

齐俊芳,包龙. 兔脑出血模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(11): 123-127.
Qi JF, Bao L. Research progress on rabbit model of cerebral hemorrhage [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(11): 123-127.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019. 11. 019

兔脑出血模型研究进展

齐俊芳,包 龙*

(苏州大学附属第一医院,江苏 苏州 215000)

【摘要】兔与灵长类动物具有相似的进化历史,具有与人类相似的脑血管形态特征,并且易于定位基底神经区域,成功率高,长期死亡率低,故被视为制作脑出血模型较为理想的动物。目前兔脑出血模型制作主要有以下几种方法:①自体血注入脑出血模型;②胶原酶诱导脑出血模型;③创伤脑出血模型;④刺破大脑中动脉所致脑出血模型。该模型制作成功与否可通过以下方面评估,如:行为学、大体解剖、影像学、病理学等方面;而制作成功的模型可用来研究脑出血的病理生理机制、早期诊断方法、探索新的治疗方式等。本文主要对兔脑出血模型进行综述。

【关键词】兔;脑出血;动物模型

【中图分类号】R-33 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2019) 11-0123-05

Research progress on rabbit model of cerebral hemorrhage

QI Junfang, BAO Long*

(The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, China)

【Abstract】Rabbits have similar evolutionary history to primates, similar cerebral vascular morphological features to humans, and easily localized basal ganglia. Moreover, as their success rates for cerebral hemorrhage modeling are high, while long-term mortality is low, rabbits are considered to be an ideal research model of cerebral hemorrhage. At present, there are several method for inducing a rabbit cerebral hemorrhage model: ① autologous blood injection, ② collagenase induction, ③ trauma, and ④ caused by puncturing middle cerebral artery. Whether the model has been successfully established can be assessed through the following aspects: behavioral analysis, gross anatomy, imaging, pathology, and so on. And the successfully established models can be used to study the pathophysiological mechanisms of cerebral hemorrhage and early diagnosis method, and to explore new treatment method, etc. This article mainly reviews the rabbit model of cerebral hemorrhage.

【Keywords】rabbit; cerebral hemorrhage; animal model

脑出血是指由脑血管破裂引起的脑实质出血。我国脑出血占有所有脑卒中的 18.8%~47.6%。脑出血发病率危险,病情变化迅速,死亡率高。3 个月内的死亡率 20%~30%^[1]。脑出血造成了沉重的社会经济负担,故对脑出血的病因、病理生理改变、诊断、治疗等方面的研究近年来重视程度逐渐加深。

为了更好的认识和了解脑出血,需借助于与临床作用机制相似的模型,并通过它来研究其病理生理机制、诊断、治疗等。因此,制作稳定且可复制的脑出血动物模型尤为重要。脑出血的动物模型始建立于 20 世纪 60 年代,通过输注自体血建立脑出血模型,主要应用于狗、猴子、猫等大型动物^[2]。随后由

[作者简介]齐俊芳(1994—),女,硕士研究生,专业:急诊医学。E-mail: 20185232214@stu.suda.edu.cn
[通信作者]包龙(1976—),男,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事脑出血研究。E-mail: Baolong@suda.edu.cn

于立体定位仪的发明、动物伦理、费用等原因,加之大鼠尾状核较易定位,更多的重心放在大鼠脑出血模型的一系列研究上,因此脑出血的大鼠模型较为成熟。而兔脑出血模型始于 20 世纪 80 年代^[2],与大型动物模型相比费用较少,且其高成功率和低长期死亡率可以帮助医疗人员更好研究脑出血后的长期神经功能和病理生理机制;与大鼠相比,兔基底神经节更发达,兔脑容积明显大于大鼠,便于外科手术和标本采集。因此,是较为理想的制作脑出血模型的动物。

