

基于数据挖掘的深静脉血栓形成动物模型建立与分析

张筱杉, 张 玥, 季 博, 张长林*

山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

摘要:目的 探讨深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)动物模型建立的要素,提高造模成功率,为深静脉血栓形成的研究提供规范化的动物模型。方法 以中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed数据库收录的期刊文献为资料来源,以动物模型的应用、实验动物种类、造模的方法、检测指标为分类依据建立数据库,使用SPSS Modeler 18.0、SPSS Statistics 22.0软件对导入的数据进行关联规则分析和因子分析。结果 对纳入的246篇符合标准的文献数据进行分析,造模主要用于DVT机制研究,实验动物使用雄性C57BL/6小鼠最多,通常运用下腔静脉结扎法造模,检测最多的指标为血栓质量/长度。通过关联规则及因子分析得出4组关联强度高的检测指标,并提取10个公因子。结论 结合现代信息技术,将实验动物模型的关键指标数据进行更深层次的整合与分析,有助于建立更加科学、标准化的动物模型,对进一步探究DVT的发病机制及治疗方法具有重要意义。

关键词:数据挖掘;深静脉血栓形成;动物模型;关联规则分析;因子分析

中图分类号:R285 文献标志码:A 文章编号:0253-2670(2021)23-7272-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.23.021

Establishment and analysis of deep vein thrombosis animal models based on data mining

ZHANG Xiao-shan, ZHANG Yue, JI Bo, ZHANG Chang-lin

Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Objective To discuss the elements of the establishment of deep vein thrombosis (DVT) animal models, aiming to improve the success rate of model building and provide a standard animal model for the study of DVT. **Methods** With the help of the journal literatures included in CNKI, Wanfang data, VIP database and PubMed database as data sources to collect information. The database was established according to the application of models, experimental animal types, modeling methods, detection indicators. By using SPSS Modeler 18.0, SPSS Statistics 22.0 software to perform association rule analysis and factor analysis on the imported data. **Results** The data of 246 articles that met the criteria were analyzed. Modeling was widely used in the formation mechanism of DVT. Most of animal types were male C57BL/6 rats. The inferior vena cava ligation method was commonly used to create a model. The most frequently detected indicators were thrombus mass/length. Through association rules and factor analysis, four sets of detection indicators with high association strength were obtained, and 10 common factors were extracted. **Conclusion** This study used modern information technology to conduct deeper integration and analysis of key indicator data of animal models, which could contribute to the establishment of a more scientific and standardized animal model. It is of great significance to further explore the pathogenesis and treatment of DVT.

Key words: data mining; deep venous thrombosis; animal models; association rule mining; factor analysis

深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)是血液在深静脉内异常凝结引起的静脉回流障碍性疾病,属于中医学“股肿”“瘀血流注”范畴。《血证论》认为“瘀血流注,亦发肿胀,乃血变成水

之证”,本病多因久卧、创伤、术后等气血运行不畅,瘀血阻络,营血回流受阻,聚而为湿所致。现代研究表明,其发病机制与血液高凝、血流滞缓、血管内皮功能异常、遗传因素、基因突变、继发危险因

收稿日期:2021-08-12

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774311)

作者简介:张筱杉(1992—),女,医师,硕士,从事周围血管疾病的研究。Tel:15662701750 E-mail:123591865@qq.com

*通信作者:张长林,主任药师,教授,从事中药质量控制及应用研究。E-mail:szyczl@sina.com

素(如创伤、手术等)密切相关^[1]。该病早期起病较隐匿,症状不明显,易漏诊、误诊,若不能及时诊治,可能引发致命性肺栓塞。其高发率、高死亡率及反复发作严重威胁着人类的健康安全。因此,深入开展 DVT 发病机制及各种干预过程的有效性研究,对预防、诊断和治疗 DVT 具有重要意义。

该项研究中动物模型的建立是一项关键性技术,是研究人体内静脉血栓形成和发展的基础,有助于探究 DVT 发病机制,筛选最有效的治疗药物和措施。近 10 年来,DVT 动物模型的研究积累了大量成功经验和资料。本研究检索 DVT 相关研究文献,筛选出国内外期刊公开发表的有关 DVT 动物模型的实验研究性论文,对 DVT 动物模型应用情况、动物种类、造模方法、检测指标进行阐述,为今后 DVT 建模研究提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源

