

韩子逸,沈诗怡,张金鑫,等. 角叉菜胶诱导的慢性血栓小鼠模型的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(1): 78-84.

Han ZY, Shen SY, Zhang JX, et al. Preliminary establishment of chronic thrombus model in mice [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(1): 78-84.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.01.011

角叉菜胶诱导的慢性血栓小鼠模型的建立

韩子逸^{1#}, 沈诗怡^{1#}, 张金鑫¹, 周燕¹, 赵昕¹, 刘明江^{1,2*}, 徐霄龙^{3*}

(1. 扬州大学兽医学院, 江苏 扬州 225009; 2. 江苏省动物重要疫病与人畜共患病防控协同创新中心, 江苏 扬州 225009; 3. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010)

【摘要】 目的 采用不同浓度的角叉菜胶溶液连续腹腔注射的方式处理小鼠, 筛选慢性血栓小鼠模型的条件。**方法** 将70只ICR雄性小鼠随机分为7组, 每组10只, 即: 空白对照组、0.02%剂量组、0.04%剂量组、0.06%剂量组、0.08%剂量组、0.10%剂量组、0.20%剂量组。空白组小鼠腹腔注射生理盐水(0.01 mL/g), 其余组腹腔注射相应浓度的角叉菜胶溶液(0.01 mL/g), 每天注射1次; 各组小鼠饲养于(20±1)℃室温下并自由采食、饮水。每天观察各组出现黑尾的情况(黑尾率、黑尾长度); 出栓即采样; 采血检测血凝四项, 检测结肠组织与血浆中氧化应激指标及炎症因子指标。**结果** 0.06%剂量组小鼠第5天出栓2只, 第6天出栓8只; 与空白对照组相比, 0.06%剂量组小鼠FIB含量显著升高($P < 0.05$), APTT显著缩短($P < 0.05$), TT显著延长($P < 0.05$), PT极显著延长($P < 0.01$); 0.06%剂量组结肠组织与血浆中SOD、GSH-Px均极显著降低($P < 0.01$), MDA显著升高($P < 0.05$); 0.06%剂量组结肠组织与血浆中TNF- α 、IL-1 β 显著升高($P < 0.05$), IL-10显著降低($P < 0.05$)。**结论** 初步得出室温为(20±1)℃条件下, 0.06%的角叉菜胶溶液(0.01 mL/g)连续腹腔注射6 d(每天1次)是建立慢性血栓小鼠模型的最适条件。

【关键词】 慢性血栓; 小鼠; 角叉菜胶; 氧化应激; 炎症因子

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021)01-0078-07

Preliminary establishment of chronic thrombus model in mice

HAN Ziyi^{1#}, SHEN Shiyi^{1#}, ZHANG Jinxin¹, ZHOU Yan¹, ZHAO Xin¹, LIU Mingjiang^{1,2*}, XU Xiaolong^{3*}

(1. School of Veterinary Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China.

2. Jiangsu Co-innovation Center for Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses, Yangzhou 225009. 3. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010)

Corresponding author: LIU Mingjiang. E-mail: mjliu1@163.com; XU Xiaolong. E-mail: xiaolong_xu3013@126.com

【Abstract】 Objective To screen the conditions of a chronic thrombus mouse model after injecting a carrageenan solution at various concentrations intraperitoneally. **Methods** Seventy ICR male mice were randomly divided into seven groups with 10 mice in each group: blank (control), 0.02%, 0.04%, 0.06%, 0.08%, 0.10%, and 0.20% groups. Mice in the blank group were intraperitoneally injected with normal saline (0.01 mL/g), whereas mice in the other groups were intraperitoneally injected with carrageenan solutions at the corresponding concentration (0.01 mL/g) once a day. Mice

【基金项目】 江苏省扬州大学研究生科技创新(XKYCX_137), 江苏省高校优势学科建设工程资助项目。

Funded by Postgraduate Science and Technology Innovation of Yangzhou University (XKYCX_137), Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions.