1 兔脑出血模型的建立方法

1.1 自体血注入脑出血模型

该模型的建立主要分为采血过程和血液注入过程。

取血过程:根据自体血的来源,一般有以下几种:耳正中动脉血,股动脉血^[3-4],心室血^[5-6]。心室穿刺血液采样血液采集时间短,不易凝固。然而穿刺过程有导致心跳骤停的风险,实验中应用率不高。股动脉血液采集创伤性大,采血成功率低,影响下肢功能,干扰行为观察评分^[2],需抽取少量血液时一般不作为首选。耳正中动脉采集血较为简便,损伤较前两者都小,不影响动物的行为学评分,但取血时间稍长且易凝血,需采血成功后尽快注入脑内,此为建造兔脑出血模型中最为常用的采血方法。在兔脑出血实验中为了更好模拟临床脑出血,大多数实验动脉血不抗凝,直接将新鲜动脉血注入脑内。

注血过程:获得自体血后,如何注入脑内又是个很关键的问题。自体血注入脑出血模型目前主要有两种方法:一种是抽取新鲜的自体动脉血,然后直接注射到大脑中,另一种是动脉插管颅内注射。注射目标区域多选择基底节区(人脑出血好发部位),另外可根据不同的研究目的、实验要求选择不同的注入部位,如基底节区、脑叶等均可。目前,多采用立体定位仪与兔脑图谱结合使用以进行定位。固定兔头后,沿正中线作切开口,暴露“十”字缝和“人”字缝。调整兔头部平面,使“十”字缝比“人”字缝高 1.5 mm。参考 Sawyer 兔脑立体定位图谱^[7],根据目标区域找到对应坐标。该图谱将穿过前囟中心(十字缝中心)的冠状面,作为冠状零平面(AP0)。A1 表示 AP0 前 1 mm 的冠状面,P1 表示 AP0 后 1 mm 的冠状面。将通过十字缝交叉点的矢

状平面作为矢状零平面,如 R6 代表矢状零平面右 6 mm 的矢状平面,水平零面 H0 在颅骨顶前囟下方 12 mm 处的水平面。制作兔脑出血模型时常用的位置有:内囊后肢(P1 mm, R6 mm, H13 mm)^[8],基底节外侧区(A2 mm, R5 mm, H6 mm)^[4]等。注血量多为动物脑体积的 1%~5%,兔为 0.5~3 mL^[9]。1985 年 Kaufman 等^[10]首次将兔用于颅内出血(intracerebral hemorrhage, ICH)模型研究,用 0.5 mL、0.75 mL、1.5 mL、2.0 mL、3.0 mL 等不同注血量将一组兔脑出血的形态学和生存率进行了比较。其中注射 2~3 mL 血液的兔死亡率为 41%,且分组中注射 2 mL、2.5 mL、3 mL 自体血的兔随着注入血液的增多,兔的死亡率逐渐增高,分别为 1/9、4/6、2/2,这些兔的死亡在注血后几小时内即可迅速发生。故若需要长期观察兔模型,为保证兔的长期生存率,在兔脑出血的建造中要控制注血量,该实验提示控制在 1.5 mL 以下相对较为安全。另外在该实验中也观察到小剂量注血后血液易进入脑室或蛛网膜下腔的情况,超过 2 mL 时可观察到明显的血液溢出,故在制作兔脑出血模型时需考虑到注射压力高导致破入脑室或沿针道返流的问题,注血量,注射速度,留针时间都是关键。而近几年有学者分梯度定量向兔脑内注血,结果示 0.3 mL 是最佳注入量^[4],而另外也有学者注入 0.5 mL 血液兔也耐受良好^[11-13]。从近些年文献来看,注血量无统一定论,综合来看注血量均不超过 0.5 mL、注射速度不超过 40 $\mu\text{L}/\text{min}$ 。

一种是将新鲜的自体动脉血直接注入大脑。具体如下:2001 年张亦波等^[4]采用双套管结合微量泵和立体定位术进行两次注血、三次拔针法成功造出了兔脑基底神经节出血模型。双套管包括内套管和外套管以及针芯。第一步:以 40 $\mu\text{L}/\text{min}$ 向套管内注入目标注血量的血 1/4,然后将针芯插入内套管,停针 7 min;第二步:将内插管向下插入 2.5 mm(通过血凝块)并从股动脉抽取 0.3~0.5 mL 新鲜血液。使用显微注射泵以 40 $\mu\text{L}/\text{min}$ 将剩余的 3/4 血液注入套管,再将针芯插入套管内。拔针分三步:第一步:插入芯后,将套管固定 8 min 后,将内套拉出 2.5 mm;第二步:在该位置固定套管 10 min 后,将两个套管同时拔出 3 mm;第三步:该位置固定 12 min 后,将两个套管同时缓慢拔出。本实验形成的 34 例脑内血肿均为 100%,针道血液返流率为 0。作者将新鲜的未肝素化自体血注入 34 只兔基底神