在中国知网、万方数据库、维普中文期刊服务平台的“高级检索”,以“深静脉血栓形成”并且“动物模型”或“鼠”或“猪”或“兔”或“犬”为主题检索;在 PubMed 数据库以“deep venous thrombosis”AND “animal model”OR “mouse”OR “pig”OR “rabbit”OR “dog”为主题检索。时间限

定为 2010 年 1 月 1 日—2021 年 7 月 31 日,共检索到 1042 篇相关文献。

1.2 文献筛选标准

纳入 DVT 相关的全部造模成功的实验研究性文献,剔除会议、硕博论文、报纸、综述、理论研究及资料不全的文献。

1.3 统计学方法

按照动物模型建立时的动物模型应用情况、实验动物种类、造模的方法、检测指标为分类依据,录入 Excel 2020 建立 DVT 动物模型数据库。使用 SPSS Modeler 18.0 进行关联规则分析,SPSS Statistics 22.0 提取公因子进行因子分析。实验动物名称、种类等均参照《实验动物与动物实验技术》^[2]进行规范。

2 结果与分析

2.1 动物模型的应用

共筛选出 246 篇文献。近年来,DVT 动物模型主要应用于 DVT 的形成机制、受试药物的药效评价、DVT 的诊断和 DVT 的消退机制等研究领域,应用情况见表 1。

由表 1 可知,在 DVT 形成机制、药物的药效、DVT 诊断及 DVT 消退机制的研究时,实验中使用最多的动物及造模部位均为鼠-下腔静脉。

表 1 动物模型应用情况分布

Table 1 Distribution of animal model applications

动物模型应用	频数	动物种类	造模部位	占比/%	动物模型应用	频数	动物种类	造模部位	占比/%
DVT 形成机制	106	鼠	下腔静脉	68.9	DVT 诊断	30	鼠	下腔静脉	30.0
			股静脉	19.8				股静脉	13.3
		兔	股静脉	5.7			颈静脉	3.3	
			下腔静脉	2.8			兔	下腔静脉	20.0
		犬	股静脉	1.9			颈静脉	13.3	
			猪	股静脉			0.9	股静脉	10.0
受试药物的药效评价	102	鼠	下腔静脉	42.2	犬	股静脉	10.0		
			股静脉	25.5	DVT 消退机制	8	鼠	下腔静脉	50.0
		兔	股静脉	22.5				股静脉	25.0
			下腔静脉	8.8			兔	股静脉	12.5
		猪	股静脉	1.0	下腔静脉	12.5			

在 DVT 形成或消退机制研究中,研究者多以信号通路、基因表达、基因突变等为研究的切入点,以鼠类作为构建基因工程的动物。鼠类因繁殖能力强、周期短、易进行基因操作,在实验选择中所占比率较高。在评价受试药物的药效时,造模的取材

部位多选择与左肾静脉交界处远端的肾下下腔静脉(inferior vena cava, IVC),由于 IVC 产生的样本大小足以研究静脉壁和静脉血栓,且解剖结构清晰、材料充足,便于实验前后血栓形成与溶解的对比观察,是检测药物治疗 DVT 疗效的主要选择材料^[3]。

但 IVC 的自身局限性仍值得探究, 如 IVC 没有瓣膜、宽度不一、侧支数量较多、管壁较薄等^[4], 研究时使用超声、介入等检测较为困难。

2.2 实验动物种类

将实验动物种类按照使用频数进行排序, 共 12 类。频数最高的前 2 位分别是 C57BL/6 小鼠 (74 次, 30.1%)、SD 大鼠 (67 次, 27.2%), 动物种类分布情况见图 1。实验动物的性别以雄性 (120 次, 48.8%) 最多, 性别分布情况见图 2。在具体实验的动物选择中, 排名前 2 位的是雄性 C57BL/6 小鼠 (46 次, 18.7%)、雄性 SD 大鼠 (31 次, 12.6%), 频数分布见表 2。

