*, 2016, 64(1): 46–54.
- [27] ITOGA N K, ROTHENBERG K A, SUAREZ P, et al. Metformin prescription status and abdominal aortic aneurysm disease progression in the U. S. veteran population [J]. *J Vasc Surg*, 2019, 69(3): 710–716.
- [28] BOYLE J R, MCDERMOTT E, CROWTHER M, et al. Doxycycline inhibits elastin degradation and reduces metalloproteinase activity in a model of aneurysmal disease [J]. *J Vasc Surg*, 1998, 27(2): 354–361.
- [29] GERTZ S D, KURGAN A, EISENBERG D. Aneurysm of the rabbit common carotid artery induced by periarterial application of calcium chloride *in vivo* [J]. *J Clin Invest*, 1988, 81(3): 649–656.
- [30] CHIOU A C, CHIU B, PEARCE W H. Murine aortic aneurysm produced by periarterial application of calcium chloride [J]. *J Surg Res*, 2001, 99(2): 371–376.
- [31] YAMANOUCHI D, MORGAN S, STAIR C, et al. Accelerated aneurysmal dilation associated with apoptosis and inflammation in a newly developed calcium phosphate rodent abdominal aortic aneurysm model [J]. *J Vasc Surg*, 2012, 56(2): 455–461.
- [32] XIONG W, MACTAGGART J, KNISPEN R, et al. Blocking TNF- α attenuates aneurysm formation in a murine model [J]. *J Immunol*, 2009, 183(4): 2741–2746.
- [33] XU W, CHAO Y, LIANG M, et al. CTRP13 mitigates abdominal aortic aneurysm formation via NAMPT1 [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(1): 324–337.
- [34] LIU Z, FITZGERALD M, MEISINGER T, et al. CD95-ligand contributes to abdominal aortic aneurysm progression by modulating inflammation [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(4): 807–818.
- [35] SUN P, ZHANG L, GU Y, et al. Immune checkpoint programmed death-1 mediates abdominal aortic aneurysm and pseudoaneurysm progression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 111955.
- [36] SUN L, LI X, LUO Z, et al. Purinergic receptor P2X7 contributes to abdominal aortic aneurysm development via

- modulating macrophage pyroptosis and inflammation [J]. *Transl Res*, 2023, 258: 72–85.
- [37] LAI C H, CHANG J Y, WANG K C, et al. Pharmacological inhibition of cathepsin S suppresses abdominal aortic aneurysm in mice [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2020, 59(6): 990–999.
- [38] HORIMATSU T, BLOMKALNS A L, OGBI M, et al. Niacin protects against abdominal aortic aneurysm formation via GPR109A independent mechanisms: role of NAD⁺/nicotinamide [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(14): 2226–2238.
- [39] DAUGHERTY A, MANNING M W, CASSIS L A. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(11): 1605–1612.
- [40] SARAFF K, BABAMUSTA F, CASSIS L A, et al. Aortic dissection precedes formation of aneurysms and atherosclerosis in angiotensin II-infused, apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(9): 1621–1626.
- [41] RATERI D L, MOORLEGHEN J J, BALAKRISHNAN A, et al. Endothelial cell-specific deficiency of Ang II type 1a receptors attenuates Ang II-induced ascending aortic aneurysms in LDL receptor^{-/-} mice [J]. *Circ Res*, 2011, 108(5): 574–581.
- [42] PUEYO M E, GONZALEZ W, NICOLETTI A, et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor- κ B activation induced by intracellular oxidative stress [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(3): 645–651.
- [43] LIU Z, MORGAN S, REN J, et al. Thrombospondin-1 (TSP1) contributes to the development of vascular inflammation by regulating monocytic cell motility in mouse models of abdominal aortic aneurysm [J]. *Circ Res*, 2015, 117(2): 129–141.
- [44] LIU C L, LIU X, ZHANG Y, et al. Eosinophils protect mice from angiotensin-II perfusion-induced abdominal aortic aneurysm [J]. *Circ Res*, 2021, 128(2): 188–202.