【作者简介】 韩子逸(1996—), 男, 硕士, 研究方向: 针刺机理研究。Email: 18151965089@163.com;

沈诗怡(1998—), 女, 本科, 研究方向: 针刺机理研究。Email: 1978640441@qq.com。

#共同第一作者

【通信作者】 刘明江(1985—), 男, 讲师, 博士, 研究方向: 针刺机理研究。Email: mjliu1@163.com;

徐霄龙(1988—), 男, 副研究员, 研究方向: 针刺机理研究。Email: xiaolong_xu3013@126.com。

* 共同通信作者

in each group kept at $(20 \pm 1)^{\circ}\text{C}$ and had free access to food and water. The black-tailed conditions (black-tailed rate and length) of each group were observed each day. An outlet plug was used for sampling. Blood samples were collected to detect blood clots, and indicators of oxidative stress and inflammatory factors in colon tissues and plasma were detected. **Results**

In the 0.06% dose group, two mice were thrombotic on 5 d and eight mice were thrombotic on day 6. Compared with the blank group, FIB content in the 0.06% dose group was increased significantly ($P < 0.05$), APTT was shortened significantly ($P < 0.05$), TT was prolonged significantly ($P < 0.05$), and PT was prolonged significantly ($P < 0.01$). SOD and GSH-Px in colon tissue and plasma of the 0.06% dose group were decreased significantly ($P < 0.01$), and MDA was increased significantly ($P < 0.05$). The colon tissue and plasma levels of TNF- α and IL-1 β in the 0.06% dose group were increased significantly ($P < 0.05$), and those of IL-10 were decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusions** A 0.06% carrageenan solution (0.01 mL/g) injected intraperitoneally for 6 d (once a day) at $(20 \pm 1)^{\circ}\text{C}$ is the optimal condition to establish a mouse model of chronic thrombosis.

【Keywords】 chronic thrombosis; mice; carrageenan; oxidative stress; inflammatory cytokines

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

角叉菜胶是一种从海藻中提取的含硫酸多糖,被广泛用于制备动物的各种炎症及血栓模型^[1-2],其中角叉菜胶诱导的小鼠尾部血栓模型是目前科学研究中最为常用的血栓模型之一。该模型具有简便快捷、成本低的优点,模型条件通常为 $(20 \pm 1)^{\circ}\text{C}$ 室温条件下,将0.20%~0.80%剂量的角叉菜胶生理盐水溶液注入小鼠腹腔,造模6~12 h内小鼠尾尖将出现暗红色血栓并逐渐向尾根扩大,24 h左右血栓区域趋于稳定^[3-4]。但笔者认为采用该方法建立的模型血栓形成速度过快且损伤严重,与正常情况下血栓形成栓塞致组织病变所需时间不符,不利于相关防治药物的研究工作。因此,本试验采用低剂量(0.02%、0.04%、0.06%、0.08%、0.10%、0.20%)的角叉菜胶生理盐水溶液(0.01 mL/g)连续腹腔注射(每天1次)的方式探索小鼠慢性血栓模型的条件,为血栓相关研究工作提供更加适宜的动物模型。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

70只5周龄SPF级ICR小鼠雄性,体重 $(21 \pm 2)\text{g}$,购自扬州大学实验动物中心【SCXK(苏)2017-0007】;饲养于扬州大学实验动物中心【SYXK(苏)2017-0044】;所有操作均符合实验小鼠的饲养过程和其他实验操作均符合实验动物伦理学要求(审批号:YZUDWLL-202005-002)以及中华人民共和国《实验动物管理条例》。饲养条件: $(20 \pm 1)^{\circ}\text{C}$,30%~40%湿度,自由采食饮水,12 h循环灯光,适应性饲养7 d后进行实验。

1.1.2 主要试剂与仪器

角叉菜胶、生理盐水溶液、柠檬酸钠水溶液。凝血时间(thrombin time, TT)试剂盒、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)试剂盒、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)试剂盒、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)试剂盒,均购自上海太阳生物技术有限公司;半自动血凝仪(PUN-2048A),购自北京普朗新技术有限公司;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)试剂盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒,均购自南京建成有限公司,上述指标均采用化学发光法并按照试剂盒说明书进行检测。炎症因子IL-1 β 、IL-10、TNF- α 试剂盒,购自Abelton有限公司,炎症因子指标均采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)并按照试剂盒说明书进行检测,酶标仪(EPOCH)购自美国博腾仪器有限公司。