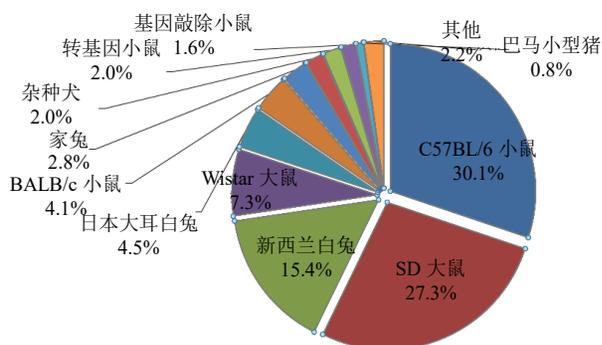


图 1 实验动物种类分布

Fig. 1 Distribution of experimental animal species

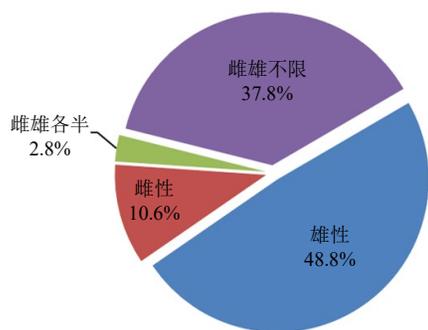


图 2 实验动物性别分布

Fig. 2 Sex distribution of experimental animals

通过以上数据分析, 常用于建立 DVT 模型的动物主要有鼠、兔等, 以鼠模型为多。因为鼠的优势主要表现在: ①遗传或药理学干预的可能性, 如鼠类的先天遗传性和后天可调性, 即其生存中的病毒携带能力、营养、环境、质量等均可全面控制, 可模拟人类疾病各种阶段的模型, 保证实验结果的精确性、均一性^[5]。②技术操作的可行性, 与成像平台的兼容性较好^[6]。③应用成本低, 易于取得。但啮

表 2 实验动物种类频数分布 (n≥5)

Table 2 Frequency distribution of experimental animal species (n ≥ 5)

动物种类	频数	动物种类	频数
雄性 C57BL/6 小鼠	46	雌性 C57BL/6 小鼠	11
雄性 SD 大鼠	31	雄性 BALB/C 小鼠	9
SD 大鼠, 雌雄不限	27	雌性 SD 大鼠	8
新西兰白兔, 雌雄不限	22	Wistar 大鼠, 雌雄不限	7
C57BL/6 小鼠, 雌雄不限	17	转基因小鼠, 雌雄不限	7
雄性新西兰白兔	13	家兔, 雌雄不限	5
雄性 Wistar 大鼠	11		

齿动物体质量小、寿命短和代谢率高, 使其在血流动力学、凝血过程等与人类存在潜在差异, 它们对实验干预的反应往往与人类不同。

针对鼠类模型的缺点, 不少研究者应用了 DVT 兔模型, Singh 等^[7]采用兔右颈静脉造模, 证实了超声辅助血管内激光溶栓用于 DVT 溶栓的可行性。新西兰白兔在可操作性、深静脉条件等方面均优于鼠类, 如兔类深静脉管径相对较粗、血容量充足、造模后成形极为迅速、血栓容量大、测量数据更为方便等。但兔类饲养成本高, 且造模时活动能力强而栓子形成早期易于脱落造成肺栓塞, 对实验数据的测量有干扰性, 在实验中应用频率相对较低。

2.3 造模方式

将实验动物造模方式归纳为 9 种。其中, 使用频数 ≥ 50 的共 2 种, 累积出现 141 次, 分别是下腔静脉结扎法 (75 次, 30.5%) 和下腔静脉狭窄法 (66 次, 26.8%)。造模方式分布情况见表 3。

健康的实验动物处于抗凝-凝血的动态调节平衡中, 若不采取一定的干预方式, 不易自发形成 DVT。目前实验中使用的造模方式, 多依据 Virchow 提出的血栓形成 3 大要素, 即血管壁损伤、血流缓慢、血液高凝状态来实现。

根据表 3 所示, 研究中大多采用了下腔静脉结扎法。下腔静脉模型主要包括瘀滞和狭窄模型, 即对左肾静脉远端的 IVC 直接结扎或狭窄结扎, 从而分别实现血液瘀滞或少量诱导血栓形成。瘀滞模型将产生严重的静脉壁反应, 导致内皮细胞损伤从而启动内源性凝血途径^[8], 其机制主要基于白细胞和内皮细胞增强的组织因子表达、P-选择素表达和白细胞微粒^[9-10], 可模拟血管完全闭塞的血栓形成。由

