

# 主动脉夹层模型的最新研究进展

王宇菲<sup>1</sup>, 范文静<sup>1,2</sup> 综述, 姜志胜<sup>1</sup>, 屈顺林<sup>1</sup> 审校

(1. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 病理生理学教研室, 湖南省衡阳市 421001;

2. 南华大学附属第二医院急诊科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 主动脉夹层; 动物模型; 在体模式; 离体模式

[摘要] 主动脉夹层是危险性较高的血管疾病, 其发病机制及防治的研究越来越受到学者们的关注。目前主动脉夹层的动物模型主要分为在体模式和离体模式, 在体模式主要包括机械建模、化学物质诱导建模和基因工程技术建模等; 离体模式是指在体外模拟主动脉夹层的形成。本文主要就主动脉夹层模型的研究进展作一简要综述。

[中图分类号] R543.1

[文献标识码] A

## Latest progress of aortic dissection model

WANG Yu-Fei<sup>1</sup>, FAN Wen-Jing<sup>1,2</sup>, JIANG Zhi-Sheng<sup>1</sup>, QU Shun-Lin<sup>1</sup>

(1. Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, Department of Pathophysiology, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Emergency, Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Aortic dissection; Animal model; In vivo model; In vitro model

[ABSTRACT] Aortic dissection (AD) is a high-risk vascular disease, and more and more scholars pay attention to the research of its pathogenesis, prevention and treatment. At present, the animal models of AD can be divided into in vivo models and in vitro models. In vivo models include mechanical modeling, chemical induced modeling and genetic engineering modeling. In vitro model is to simulate the formation of AD in vitro. In this paper, the research progress of AD model is reviewed.

主动脉夹层(aortic dissection, AD)系指由各种原因(如马凡综合征、高血压、先天性血管畸形、动脉粥样硬化、特发性主动脉中膜退行性病变、主动脉炎性疾病)造成的主动脉内膜破裂, 血流进入主动脉壁内, 导致血管壁分层, 剥离的内膜片分隔形成“双腔主动脉”。但也有病例中并无内膜撕裂, 这可能是由于主动脉壁中层出血所致, 又称为壁间血肿。按结构划分, AD 也属于主动脉瘤(aortic aneurysm, AA)的一种。AA 是由于各种原因造成的主动脉壁局部或弥漫性向外扩张或膨出, 逐渐形成梭形或囊状的瘤, 压迫周围器官而引起症状; 瘤体破裂为其主要的危险。AD 是危险性较高的血管性疾

病, 在许多患者中主动脉逐步扩张以致最终破裂。AD 发病机制复杂, 因此 AD 的发病机制及防治研究一直是心血管领域的研究热点。

目前复制 AD 模型主要有在体模式和离体模式 2 种。在体模式大多通过外科手术、化学物质诱导、基因工程等建模; 离体模式是在体外模拟 AD 形成的情况, 难度较大, 迄今这方面的研究较少。另外, AA 的病因与 AD 的相似, 如血管中膜受损, 弹力纤维退行性病变, 炎症等, 故 AA 模型的制备也有助于 AD 的发病机制及防治研究, 常见的模型有胸主动脉瘤(thoracic aortic aneurysm, TAA)、腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)、主动脉夹层动脉

[收稿日期] 2016-09-09

[修回日期] 2017-02-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81670424、81100212); 湖南自然科学基金项目(2015JJ2118); 湖南省科技厅项目(2011TT2051); 湖南省教育厅重点课题(2015JJ2118); 湖南省卫计委科研项目(B2016087); 国家安全生产重大事故防治项目(hunan-0013-2016AQ); 湖南省研究生科研创新项目(CX2016B480)

[作者简介] 王宇菲, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病的发病机制, E-mail 为 1577234143@qq.com。通讯作者范文静, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为心血管疾病的发病机制, E-mail 为 fanwj2008168@126.com。通讯作者屈顺林, 博士, 副教授, 研究方向为心血管疾病的发病机制, E-mail 为 qushunlin78@126.com。

瘤(dissecting aortic aneurysm, DAA)。

1 在体模式 AD 模型

1.1 机械建模

AD 模型的建立最早可追溯到 1959 年,最开始大多采用外科手术人工扩张内膜的方式建模,但是单纯机械扩张主动脉中膜,不易形成夹层。即使产生夹层,夹层也很细小,不便于观察研究,之后许多研究者在此基础上进行了改进。