1.2 方法

1.2.1 药物制备

配置浓度为0.02%、0.04%、0.06%、0.08%、0.10%、0.20%的角叉菜胶生理盐水溶液,现配现用。

1.2.2 动物分组及造模方法

将70只ICR雄性小鼠随机分为7组,每组10只,即:空白对照组、0.02%剂量组、0.04%剂量组、0.06%剂量组、0.08%剂量组、0.10%剂量组、0.20%剂量组。造模条件:空白组每天腹腔注射生理盐水溶液0.01 mL/g,其余各组按照对应浓度分别腹腔注射角叉菜胶溶液0.01 mL/g;注射角叉菜胶后,每天眼观各组小鼠尾尖处有无黑尾,当出现黑尾即判定该小鼠血栓形成,血栓小鼠不再注射角叉菜胶并立即处死采样,未血栓小鼠继续注射相应浓度的角叉菜

胶溶液并观察至第 10 天;各组持续处理并观察 10 d;各组小鼠于 $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$ 下自由饮水、进食。

1.2.3 检测指标

(1) 出栓率、尾栓平均长度:每天记录各组的出栓小鼠数量以及尾部血栓长度。

(2) 血凝四项:小鼠处死前收集的血液置于含柠檬酸钠的离心管中,离心 $(1500 \text{ r/min}, 4^\circ\text{C}, 10 \text{ min})$ 取上层血浆,半自动血凝仪检测血凝四项。

(3) 炎症因子指标:小鼠处死后采集结肠组织,按照炎症因子试剂盒说明书测定结肠组织与血浆中 IL-1 β 、IL-10 及 TNF- α 的含量。

(4) 氧化应激指标:小鼠处死后采集结肠组织,按照氧化应激试剂盒说明书测定结肠组织与血浆中谷胱甘肽过氧化物酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、丙二醛 (MDA) 的含量。

1.3 统计学分析

使用 GraphPad Prism 6.0 多重比较分析 (ordinary one-way ANOVA) 并绘制小鼠血凝四项表格、氧化应激指标及 ELISA 结果柱状图, $P < 0.05$ 为差异具有显著性, $P < 0.01$ 为差异具有极显著性。

2 结果

2.1 各组出栓率与尾栓平均长度

如表 1 所示,0.02% 剂量组小鼠试验期间无尾部血栓形成;0.04% 剂量组小鼠第 4 天出栓 2 只,第 5、6 天各出栓 1 只,出栓率 40%;0.06% 剂量组小鼠第 5 天出栓 2 只,第 6 天出栓 8 只,出栓率 100%;

0.08% 剂量组第 4 天出栓 9 只,第 5 天出栓 1 只,出栓率 100%;0.10% 剂量组小鼠第 2 天出栓 10 只,出栓率 100%;0.20% 剂量组小鼠第 1 天出栓 10 只,出栓率 100%。

如图 1 所示,自 0.06% 剂量组至 0.20% 剂量组,小鼠黑尾长度逐渐延长,黑尾颜色逐渐加深。

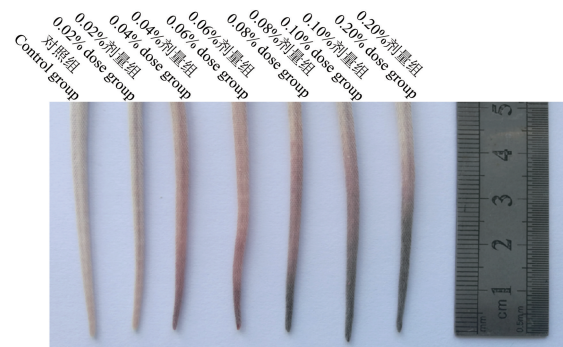


图 1 各组小鼠尾部血栓照片

Figure 1 Photos of thrombus in the tail of mice in each group

2.2 各组血凝四项结果

如表 2 所示,与空白对照组相比,0.02% 剂量组小鼠血凝四项均无显著差异;0.04% 剂量组小鼠仅 PT 显著延长 ($P < 0.05$);0.06% 剂量组小鼠 FIB 含量显著升高 ($P < 0.05$), APTT 显著缩短 ($P < 0.05$), TT 显著延长 ($P < 0.05$), PT 极显著延长 ($P < 0.01$);0.08% 剂量组、0.10% 剂量组与 0.20% 剂量组 FIB 含量极显著升高 ($P < 0.01$), APTT 极显著缩短 ($P < 0.01$), TT、PT 均极显著延长 ($P < 0.01$)。

表 1 各组小鼠尾部血栓出栓结果 ($n = 10$)

Table 1 Results of thrombus outlet in the tail of mice in each group ($n = 10$)