表3 造模方式分布

Table 3 Distribution of modeling methods

造模方式	原理	操作方案	化学异物种类	成模时间	占比/%
下腔静脉结扎法	通过结扎阻断下腔静脉,使局部血流淤滞、低氧、血管内皮损伤、发生炎症反应等	实验动物麻醉后,沿腹部正中线切开进入腹腔,将肠管用生理盐水纱布包裹保护后推置右侧,显露下腔静脉,于左肾静脉与下腔静脉汇合处下方结扎下腔静脉及其主要属支,后还纳肠管并关闭腹腔		2 h	30.5
下腔静脉狭窄法	通过外力加压机下腔静脉,保持近心端通畅,使下腔静脉血流减少	实验动物麻醉后,沿腹部正中线切开进入腹腔,肠管牵至一侧,暴露下腔静脉,用血管钳在15 s内钳夹肾静脉以下的下腔静脉2次,将1根缝线平行于下腔静脉,另1根丝线缠绕在下腔静脉和缝线周围,后移除缝线;或将1根30号的针头与下腔静脉平行,用缝线一并缠绕,再移除针头造成血管约90%的狭窄		6 h	26.8
创伤法	通过击打、外固定方式,使血管内皮、肌肉、骨骼等组织联合损伤	实验动物麻醉后取俯卧位,将大腿根部置打击平台上,自股骨大转子至大转子下1.5 cm范围内击打大腿近端外侧,打击能量为12 J,后行石膏外固定下肢于屈髋屈膝位,俯卧位待石膏定型		7 d	19.9
促凝剂注射法	增加局部促凝因子	实验动物麻醉后仰卧固定,血管夹局部横行完全阻滞股静脉近心端血流,远段向血管腔内注入促凝剂	凝血酶/氨甲苯酸注射液	30 min	6.5
FeCl ₃ 诱导法	影响血管通透性,使血管内皮损伤	实验动物麻醉后,沿腹部正中线切开进入腹腔,肠管牵至一侧,暴露下腔静脉;或固定下肢,备皮切开后暴露股静脉;将滤纸在3.5% FeCl ₃ 溶液里浸泡,制成FeCl ₃ 滤纸;造模时将氯化铁滤纸覆盖在下腔静脉或股静脉表面5 min后取出	FeCl ₃	30 min	5.0

占比<5.0%的动物造模方式因使用较少,未列入表内,包括电解损伤法、股/颈静脉结扎法、机械损伤法
 animal modeling methods that accounted for less than 5.0% were not listed in the table due to less use, including electrolytic injury method, femoral/jugular vein ligation method, and mechanical injury method

于较高的血栓形成率和血栓大小^[11],该模型可用于研究DVT中涉及的急、慢性过程。St.Thomas狭窄模型一般仅对IVC进行部分结扎,通过将缝合线扎在垫片上确保血管的部分闭塞,然后移除垫片^[12-13]。该模型减少了80%~90%的血流量,并在狭窄部位尾部形成血栓。狭窄法的优势在于随着狭窄率的不断变化,血栓处于形成、溶解、再通的动态变化中,可同步观察DVT的急性、亚急性、慢性期的全过程,且血栓形成量大,造模成功率高,结扎区域不存在内皮损伤^[14],更接近人类DVT的病理特征。此外,电解损伤法在国外文献中亦有应用,即将电线插入血管,施加直流电诱导自由基的形成,从而使内皮细胞活化,诱发部分闭塞血管腔的血栓^[15]。血栓质量取决于电流和暴露时间^[16],该模型可用于

研究直接作用于血栓的药物,但主要缺点是手术时间较长,并可使静脉壁完整性破坏,对动物体损伤较大^[17]。

2.4 检测指标

2.4.1 频数分布

文献中检测指标涵盖74种不同的类型,累积频数912次。其中检测前3位的指标为血栓质量/长度(114次,12.5%)、血栓病理切片(75次,8.2%)、凝血四项(66次,7.2%),包括血浆凝血酶原时间、血浆纤维蛋白原、活化部分凝血活酶时间以及血浆凝血酶时间。检测指标频数分布见表4、图3。

以上数据中血栓质量/长度这一指标占比最高,可能由于多数研究中DVT动物模型都是基于大静脉(如IVC)的全部或部分血流限制。尽管生物化

表 4 检测指标总体频数分布

Table 4 Overall frequency distribution of detection indicators

检测指标频数/次	检测指标数/种	占比/%
频数>100	1	1.4
50<频数≤100	3	4.1
30<频数≤50	4	5.4
20<频数≤30	4	5.4
10<频数≤20	12	16.2
频数≤10	50	67.5