- [45] SUN L Y, LYU Y Y, ZHANG H Y, et al. Nuclear receptor NR1D1 regulates abdominal aortic aneurysm development by targeting the mitochondrial tricarboxylic acid cycle enzyme aconitase-2 [J]. *Circulation*, 2022, 146(21): 1591–1609.
- [46] VANDESTIENNE M, ZHANG Y, SANTOS-ZAS I, et al. TREM-1 orchestrates angiotensin II-induced monocyte trafficking and promotes experimental abdominal aortic aneurysm [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(2): e142468.
- [47] COOPER H A, CICALES S, PRESTON K J, et al. Targeting mitochondrial fission as a potential therapeutic for abdominal aortic aneurysm [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(3): 971–982.
- [48] KASCHINA E, SCHRADER F, SOMMERFELD M, et al. Telmisartan prevents aneurysm progression in the rat by inhibiting proteolysis, apoptosis and inflammation [J]. *J Hypertens*, 2008, 26(12): 2361–2373.
- [49] KRUEGER F, KAPPERT K, FORYST-LUDWIG A, et al. AT1-receptor blockade attenuates outward aortic remodeling associated with diet-induced obesity in mice [J]. *Clin Sci*, 2017, 131(15): 1989–2005.
- [50] GOLLEDGE J, PINCHBECK J, TOME S M, et al. Efficacy of telmisartan to slow growth of small abdominal aortic aneurysms: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(12): 1374–1381.
- [51] MIAO X N, SIU K L, CAI H. Nifedipine attenuation of abdominal aortic aneurysm in hypertensive and non-hypertensive mice: Mechanisms and implications [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 87: 152–159.
- [52] POLICE S B, THATCHER S E, CHARNIGO R, et al. Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(10): 1458–1464.
- [53] ALLAIRE E, GUETTIER C, BRUNEVAL P, et al. Cell-free arterial grafts: morphologic characteristics of aortic isografts, allografts, and xenografts in rats [J]. *J Vasc Surg*, 1994, 19(3): 446–456.
- [54] ALLAIRE E, MANDET C, BRUNEVAL P, et al. Cell and extracellular matrix rejection in arterial concordant and discordant xenografts in the rat [J]. *Transplantation*, 1996, 62(6): 794–803.
- [55] ALLAIRE E, BRUNEVAL P, MANDET C, et al. The immunogenicity of the extracellular matrix in arterial xenografts [J]. *Surgery*, 1997, 122(1): 73–81.
- [56] ALLAIRE E, MUSCATELLI-GROUX B, GUINAULT A M, et al. Vascular smooth muscle cell endovascular therapy stabilizes already developed aneurysms in a model of aortic injury elicited by inflammation and proteolysis [J]. *Ann Surg*, 2004, 239(3): 417–427.
- [57] ALLAIRE E, FOROUGH R, CLOWES M, et al. Local overexpression of TIMP-1 prevents aortic aneurysm degeneration and rupture in a rat model [J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(7): 1413–1420.
- [58] FRANCK G, DAI J, FIFRE A, et al. Reestablishment of the endothelial lining by endothelial cell therapy stabilizes experimental abdominal aortic aneurysms [J]. *Circulation*, 2013, 127(18): 1877–1887.
- [59] ALLAIRE E, HASENSTAB D, KENAGY R D, et al. Prevention of aneurysm development and rupture by local overexpression of plasminogen activator inhibitor-1 [J]. *Circulation*, 1998, 98(3): 249–255.
- [60] DAI J, LOUEDEC L, PHILIPPE M, et al. Effect of blocking platelet activation with AZD6140 on development of abdominal aortic aneurysm in a rat aneurysmal model [J]. *J Vasc Surg*, 2009, 49(3): 719–727.
- [61] ZHANG M, SUI W, CHENG C, et al. Erythropoietin promotes abdominal aortic aneurysms in mice through angiogenesis and inflammatory infiltration [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(603): eaaz4959.