组别 Groups	每天出栓数 Number of bolts per day									总出栓率 (%) Total rate of bolt (%)	平均栓长 (cm) Mean bolt length (cm)
	第 1 天 Day 1	第 2 天 Day 2	第 3 天 Day 3	第 4 天 Day 4	第 5 天 Day 5	第 6 天 Day 6	第 7 天 Day 7	第 8 天 Day 8	第 9 天 Day 9		
空白对照组 Control group	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.02% 剂量组 0.02% dose group	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.04% 剂量组 0.04% dose group	0	0	0	2	1	1	0	0	0	40	0.83 ± 0.23
0.06% 剂量组 0.06% dose group	0	0	0	0	2	8	0	0	0	100	0.90 ± 0.19
0.08% 剂量组 0.08% dose group	0	0	0	9	1	0	0	0	0	100	1.28 ± 0.30
0.10% 剂量组 0.10% dose group	0	10	0	0	0	0	0	0	0	100	1.90 ± 0.32
0.20% 剂量组 0.20% dose group	10	0	0	0	0	0	0	0	0	100	2.13 ± 0.28

表 2 各组血凝四项结果($n=5$)

Table 2 Results of hemagglutination in each group($n=5$)

组别 Groups	活化部分凝血活酶时间 APTT	凝血时间 TT	凝血酶原 FIB	凝血酶原时间 PT
空白对照组 Control group	155.22 ± 18.50	57.21 ± 8.70	78.68 ± 10.09	10.32 ± 1.05
0.02% 剂量组 0.02% dose group	153.21 ± 10.84	57.52 ± 7.06	79.3 ± 5.04	10.81 ± 1.31
0.04% 剂量组 0.04% dose group	149.34 ± 2.80	61.06 ± 4.61	82.08 ± 5.29	14.30 ± 0.80 *
0.06% 剂量组 0.06% dose group	127.69 ± 10.63 *	69.65 ± 4.24 *	91.42 ± 2.98 *	15.87 ± 0.54 **
0.08% 剂量组 0.08% dose group	122.00 ± 4.11 **	73.41 ± 2.27 **	99.92 ± 2.26 **	17.60 ± 0.78 **
0.10% 剂量组 0.10% dose group	114.77 ± 7.51 **	74.44 ± 5.03 **	101.72 ± 5.83 **	17.70 ± 0.86 **
0.20% 剂量组 0.20% dose group	104.77 ± 5.72 **	79.45 ± 4.54 **	112.05 ± 4.64 **	18.40 ± 1.27 **

注:与空白组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。(下图同)

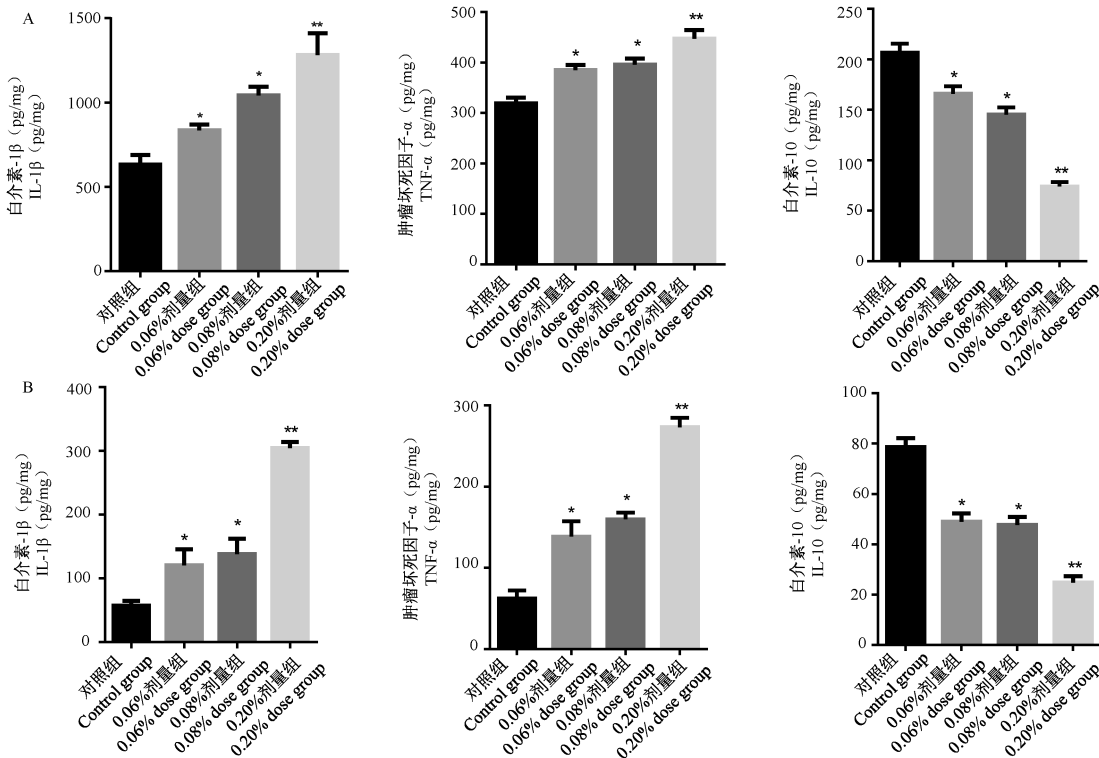
Note. Compared with blank control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. (The same in the following figures)