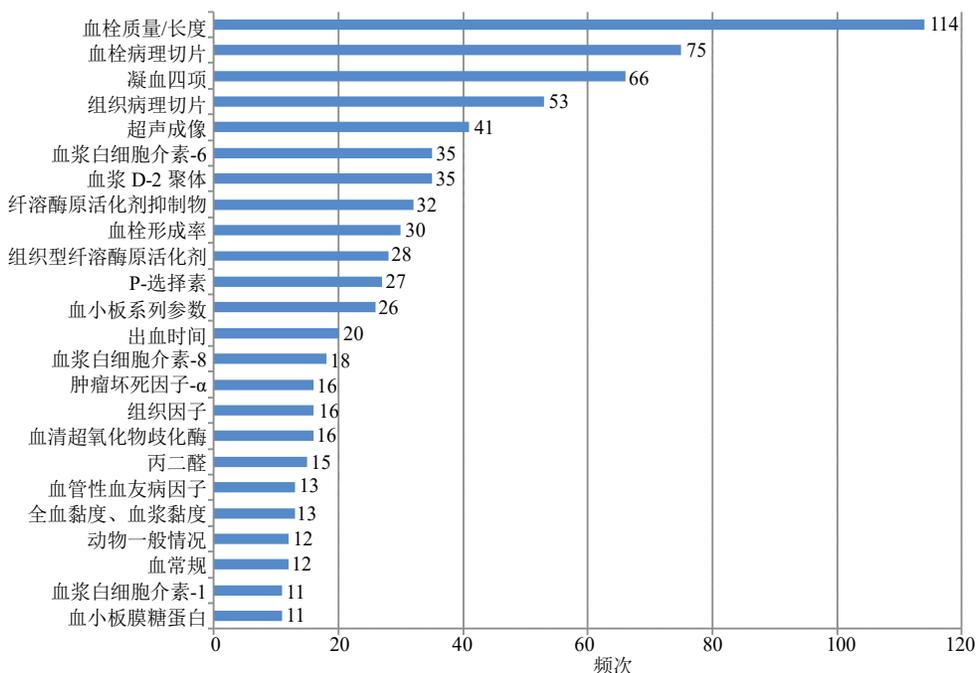


图 3 检测指标频数分布 (n ≥ 10)

Fig. 3 Frequency distribution of detection indicators (n ≥ 10)

纤维蛋白多聚体，彼此交织成网，完成凝血过程。血浆凝血酶原时间、凝血活酶时间、纤维蛋白原含量恰恰反映了机体的凝血功能，是亢进还是减低、是低凝还是高凝。

多普勒超声是外周静脉检查的主要方式，在本研究中亦有体现。超声检测是 DVT 的一线影像检查，具有实用性、可负担性、相对易用性、高灵敏度和特异性，且无电离辐射或造影剂损害^[19]。

2.4.2 取材部位分布 DVT 实验研究中的检测指标多取材于自体静脉，并以造模静脉（用于造模的下腔静脉、颈静脉、股静脉等部位）为主。检测指标的采血方式有造模静脉采血、剪尾采血、眼眶静脉丛采血、摘眼球采血、心脏采血等，取材部位分

学、分子生物学等提供了关于血栓、静脉壁结构和含量更有价值的信息，但关于药物或基因干预的抗血栓形成的结论仍需考虑血栓大小（如血栓质量、长度、质量/长度比、面积）或血栓形成率^[6]。

凝血四项可反映动物内、外源性凝血系统状况，在血栓性疾病中有重要意义。其中，纤维蛋白原和纤维蛋白是血栓形成的关键组成部分。多种机制介导凝血酶的生成，从而介导纤维蛋白形成过程中的凝血酶浓度^[18]，在凝血酶的作用下，溶于血浆中的纤维蛋白原转变为纤维蛋白单体，并相互连接形成

布见表 5。

2.4.3 关联规则分析 关联规则分析中最经典的是 Apriori 算法，“Apriori”在拉丁语中指“来自以前”，当定义问题时，通常会使用先验知识或假设，这被称作“一个先验”，即 a priori。Apriori 算法是挖掘布尔关联规则频繁项集的算法，其利用逐层搜索的迭代方法找出数据库中项集的关系，以形成规则。现阶段，Apriori 算法广泛应用于各个领域，通过对数据的关联性进行分析和挖掘，可掌握不同数据间千丝万缕的联系，精准发掘其在决策制定过程中的潜在价值。衡量关联规则强度的指标包括支持度、置信度、提升度。支持度表示同时包含 A 和 B 指标占所有指标的比例，置信度表示使用 A 指标的同时

表 5 检测指标取材部位分布 (n ≥ 10)

Table 5 Sampling locations distribution of testing indicators (n ≥ 10)