1.1.1 机械扩张和肾上腺素冲击法 研究表明肾上腺素有升高血压的作用,血压对血管壁的作用可导致中膜和外膜的分离。王洪斌等<sup>[1]</sup>选用本地健康杂种长白食肉型小猪建立了猪 AD 模型,6 只幼猪先建立左侧颈动脉-股动脉的转流循环,完全阻断胸主动脉后维持动脉平均血压 50~60 mmHg,保证远端正常血运;注射肾上腺素升高血压,加速夹层和假腔的产生;结果除 1 只幼猪在术中因气管插管脱出窒息而亡外,5 只幼猪均形成了 AD,且未见血栓形成;剪开主动脉壁,发现夹层及假腔向远端扩展达膈肌水平,长度约 14~18 cm;该模型模拟 AD 的病理生理改变,为临床上寻找新的 AD 治疗途径提供了实验基础和条件,同时手术是在非体外循环的条件下完成的,成功率高。肖喜刚等<sup>[2]</sup>通过外科手术,注射少量的弹性蛋白酶,利用球囊导管分离 5 只健康比格犬主动脉的中膜和内膜,手术前高脂喂养使实验犬逐渐出现主动脉壁薄弱,结果 3 只比格犬出现了 AD;该方法利用高脂喂养实验动物,使其主动脉壁逐渐变薄,符合夹层动脉瘤形成的病变基础及病理生理过程,提高了模型的成功率。

1.1.2 弹性蛋白酶气压灌注法 弹力蛋白酶破坏中膜弹力纤维,导致中膜所能承受牵拉作用减弱,造成主动脉壁损伤,引起炎症反应,打破动脉壁结构蛋白代谢平衡,导致主动脉壁破坏、弹性减弱并逐渐扩张形成 AAA。Azuma 等<sup>[3]</sup>用弹性蛋白酶灌注法首次成功建立了 AAA 模型,之后也有人采用此方法建模,但其成瘤率并不高,且易导致动物偏瘫死亡。魏战杰等<sup>[4]</sup>用一种改良的猪胰弹性蛋白酶气压灌注法建立小鼠实验性 AAA 模型;常规模型组采用悬吊生理盐水袋法,灌注方向采用逆行灌注,即从小鼠腹主动脉远端(尾端)向近端(头端)方向灌注;改良模型组采用气压灌注系统,采用顺行灌注,即从小鼠腹主动脉近端(头端)向远端(尾端)方向灌注,灌注条件和常规模型组相同;结果常规模型组小鼠有 3 只死亡,而改良模型组无小鼠死亡,

改良模型组的成瘤率(73.3%)明显高于常规模型组(33.3%);该模型减少了动物的死亡率,同时也提高了成瘤率。

1.2 化学物质诱导建模

1.2.1 N-(2-氨基乙基)乙醇胺诱导法 I 型、Ⅲ型胶原蛋白是细胞外基质的主要成分,主要提供主动脉张力,对于维持主动脉正常结构和功能具有重要作用,而 N-(2-氨基乙基)乙醇胺[N-(2-aminoethyl) ethanolamine, AEEA]在血管发育的过程中能诱导破坏 I 型、Ⅲ型胶原蛋白,从而促进夹层的产生。Xu 等<sup>[5]</sup>用 AEEA 处理孕鼠诱导新生小鼠产生 DAA,实验选取怀孕 14~20 日的 SD 母鼠,采用腹腔注射和灌胃 2 种处理方法,结果发现这 2 种方法均能明显诱导 DAA 的发生,且以 100 mg/kg 和 150 mg/kg 剂量灌胃时其幼崽 DAA 的发生率可达 100%;这种方式诱导的 DAA 模型与人的 DAA 的特征非常接近,有利于探讨 DAA 的诊断和治疗策略。

1.2.2 血管紧张素Ⅱ诱导法 血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)诱导小鼠形成 AD 是一个比较常用的动物模型,一般用腹腔注射 Ang Ⅱ或在小鼠背部的皮下埋置渗透微型泵,泵入 Ang Ⅱ,诱导小鼠形成 AD。Ang Ⅱ早期可引起巨噬细胞浸润,内侧弹性组织离解,管腔扩张和血栓形成,最终诱导 AD 的形成<sup>[6-7]</sup>。