2.3 各组炎症因子指标检测结果

如图 2,与空白对照组比,0.06%剂量组与 0.08%剂量组结肠组织中 IL-1 β 显著升高($P < 0.05$)、0.20%剂量组 IL-1 β 极显著升高($P < 0.01$)、0.06%剂量组与 0.08%剂量组 TNF- α 显著升高($P < 0.05$)、

0.20%剂量 TNF- α 极显著升高($P < 0.01$)、0.06%剂量组与 0.08%剂量组 IL-10 显著降低($P < 0.05$)、0.20%剂量组 IL-10 极显著降低($P < 0.01$)。

与空白对照组相比,0.06%剂量组与 0.08%剂量组血浆中 IL-1 β 显著升高($P < 0.05$)、0.20%剂量



注:A:各组小鼠结肠组织中炎症因子指标检测结果;B:各组小鼠血浆中炎症因子指标检测结果。

图 2 各组小鼠结肠组织与血浆中炎症因子指标检测结果

Note. A. Detection results of inflammatory factors in colon tissues of mice in each group. B. Detection results of inflammatory factors in plasma of mice in each group.

Figure 2 Detection results of inflammatory factors in colon tissues and plasma of mice in each group

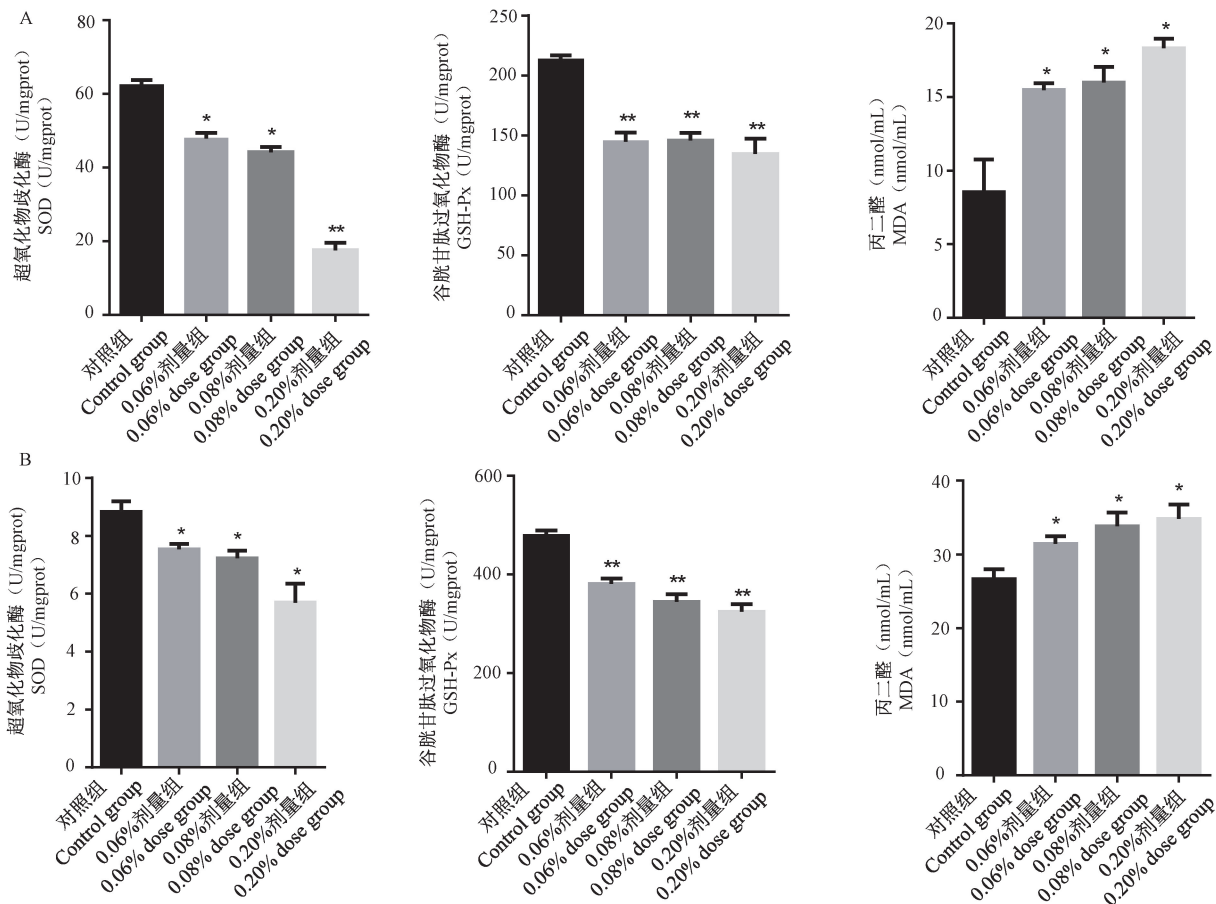
组 IL- β 极显著升高 ($P < 0.01$)、0.06% 剂量组与 0.08% 剂量组 TNF- α 显著升高 ($P < 0.05$)、0.20% 剂量组 TNF- α 极显著升高 ($P < 0.01$)、0.06% 剂量组与 0.08% 剂量组 IL-10 显著降低 ($P < 0.05$)、0.20% 剂量组 IL-10 极显著降低 ($P < 0.01$)。

2.4 各组氧化应激指标检测结果

如图 3, 与空白对照组相比, 0.06% 剂量组与 0.08% 剂量组结肠组织中 SOD 显著降低 ($P < 0.05$),