检测指标	取材部位	检测指标	取材部位
血栓质量/长度	造模静脉内	出血时间	动物尾部采血
血栓病理切片	造模静脉内	血浆白细胞介素-8	静脉内皮组织/血清
凝血四项	造模静脉采血	血清超氧化物歧化酶	造模静脉采血
组织病理切片	造模静脉	组织因子	造模静脉采血
超声成像	造模静脉	肿瘤坏死因子 α	造模静脉采血
血浆 D-2 聚体	造模静脉采血	丙二醛	造模静脉采血
血浆白细胞介素-6	静脉内皮组织/血清	全血黏度、血浆黏度	造模静脉采血
纤溶酶原活化剂抑制物	眼球采血	血管性血友病因子	造模静脉采血
血栓形成率	造模静脉内	血常规	造模静脉采血
组织型纤溶酶原活化剂	眼球采血	动物一般情况	
P-选择素	造模静脉采血	血小板膜糖蛋白	造模静脉采血
血小板系列参数	造模静脉采血	血浆白细胞介素-1	静脉内皮组织/血清

使用 B 指标的比例, 提升度表示 A 指标对 B 指标的提升作用, 提升度 > 1 为有效关联规则^[20]。

通过对检测指标频数(表 4)进行分析发现, 多数指标使用频数少, 指标间的相关性较低, 因此本研究仅提取频数 ≥ 10 次的检测指标进行关联规则分析。用 Apriori 算法进一步挖掘各指标间的联系, 将其支持度、置信度、最大前项数分别设为 10%、80%、5, 提升 > 1, 共计得到 4 组配对, 检测指标关联情况见表 6。

由表 6 可见, 血浆 D-2 聚体常与纤维蛋白原、凝血酶时间等指标一同监测。血浆 D-2 聚体是交联后纤维蛋白被纤溶酶降解的特异标志物, 两者息息相关。血浆 D-2 聚体是确定体内有无新血栓形成及继发性纤溶的指标, 其含量变化可作为体内高凝状态和纤溶亢进的标志, 在临床实践中通常用于诊断静脉血栓栓塞症, 具有高度敏感性, 在排除 DVT 方

表 6 检测指标关联规则分析

Table 6 Analysis of association rules of detection indicators

指标组合	支持度/%	置信度/%	提升度
凝血四项-血浆 D-2 聚体	18.919	82.857	2.323
纤溶酶原活化剂抑制物-组织型纤溶酶原活化剂	15.135	82.143	4.605
血栓质量/长度-血小板系列参数	14.054	84.615	1.373
凝血四项-出血时间	10.811	80.000	2.242

面发挥着重要作用, 并在较小程度上预测急性无诱因 DVT 的复发^[21], 但其绝对值升高也会发生在癌症、败血症、感染、外伤和大出血等疾病中^[22]。

2.4.4 因子分析 提取频数 ≥ 10 次的检测指标进行因子分析, 经统计检验, KMO 检验值为 0.710 > 0.5, Bartlett 球形度检验的 χ^2 值为 1592.714, Sig. 值为 0.000, 表明数据具有较好的线性关系, 可进行因子分析, 提取得到 10 个公因子, 因子累积贡献率为 71.729%。其中丙二醛、血清超氧化物歧化酶的因子贡献率最高, 其相关性最高, 两指标常一同检测, 检测指标因子分析见表 7。

除了与凝血、纤溶系统相关的指标外, 本研究还发现丙二醛、超氧化物歧化酶 2 种氧化应激指标

表 7 检测指标因子分析

Table 7 Factor analysis of detection indicators

公因子	累积贡献率/%	检测指标组合
F1	16.602	丙二醛-血清超氧化物歧化酶
F2	24.979	纤溶酶原活化剂抑制物-组织型纤溶酶原活化剂
F3	32.269	凝血四项-血浆 D-2 聚体-血栓病理切片
F4	38.908	肿瘤坏死因子 α-血浆白细胞介素-1
F5	45.199	血小板系列参数-出血时间
F6	51.163	血栓质量/长度-动物一般情况
F7	56.523	组织因子
F8	61.731	血管性血友病因子
F9	66.909	血栓形成率
F10	71.729	血常规