经节的侧面区域,并通过连续冰冻切片计算血肿体积、观察血肿本身和周围组织形态。结果 300 μL 组中的 20 只兔只有 2 例失败,合格率达 90%,且失败的兔考虑与针的定位和麻醉的不稳定性有关。500 μL 组 8 只兔的合格率仅为 62.5%,3 例不合格。因此,笔者认为注射量 300 μL 所形成的出血量适中,可观察到兔有脑出血后的症状表现,较少出现短期内迅速死亡的事件,故是适当的血液注射量。该实验中的方法避免了兔注血期间的血液反流,和在拔出针头时和取出针头后,由针头路径中的血液损失引起的血肿量的差异。而 2009 年 Yu 等^[3]采用了类似的方法建造兔脑出血模型。据报道该方法的实验存活率达到了 93.5%,且未发生破入侧脑室和蛛网膜下腔的意外,该方法使自体血注射法形成脑内血肿模型达到稳定可控。另外在制作脑出血模型时,考虑到兔的凝血时间约为 5 min^[14],留针时间一般都不小于 5 min^[3-4, 6, 12, 15-16]。

另一种是通过动脉插管进行颅内血液注射。2001 年 Qureshi 等^[17]为了研究与脑出血相关的细胞损伤,遂利用此法建造兔脑出血模型,通过自制的分流导管将动脉血立体定位植入兔的额叶,并使用兔的动脉压将血液缓慢注入额叶的深部。该实验指出缓慢的灌注会限制血液破入蛛网膜下腔或脑室,且可以模拟渐进的脑出血血凝块形成过程,更接近人类脑出血的自然过程。

自体血注入脑出血模型不能模拟脑出血时动脉破裂和快速血肿形成的过程,也不能模拟出血后血肿的持续扩张。然而,由于注射的为非肝素化的自体血,故可以观察到血液凝固过程中血管活性释放物质对脑循环和脑组织的影响。因此,它更接近临床脑出血,并且在一定程度上类似于人脑出血的病理过程,加之操作简单且易于定位,可根据实验目的选择目标区域致大脑各个部位出血,故在家兔脑出血模型制作时是最常用的方法。

1.2 胶原酶诱导脑出血模型

胶原酶是一种金属酶,可以破坏细胞基底膜和组织中细胞间基质的胶原蛋白,导致血管壁受损并导致血液外渗。胶原酶有很多种,其中 IV 型和 VII 型细菌胶原酶广泛用于脑出血动物模型的制备,目前还没有研究报道它们之间的差异^[18]。1993 年, Rosenberg 等^[19]首次报道了胶原酶诱导的脑出血模型。该模型的缺点是胶原酶诱导的脑出血形成时间较长,且血肿为弥漫性渗血与脑组

织的混合物。它并非完全的血肿,故与临床脑内血肿的急性发生存在一定差距。为此,一些学者通过向大脑注射胶原酶和肝素混合物来改善这一点。据研究该模型注射后比较单纯胶原酶注射血肿区形成,血肿大小基本一致,神经行为学显示偏瘫提前。这种改进的优点是可以显著减少产生相同大小的血肿所需的胶原酶的量。另外研究中观察到加入肝素后致出血时间延长,血肿迅速形成,形状一致,可重复性高。

该方法主要应用于大鼠。有国内学者曾报道将该方法应用于兔,成功造出了兔脑出血模型,据报道,兔内囊出血可在注入胶原酶 30 min 内引起,效果稳定^[20]。该学者采用微量注射器抽取胶原酶配置液 6 μL ,其配置比例为(VII 型胶原酶 0.2 U+肝素 2 U)/ μL ,需要在 5 min 内缓慢注入兔脑组织,停针 2 min 后慢慢取出针头。注射胶原酶 30 min 后,固定脑并取出冠状切片,可观察到明显的脑出血。组织切片显示大量红细胞从血管中漏出。行为学方面观察到兔在注射胶原酶 4 h 后具有肢体运动障碍,身体扭曲到一侧,详细的观察显示兔的舌头是歪斜的,舌头会伸到病变肢体的对侧^[20]。