0.20% 剂量组 SOD 极显著降低 ($P < 0.01$), 0.06% 剂量组、0.08% 剂量组与 0.20% 剂量组 GSH-Px 均极显著降低 ($P < 0.01$), 0.06% 剂量组、0.08% 剂量组与 0.20% 剂量组 MDA 均显著升高 ($P < 0.05$)。

与空白对照组相比, 0.06% 剂量组、0.08% 剂量组与 0.20% 剂量组血浆中 SOD 均显著降低 ($P < 0.05$)、GSH-Px 均极显著降低 ($P < 0.01$)、MDA 均显著升高 ($P < 0.05$)。



注: A: 各组小鼠结肠组织中氧化应激指标检测结果; B: 各组小鼠血浆中氧化应激指标检测结果。

图 3 各组小鼠结肠组织与血浆中氧化应激指标检测结果

Note. A. Detection results of oxidative stress in colon tissues of mice in each group. B. Detection results of oxidative stress in plasma of mice in each group.

Figure 3 Detection results of oxidative stress in colon tissues and plasma of mice in each group

3 讨论

采用角叉菜胶制备的大/小鼠血栓模型不需要进行手术等复杂操作且对动物造成创伤小, 尾部血栓程度易于观察和测量^[5]。角叉菜胶可诱导机体组织急性炎症反应, 炎症因子释放入血后, 可损伤血管内皮细胞并导致血栓形成; 因小鼠尾部为单股动脉循环, 一旦栓塞很难形成侧支循环导致尾部组织逐渐缺血坏死^[6]。目前普遍采用 0.20% ~

0.80% 剂量的角叉菜胶制备的小鼠尾部血栓模型, 该模型出栓时间过短 (6 ~ 12 h)、尾部病变严重, 多种防治药物难以短时间内发挥疗效, 不利于相关防治药物的研究工作。故本试验采用低剂量的角叉菜胶连续腹腔注射的方式建立慢性血栓小鼠模型, 以期延长尾部血栓形成时间、减轻血栓的严重程度。0.06%、0.08%、0.10%、0.20% 剂量组小鼠出栓率均为 100%, 但各组小鼠集中出栓的时间分别为第 6 天 (80%)、第 4 天 (90%)、第 2 天 (100%)、第 1