在血栓形成中相关性较高。国内外多项研究已表明了 DVT 与氧化应激标志物之间的联系^[23]。氧化应激与促氧化、抗氧化系统之间的平衡受损有关^[24]，受损时机体会产生多种抗氧化酶如超氧化物歧化酶以清除活性氧。活性氧在氧化应激的情况下，超氧自由基与血小板或内皮细胞发生反应，诱导血小板聚集，提高血栓形成的敏感性^[25]；同时，内源性超氧化物歧化酶对血栓形成具有保护作用，是抗氧化防御的关键组成部分。Türker 等^[26]研究 DVT 患者氧化损伤标志物和抗氧化参数水平的变化时发现，与健康对照组相比，伴有下肢远端和近端 DVT 的所有患者平均丙二醛水平显著升高，超氧化物歧化酶活性显著降低 ($P < 0.05$)，呈负相关性。超氧化物歧化酶与丙二醛的平衡对于保护内皮细胞，调节血液循环，有效防止血栓形成具有重要意义^[27]。

3 讨论

近年来，国内外越来越重视 DVT 的防治，DVT 生物学机制的剖析和临床新疗法的验证都离不开动物模型的支持。动物模型决定着实验研究的成功率和准确率，基于理想的动物模型，研究可产生稳定、科学的结果。它是开发抗静脉血栓形成新药，评估药物安全性、有效性的有力工具^[6]。

目前，DVT 造模技术取得一定进展，但仍存在动物选择混乱、造模方式不统一、用于评估模型的指标繁琐等不足，缺乏系统的总结与整理；且国内文献多以综述的形式列举动物模型的种类、优劣，尚无客观化、科学化的数据证实。本研究创新性地将数据挖掘应用于 DVT 动物模型研究中，运用现代信息技术，将实验数据进行更深层次的整合与分析，详细阐明了成功建立 DVT 动物模型的关键因素，提出规范化的建议，使研究者精准选择用于解决特定问题的动物模型，减少了科研时间，提高实验准确性、科学性。

本研究通过对比不同实验的研究数据发现：

①对于 DVT 发病机制研究，可选用鼠类-下腔静脉模型为材料，其基因操作性强，作用靶点准确，血栓样本量大，可反复应用、多重筛查。②药物疗效评价研究时，选用下腔静脉“狭窄法”造模更符合人体 DVT 的病理生理学特点，可完整、动态地观察 DVT 全过程；并在实验中临时阻断下腔静脉近、远段的分支，使血栓变化产生的标记物更好地反映于外周血，提高局部给药浓度，使实验检测效率更高。③探讨 DVT 的早期诊断或新旧血栓的鉴别时，可

选用下腔静脉为材料，其解剖结构清晰、血栓量充足、易于标记物的显影。④观察 DVT 建模是否成功时，可选用凝血四项、血栓质量/长度、血浆 D-2 聚体、超声成像等指标评估；建模后，可选用血栓病理切片、组织病理切片等指标进一步观察血栓的特点。⑤可借助影像技术，采用微创手段造模，减少开放性手术方式，对动物内环境损伤小，提高实验结果准确率。⑥在 DVT 造模设计时，应根据病理、病机等研究具体目的进行针对性造模，切勿笼统模仿过去的造模方式，导致实验误差。⑦可基于猪 DVT 新模型^[28]做进一步探索，猪在下肢血管的解剖、凝血反应、血栓的细胞组成等与人类相似，并可在同一动物体内同时诱导 DVT 和肺栓塞，这种创新方法可同步分析肺栓塞病理机制的自然过程，并在有关血栓与肺动脉内皮间反应的实验研究中具有一定的价值，猪模型的应用有望成为 DVT 动物实验研究的基础。

动物模型广泛用于 DVT 机制及诊疗方案的研究中，由于 DVT 是一个错综复杂的过程，没有单一的最佳理想模型可以代表 DVT 的所有阶段。因此，应根据研究的具体问题、具体目的及实际情况选择适合的动物模型，并深入了解每一种动物模型的优势和局限性，充分考虑模型应用的实验场景，包括相关时间点、测量的结果等，注重疾病的病因、病理过程，重视微创技术在造模中的应用，改进现有模型并创建更加科学、规范，更符合人类 DVT 的标准化动物模型，这对 DVT 机制研究、药物的有效性评价、DVT 相关并发症的治疗具有特殊的意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gromadziński L, Pauksztó Ł, Skowrońska A, et al. Transcriptomic profiling of femoral veins in deep vein thrombosis in a porcine model [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1576.
- [2] 窦如海. 实验动物与动物实验技术 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2006: 40-122.
- [3] Diaz J A, Obi A T, Myers D D J, et al. Critical review of mouse models of venous thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(3): 556-562.
- [4] Okano M, Hara T, Nishimori M, et al. In vivo imaging of venous thrombus and pulmonary embolism using novel murine venous thromboembolism model [J]. *JACC: Basic Transl Sci*, 2020, 5(4): 344-356.
- [5] 郭闾廷, 张丽梅, 王悬峰, 等. 深静脉血栓形成动物模型