胶原酶注入法诱导脑出血,操作简单,出血量容易控制,周期短。其优点是可以更好地模拟人类自发性颅内出血和出血后血肿不断扩大的动态过程,该模型的成功率和稳定性较高,但该模型的缺点是胶原酶诱导的脑出血主要是渗出,而不是完全血肿。临床上见到的脑血管破裂引起的脑出血与之有一定的差距,且炎症反应明显,不适合研究脑出血后炎症反应的机制^[21]。与自体血注入脑出血模型相比,该方法对脑组织具有直接的细胞毒作用。该方法使血脑屏障受损更严重,神经功能缺损程度也更重,恢复时间更长。因此动物实验中多用此来研究脑出血后的水肿情况或药物治疗后的预后观察。

1.3 创伤致脑出血模型

通过外部打击暴力的方法造成兔的颅脑外伤,从而导致颅内血肿形成。该方法所受暴力不可量化加之个体差异影响,导致颅内血肿形成时机、大小、部位无法预测,且动物易多发伤、心跳骤停,需心肺复苏、开通静脉通道及时抢救等,对实验人员要求高耗费大且造模成功率不稳定^[22-24],造模成功率低且可重复性差^[25],导致在兔脑出血动物模型建造中受限。

1.4 兔脑出血模型的其他方法

通过刺破大脑中动脉制作脑出血模型是近年来随着影像技术的进步新兴的一种方法。据报道,2005 年,周宇腾等人^[26]实施了数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)介导下的犬大脑中动脉穿刺术,成功制作了脑出血模型。该方法可以在很大程度上模拟人脑中血管破裂的过程,但该方法成本高,操作者需要高技术并且易受辐射的影响。基于辐射安全因素考虑,2012 年周璇等^[27]首次应用超声介入方法制作脑出血模型,大脑中动脉的主要分支在超声引导下被针刺引起出血,类似于人 ICH 中的血管破裂。然而,限于声学特性,超声引导的 ICH 模型需要开放骨窗,其对动物具有很大的损害并且出血量不固定。该方法与缺血诱发脑出血^[28]、脑血管撕脱诱导脑出血模型^[29]主要见于应用于大型动物如犬类、猪类等,在小动物脑出血模型上应用较为罕见。偶有学者曾在白兔上利用显微镜下用特制刀片钩破大脑中动脉制作脑出血模型,实验中共使用 50 只兔制作脑出血模型,实验前期 4 d 共死亡 8 只兔,前期死亡率偏高导致长期存活率受限^[30]。

2 兔脑出血模型的评估方法

兔脑出血模型建立后,成功与否可从多方面评估,如:行为学评分、大体解剖、影像学(多为头颅 CT 或 MRI)、病理学等。行为学方面:目前无针对兔脑出血的行为学评分,兔脑出血的实验中多采用犬脑卒中、鼠脑卒中的评分,目前兔脑出血实验中应用较多的为 Purdy 评分法(犬)^[31]、Longa 法(鼠)^[32];大体解剖方面:一般为处死兔后断头取脑、切片,进针层面多可见血肿形成表示造模成功,切片可放置于计算扫描仪下计算血肿面积(S),进而累加计算血肿体积,公式为血肿体积(μL) = $(S_1 + S_2 + S_3 + \dots + S_n) \times \text{总扫描片数} \times 0.5 / 2$ ^[4];影像学方面:CT、MRI 在兔脑出血造模评价中较常应用^[33],影像学中可见到异常出血灶密度影存在,若与进针部位相符,即可证明血肿存在,优点是无创、快速、便捷,并可通过影像测量计算血肿体积,多采用 Tada 公式(出血量 = 长 × 宽 × 高 × 0.5)^[12];病理方面:评价脑出血造模成功与否的金标准,兔断头取脑,脑组织置于福尔马林中固定、石蜡包埋、切片、HE 染色,切片可见出血灶内大量变形红细胞,边缘可见炎性细胞,周边可见坏