天(100%),因此,0.06%、0.08%角叉菜胶连续腹腔注射均可建立小鼠慢性血栓模型,除尾部血栓外,其他部位(如耳部、四肢)未见明显血栓。

血凝四项(PT、APTT、TT、FIB)检测对诊断凝血系统异常的血液性疾病具有重要意义^[7]。血栓形成过程中将消耗大量凝血因子导致 PT 延长,而凝血因子的缺失则会引起 APTT 的缩短;同时在凝血酶的作用下,FIB 不断转化为纤维蛋白(血栓主要成分)并使机体血液持续保持高凝状态,当血液中纤维蛋白含量过高时,机体纤溶增强,纤维蛋白降解产物增多,导致 TT 延长^[8-9]。0.06%以上各剂量组与空白对照组相比 PT、TT、FIB 均显著升高,APTT 显著降低,表明机体凝血与纤溶平衡被打破,凝血亢进,导致各组小鼠均出现尾部血栓且 0.06%剂量组小鼠在第 6 天集中出栓,0.02%与 0.04%剂量组小鼠出栓率较低,而 0.10%与 0.20%剂量组小鼠虽然全部出现尾栓但出栓时间太短,为急性血栓模型,因此,选择 0.06%角叉菜胶连续腹腔注射 6 d 作为慢性血栓小鼠模型条件。

研究表明,腹腔注射角叉菜胶会引起大/小鼠肠道炎症,大量炎症介质的生成与尾部血栓的形成密切相关^[10-11]。0.06%、0.08%、0.20%剂量组结肠组织、血液中 IL-1 β 、TNF- α 含量均显著升高,IL-10 含量均显著降低。另外,血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VECs)在血栓形成过程中发挥重要的调节作用,VECs 通常处于两种状态:静止状态、激活状态;静止状态的 VECs 具有抗血栓作用,当局部组织炎症并释放的大量炎性介质(IL-1 β , TNF- α 等)可激活 VECs,使其抗黏附、抗凝功能将转变为促黏附、促聚集的功能,从而破坏 VECs 维持的血凝与纤溶之间的平衡状态,最终促进血栓形成^[12]。炎症与氧化应激常伴随发生,炎症、氧化应激可导致组织、细胞内产生大量活性氧(reactive oxide species, ROS),ROS 蓄积将引起血管内皮细胞损伤;还可促进免疫细胞(单核细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞等)的趋化、聚集并释放大量炎性因子,加剧血管内壁的炎症反应^[12]。0.06%、0.08%、0.20%剂量组结肠组织、血液中抗氧化酶(SOD, GSH-Px)活性均显著降低,氧化产物(MDA)含量均显著升高。综上所述,角叉菜胶连续腹腔注射可引起肠道组织的炎症、氧化应激反应,炎症介质进入血液循环系统,激活 VECs(或破坏结构),从而导致小鼠尾部血栓。因此,角叉菜胶诱导的机体炎症、氧化应激反应是

小鼠尾部血栓形成的重要原因。

0.06%的角叉菜胶溶液连续腹腔注射 6 d 可以建立慢性血栓小鼠模型,该模型形成时间长、尾部病变轻(黑尾长度短、颜色浅),为防治血栓相关药物或疗法(针刺、艾灸等)的研究提供了更加合适的动物模型。另外,除黑尾率、黑尾长度外,结合结肠组织、血液中炎症、氧化应激指标变化及血凝四项检查,可更好的评价药物或疗法的作用。值得注意的是,温度能够影响造模成功率,低温可引起血管收缩、血液流速减慢,导致黑尾时间提前,而高温则不易形成黑尾^[1,13];刘彦霞等^[3]研究发现湿度也是影响该模型的重要因素,湿度越高,黑尾出现时间越早。由于小鼠品种、个体差异及饲养环境不同,建议开展相关研究前进行预实验,确定最佳的药物浓度及给药时间。

参 考 文 献(References)