- [62] LEE F S, PERCY M J. The HIF pathway and erythrocytosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 165–192.
- [63] SHAH Y M, XIE L. Hypoxia-inducible factors link iron

- homeostasis and erythropoiesis [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146 (3): 630–642.
- [64] KIM Y C, MUNGUNSUKH O, MCCART E A, et al. Mechanism of erythropoietin regulation by angiotensin II [J]. *Mol Pharmacol*, 2014, 85(6): 898–908.
- [65] ZHANG M, SUI W, ZHANG M, et al. An animal model of EPO-induced abdominal aortic aneurysm in WT and *Apoe*^{-/-} mice [J]. *STAR Protoc*, 2023, 4(1): 101929.
- [66] LIU S, XIE Z, DAUGHERTY A, et al. Mineralocorticoid receptor agonists induce mouse aortic aneurysm formation and rupture in the presence of high salt [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(7): 1568–1579.
- [67] KRUG A W, ALLENHÖFER L, MONTICONE R, et al. Elevated mineralocorticoid receptor activity in aged rat vascular smooth muscle cells promotes a proinflammatory phenotype via extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase and epidermal growth factor receptor-dependent pathways [J]. *Hypertension*, 2010, 55(6): 1476–1483.
- [68] MILLER F J Jr, SHARP W J, FANG X, et al. Oxidative stress in human abdominal aortic aneurysms: a potential mediator of aneurysmal remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(4): 560–565.
- [69] KUROBE H, HIRATA Y, MATSUOKA Y, et al. Protective effects of selective mineralocorticoid receptor antagonist against aortic aneurysm progression in a novel murine model [J]. *J Surg Res*, 2013, 185(1): 455–462.
- [70] THOMPSON A, COOPER J A, FABRICIUS M, et al. An analysis of drug modulation of abdominal aortic aneurysm growth through 25 years of surveillance [J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52 (1): 55–61.
- [71] GOLLEDGE J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 225–242.
- [72] RATERI D L, HOWATT D A, MOORLEGHEN J J, et al. Prolonged infusion of angiotensin II in *apoE*^{-/-} mice promotes macrophage recruitment with continued expansion of abdominal aortic aneurysm [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179 (3): 1542–1548.
- [73] GAO J, CAO H, HU G, et al. The mechanism and therapy of aortic aneurysms [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 55.
- [74] MANNING M W, CASSIS L A, DAUGHERTY A. Differential effects of doxycycline, a broad-spectrum matrix metalloproteinase inhibitor, on angiotensin II-induced atherosclerosis and abdominal aortic aneurysms [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(3): 483–488.
- [75] PRALL A K, LONGO G M, MAYHAN W G, et al. Doxycycline in patients with abdominal aortic aneurysms and in mice: comparison of serum levels and effect on aneurysm growth in mice [J]. *J Vasc Surg*, 2002, 35(5): 923–929.
- [76] LEDERLE F A, NOORBALOOCHI S, NUGENT S, et al. Multicentre study of abdominal aortic aneurysm measurement and enlargement [J]. *Br J Surg*, 2015, 102(12): 1480–1487.
- [77] MEIJER C A, STIJNEN T, WASSER M N, et al. Doxycycline for stabilization of abdominal aortic aneurysms: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(12): 815–823.
- [78] ROUER M, XU B H, XUAN H J, et al. Rapamycin limits the growth of established experimental abdominal aortic aneurysms [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2014, 47(5): 493–500.
- [79] YOSHIMURA K, AOKI H, IKEDA Y, et al. Regression of abdominal aortic aneurysm by inhibition of c-Jun N-terminal kinase [J]. *Nat Med*, 2005, 11(12): 1330–1338.
- [80] LIU H, WEI P, FU W, et al. Dapagliflozin ameliorates the formation and progression of experimental abdominal aortic aneurysms by reducing aortic inflammation in mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8502059.

[收稿日期] 2023-08-22