死神经细胞和胶质细胞,即可通过病理证明兔脑出血造模成功。

3 小结

相比于兔脑出血模型,大鼠脑出血模型更为成熟及在实验中使用数量、分组存在一定的优势,但从手术操作、标本收集、影像学评价、长期预后观察等方面来看,大鼠脑出血模型有局限性,而兔有更大的优势,原因如下:①相比大鼠,兔脑生理解剖更接近人脑,人脑脑出血多发生于基底节区,而兔脑基底节区较为发达,制作基底节区脑出血模型较为方便。②兔脑平均脑容量为 30 g,大鼠平均为 6 g,相差五倍^[34],大鼠脑容积小,造模成功后脑血肿测量及影像学评价较为困难;而兔脑大小适中,便于磁场处理和 CT 扫描^[30],脑出血后影像的变化、脑出血后周围脑组织的灌注、测量脑血肿范围的实验中较常用到兔模型。③兔脑容积大,手术操作、标本收集较为方便,实验中比较脑血肿清除术的效果时常用到兔模型,加之兔静脉表浅,便于采血、监测血清指标及开通静脉通道维持术中生命体征、便于抢救^[4]。④兔性情温和,脑出血多为一侧肢体瘫痪,一般无其他损害,易于长期饲养、观察^[30],可为大型动物(如狗、猴)脑出血建模提供参考依据。

本文中提到的刺破大脑中动脉制作脑出血模型、创伤脑出血模型由于各自的局限性,目前较少用于兔脑出血实验研究。总体来说,自体血注入脑出血模型和胶原酶诱导脑出血模型是兔脑出血实验中两种较为常见的建模方法。如果观察脑出血的早期形成和病理生理变化,则自体血注入法更为合适,如果观察长时间过程的功能预后,则应选择胶原酶诱导模型。在兔脑出血模型的构建中,前者更为经典和成熟,胶原酶诱导的脑出血模型在大鼠脑出血模型的构建中应用相对较为成熟,而在兔脑出血模型建造中应用相对较少,故胶原酶在兔脑出血模型中的应用剂量、注射速度、注射时间、留针时间尚无统一论,可进一步研究探索。

参考文献:

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2014) [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-444.
- [2] Ma Q, Khatibi NH, Chen H, et al. History of preclinical models of intracerebral hemorrhage [M]. Acta Neurochir Suppl, 2011, 111(1): 3-8.