- [1] 胡三觉,田巧莲,顾建文,等.一种新的体内血栓形成动物模型[J].第四军医大学学报,1993,14(10):541-542.
Hu SJ, Tian QL, Gu JW, et al. A new animal model of thrombosis *in vivo* [J]. J Fourth Mil Med Univ, 1993, 14(10): 541-542.
- [2] 周重楚,高洪波,刘威,等.国产角叉菜胶的致炎作用[J].中国药理学通报,1988,4(4):249-250.
Zhou ZC, Gao HB, Liu W, et al. Inflammatory effects of domestic carrageenan [J]. Chin Pharm Bull, 1988, 4(4): 249-250.
- [3] 刘彦霞,赵肖萌,温宗妍,等.角叉菜胶两种给药方式制备小鼠尾部血栓模型比较[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(7):849-850.
Liu YX, Zhao XM, Wen ZY, et al. Comparison of two administration methods of carrageenan for the preparation of mouse tail thrombus model [J]. Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovascular Dis, 2013, 11(7): 849-850.
- [4] 车薇,李霞,梁艳.大鼠实验性血栓模型的建立及其应用[J].中国医院药学杂志,2008,28(12):1045,1050.
Che W, Li X, Liang Y. Establishment and application of rat experimental thrombosis model [J]. Chin J Hosp Pharm, 2008, 28(12): 1045, 1050.
- [5] 刘彦霞,郭豫,赵江燕,等.角叉菜胶致血栓动物模型制备及在功能食品评价中的应用[J].食品工业,2012,33(8):87-90.
Liu YX, Guo Y, Zhao JY, et al. Preparation of animal model of carrageenan thrombus and its application in functional food evaluation [J]. Food Industry, 2012, 33(8): 87-90.
- [6] 王莉莉,李志超,梅其炳,等.MN9202 保护血栓大鼠尾动脉血管作用[J].第四军医大学学报,2000,21(2):214.
Wang LL, Li ZC, Mei QB, et al. MN9202 protective effect of caudate artery in rats with thrombosis [J]. J Fourth Mil Med

- Univ, 2000, 21(2): 214.
- [7] 高艳新, 朱玉洁, 李慕芳, 等. 两种不同试剂对 SD 大鼠血凝四项检测结果的比对 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(10): 21–23.
- Gao YX, Zhu YJ, Li MF, et al. Comparison of four detection results of hemagglutination in SD rats with two different reagents [J]. Chin J Comp Med, 2015, 25(10): 21–23.
- [8] 杨隆恩, 张永平, 张才, 等. 海参酶解液对角叉菜胶所致小鼠血栓形成的抑制作用 [J]. 广东海洋大学学报, 2018, 38(4): 57–62.
- Yang LE, Zhang YP, Zhang C, et al. Inhibitory effect of sea cucumber enzymatic hydrolysate on thrombus formation in mice induced by carrageenan [J]. J Zhanjiang Ocean Univ, 2018, 38(4): 57–62.
- [9] 董明强, 汪蕊, 刘红柳, 等. 凝血指标及血清炎症因子在肺癌和肺部感染患者中的相关性 [J]. 西部医学, 2019, 31(12): 1923–1926.
- Dong MQ, Wang R, Liu HL, et al. Correlation of coagulation indexes and serum inflammatory factors in patients with lung cancer and pulmonary infection [J]. Med J West Chin, 2019, 31(12): 1923–1926.
- [10] Wang GQ, Xu T, Bu XM, et al. anti-inflammation effects of corn silk in a rat model of carrageenin-induced pleurisy [J]. Inflammation, 2010, 34(6): 639–644.
- [11] Yan F, Yan J, Sun W, et al. Thrombolytic effect of subtilisin QK on carrageenin induced thrombosis model in mice [J]. J Thromb Thrombolysis, 2009, 28: 444–448.
- [12] 张世田, 唐汉庆, 黄岑汉, 等. 氧化应激、炎症与冠状动脉粥样硬化关系的研究进展 [J]. 右江医学, 2017, 45(2): 235–239.
- Zhang ST, Tang HQ, Huang CH, et al. Research progress in the relationship between oxidative stress, inflammation and coronary atherosclerosis [J]. Youjiang Med, 2017, 45(2), 235–239.
- [13] 魏陵博, 戎冬梅, 吉中强, 等. 角叉菜胶致大鼠尾部血栓形成的机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(5): 542–543.
- Wei BL, Shu DM, Ji ZQ, et al. Mechanism of carrageenan induced thrombosis in rat tail [J]. Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovascular Dis, 2008, 6(5): 542–543.

[收稿日期] 2020-06-16