- 现状及展望 [J]. 赣南医学院学报, 2021, 41(2): 136-141.
- [6] Campos J, Brill A. By word of mouse: Using animal models in venous thrombosis research [J]. *Platelets*, 2020, 31(4): 447-454.
- [7] Singh R, Jo J, Riegel M, et al. The feasibility of ultrasound-assisted endovascular laser thrombolysis in an acute rabbit thrombosis model [J]. *Med Phys*, 2021, 48(8): 4128-4138.
- [8] 王洋, 吴伟春. 血栓动物模型的制备方法 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36(3): 310-312.
- [9] Palmer O R, Chiu C B, Cao A, et al. In vivo characterization of the murine venous system before and during dobutamine stimulation: Implications for preclinical models of venous disease [J]. *Anat Anzeiger: Off Organ Anat Gesellschaft*, 2017, 214: 43-52.
- [10] Palmer O R, Shaydakov M E, Rainey J P, et al. Update on the electrolytic IVC model for pre-clinical studies of venous thrombosis [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2018, 2(2): 266-273.
- [11] Aleman M M, Byrnes J R, Wang J G, et al. Factor XIII activity mediates red blood cell retention in venous thrombi [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8): 3590-3600.
- [12] Cooley B C, Herrera A J. Cross-modulatory effects of clopidogrel and heparin on platelet and fibrin incorporation in thrombosis [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(6): 593-598.
- [13] Aleman M M, Walton B L, Byrnes J R, et al. Elevated prothrombin promotes venous, but not arterial, thrombosis in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8): 1829-1836.
- [14] Andia M E, Saha P, Jenkins J, et al. Fibrin-targeted magnetic resonance imaging allows in vivo quantification of thrombus fibrin content and identifies thrombi amenable for thrombolysis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(6): 1193-1198.
- [15] Diaz J A, Alvarado C M, Wroblewski S K, et al. The electrolytic inferior vena cava model (EIM) to study thrombogenesis and thrombus resolution with continuous blood flow in the mouse [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(6): 1158-1169.
- [16] Palmer O R, Shaydakov M E, Rainey J P, et al. Update on the electrolytic IVC model for pre-clinical studies of venous thrombosis [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2018, 2(2): 266-273.
- [17] Diaz J A, Hawley A E, Alvarado C M, et al. Thrombogenesis with continuous blood flow in the inferior vena cava. A novel mouse model [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(2): 366-375.
- [18] Kattula S, Byrnes J R, Wolberg A S. Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): e13-e21.
- [19] Ibrahim M Z, Igashi J B, Lawal S, et al. Doppler ultrasonographic evaluation of lower limbs deep-vein thrombosis in a teaching hospital, Northwestern Nigeria [J]. *Ann Afr Med*, 2020, 19(1): 8-14.
- [20] 樊雪鸣, 王柳丁, 申伟, 等. 基于 R 语言数据挖掘的中药治疗紧张型头痛的用药规律探析 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4614-4625.
- [21] Linkins L A, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, bad, and ugly [J]. *Int J Lab Hematol*, 2017, 39(Suppl 1): 98-103.
- [22] Zalmay P, Zalmay K, Treherne K. The jury is still out on routine use of D-dimer in medical illness [J]. *Am J Med*, 2021, 134(8): e471.
- [23] Aykal G, Güven R, Yegin A, et al. The diagnostic value of oxidative/antioxidative balance parameters in venous thromboembolism [J]. *Clin Lab*, 2015, 61(7): 769-775.
- [24] Dogan A, Turker F S. The effect of on-pump and off-pump bypass operations on oxidative damage and antioxidant parameters [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 8271376.
- [25] Poredoš P, Spirkoska A, Ježovnik M K. In patients with superficial vein thrombosis the inflammatory response is increased and related to the recanalization rate [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(2): 393-401.
- [26] Türker F S, Malbora A, Erisir M. Oxidative status and antioxidant enzyme levels in deep venous thrombosis patients [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2021, 11(1): 176-183.
- [27] 张晨, 赵亮, 熊昌军, 等. 葱白提取物对创伤性下肢深静脉血栓形成兔 SOD 和 MDA 的影响 [J]. 湖北中医学院学报, 2010, 12(6): 19-21.
- [28] Gromadziński L, Skowrońska A, Holak P, et al. A new experimental porcine model of venous thromboembolism [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(9): 1862.