- [3] Yu Z, Chen LF, Li XF, et al. A double-injection model of intracerebral hemorrhage in rabbits [J]. J Clin Neurosci, 2009, 16(4): 545-548.
- [4] 张亦波, 张玉林, 陈衍城, 等. 稳定、可控的兔脑内血肿模型的建立 [J]. 中华实验外科杂志, 2001, 18(3): 269-271.
- [5] Li G, Sun J, Ma K, et al. Construction of a cerebral hemorrhage test system operated in real-time [J]. Sci Rep, 2017, 7: 42842.
- [6] Yang L, Liu W, Chen R, et al. *In vivo* bioimpedance spectroscopy characterization of healthy, hemorrhagic and ischemic rabbit brain within 10 Hz-1 MHz [J]. Sensors, 2017, 17(4): 791.
- [7] Sawyer CH, Everett JW, Green JD. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates [J]. J Comp Neurol, 1954, 101(3): 801-824.
- [8] 景文莉, 张向群, 金学隆. 家兔内囊出血模型制作及出血后颅内压和迷走神经放电变化的研究 [J]. 陕西医学杂志, 2007, 36(1): 18-21.
- [9] 何纲, 刘茂才. 实验性脑出血动物模型的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2001, 28(2): 80-83.
- [10] Kaufman HH, Pruessner JL, Bernstein DP, et al. A rabbit model of intracerebral hematoma [J]. Acta Neuropathol, 1985, 65(3-4): 318-321.
- [11] 陶胜忠, 苏芳忠, 杨金庆, 等. 兔脑内血肿模型的制作 [J]. 河南医科大学学报, 2001, 36(6): 674-675.
- [12] Wu G, Jiao Y, Wu J, et al. Rosiglitazone infusion therapy following minimally invasive surgery for intracranial hemorrhage evacuation decreased perihematomal glutamate content and blood-brain barrier permeability in rabbits [J]. World Neurosurg, 2018, 111: e40-e46.
- [13] 牟朝晖, 吴剑, 周和平, 等. 人羊膜上皮细胞移植治疗兔脑出血 [J]. 中华创伤杂志, 2013, 29(11): 1112-1116.
- [14] 张建军, 刘铁. 兔脑出血模型的建立及其方法比较 [J]. 浙江临床医学, 2007, 9(6): 727-728.
- [15] Wu J, Chen J, Guo H, et al. Effects of high-pressure oxygen therapy on brain tissue water content and AQP4 expression in rabbits with cerebral hemorrhage [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(3): 1579-1584.
- [16] Koeppen AH, Dickson AC, Smith J. Heme oxygenase in experimental intracerebral hemorrhage: The benefit of Tin-mesoporphyrin [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2004, 63(6): 587-597.
- [17] Qureshi AI, Ling GS, Khan J, et al. Quantitative analysis of injured, necrotic, and apoptotic cells in a new experimental model of intracerebral hemorrhage [J]. Crit Care Med, 2001, 29(1): 152-157.
- [18] 陈彦克, 陈衍城. 自发性脑出血动物模型 [J]. 国外医学(脑血管疾病分册), 2004, 12(8): 576-578.
- [19] Rosenberg GA, Estrada E, Kelley RO, et al. Bacterial collagenase disrupts extracellular matrix and opens blood-brain barrier in rat [J]. Neurosci Lett, 1993, 160(1): 117-119.
- [20] 刘文博. 电阻抗体层成像(EIT)技术对自发性脑出血实时监护的可行性实验研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2012.
- [21] James ML, Warner DS, Laskowitz DT. Preclinical models of intracerebral hemorrhage: a translational perspective [J]. Neurocrit Care, 2008, 9(1): 139-152.
- [22] 曹云星, 张静, 尹志勇, 等. 兔颅脑棍棒打击伤模型的建立及实验条件探讨 [J]. 军事医学, 2013, 37(12): 914-916, 931.
- [23] 谭源福, 曹美鸿, 刘运生. 减速性脑损伤动物模型的创建 [J]. 中华创伤杂志, 2001, 17(4): 212-215.
- [24] 袁涛, 刘怀军, 全冠民, 等. 兔闭合性颅脑外伤功能影像学模型的建立 [J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(1): 33-35.
- [25] 罗思敏, 冉慕光, 余丹媛, 等. 机械性损伤致脑出血动物模型的建立 [J]. 广东公安科技, 2017, 25(1): 49-52.
- [26] 周玉滕, 李红卫, 石义亨, 等. DSA 介入下制作犬脑出血模型的研究 [J]. 医学影像学杂志, 2005, 15(12): 1092-1095.
- [27] 周璇, 陈力, 李蓓, 等. 超声引导脑出血动物模型的建立及其应用研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2012, 21(4): 340-343.
- [28] 安庆祝, 毛颖, 朱巍. 植入异物法构建自发性脑出血实验动物模型 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(50): 9934-9936.
- [29] 周璇. 脑出血动物模型的建立与超声介入实验研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2012.
- [30] 谢青, 郭云琴. 磁场治疗白兔脑出血的安全性及疗效的实验研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26(8): 459-461.
- [31] Purdy PD, Devous MD, Batjer HH, et al. Microfibrillar collagen model of canine cerebral infarction [J]. Stroke, 1989, 20(10): 1361-1367.
- [32] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.
- [33] 李华兵, 赵瑞峰, 晋记龙, 等. 超高场 3.0T 磁共振敏感加权成像对脑出血的动物实验研究 [J]. 实用医学影像杂志, 2016, 17(6): 504-506.
- [34] 陶胜忠, 苏芳忠, 杨金庆, 等. 兔颅内血肿吸收速度比较及 VWF 的表达 [J]. 河南医科大学学报, 2001, 36(6): 675-677.

[收稿日期] 2019-06-18