信号转导子和转录激活子 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)是一种常见的转录因子,它可以选择性的磷酸化酪氨酸或丝氨酸残基,也可以同时磷酸化这 2 种氨基酸残基。激活的 STAT1 可以调节细胞外基质,调控细胞凋亡<sup>[8]</sup>,维持主动脉壁的内稳态,抑制 AD 的形成和动脉瘤的变性。Eagleton 等<sup>[9]</sup>选取年龄在 3~6 周龄的载脂蛋白 E 基因敲除(apolipoprotein E gene knocked-out, ApoE<sup>-/-</sup>)、STAT1<sup>-/-</sup>和 ApoE<sup>-/-</sup>/STAT1<sup>-/-</sup>三种雄性小鼠,利用渗透微型泵体内注射 Ang Ⅱ, 60 mg/(kg·h),连续 28 天;3 种小鼠按不同的时间段分组,观察小鼠的成瘤率,每组 8 只,观察 4 周;结果 STAT1<sup>-/-</sup>小鼠没有形成 AA, Ang Ⅱ诱导的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠第 28 天时成瘤率达 87.5%,而 ApoE<sup>-/-</sup>/STAT1<sup>-/-</sup>小鼠成瘤率更高;其中 ApoE<sup>-/-</sup>/STAT1<sup>-/-</sup>小鼠主动脉瘤模型与急性 AD 退行性病变相似,该模型可用来研究急性 AD 的改变。

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是一种抗氧化剂,可以拮抗由 Ang Ⅱ诱导的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)氧化损伤,

减轻巨噬细胞的浸润,从而抑制急性 AD 的形成。Liu 等<sup>[10]</sup>探讨 UDCA 在急性 AD 形成中的作用,通过渗透微型泵注射 Ang II 可诱导 8 月龄的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠(C57BL/6J)形成急性 AD 模型,而 UDCA 可明显抑制由 Ang II 诱导的 AD 的形成。

**1.2.3 氯化钙浸润法** 氯化钙溶液浸润主动脉,沉积的钙会导致中膜弹力纤维降解,内皮细胞损伤,血管壁钙化,加速炎症反应和动脉瘤的形成。陈锋等<sup>[11]</sup>采用氯化钙浸润法制备兔 AAA 模型,并探讨不同浓度的氯化钙对兔 AAA 形成的影响;实验分为对照组和不同浓度的氯化钙组;手术游离出兔肾动脉水平以下、髂动脉水平以上腹主动脉段约 1 cm,分别用含生理盐水和不同浓度的氯化钙的聚乙烯海绵完全包绕浸润游离的腹主动脉段,再用无菌橡皮条包绕;6 周后,对照组兔腹主动脉周围粘连轻,未见明显的扩张,而氯化钙组可成瘤且呈剂量依赖性;该模型操作相对简单,损伤小,死亡率低,为我们提供了一个简便可行的兔 AAA 模型制备方法。Bumdelger 等<sup>[12]</sup>用 0.5 mol/L 氯化钙诱导 7 周龄的骨保护素基因敲除的雄性 C57BL/6J 小鼠和野生型 C57BL/6J 小鼠形成 AAA,6 周后发现基因敲除小鼠腹主动脉的扩张率比野生型小鼠的大,且中膜增厚,弹性纤维破坏更明显;该模型提示骨保护素可能是预防 AAA 的新靶点。

### 1.3 基因工程技术建模

**1.3.1 MMP-17 基因错义** 基质金属蛋白酶 17 (matrix metalloproteinase 17, MMP-17) 是维持主动脉壁中 VSMC 成熟和功能的重要因素。MMP-17 缺失会导致 VSMC 的功能障碍,改变血管壁中细胞外基质的构成,TAA 的易感性增加。Martin-Alonso 等<sup>[13]</sup>发现 TAA 和急性 AD 病人存在 MMP-17 基因错义突变;作者选用 C57BL/6J 小鼠,利用基因打靶技术构建了 MMP-17 基因敲除的小鼠模型,同时选用同一窝的野生型小鼠作对比,2 组小鼠通过微型渗透真空泵皮下注射 Ang II,剂量为 60  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ ,连续 4 周;结果 14 只 MMP-17<sup>-/-</sup>小鼠中 3 只死于主动脉破裂,而野生型小鼠没有死亡,MMP-17<sup>-/-</sup>小鼠中 42.86% 的小鼠形成了 TAA,33.33% 的小鼠产生了 AAA;野生型小鼠中仅有 7.14% 形成了 TAA,28.54% 产生了 AAA;利用 VEVO770 高频超声系统测量主动脉的直径,发现 MMP-17<sup>-/-</sup>小鼠中升主动脉和腹主动脉的直径明显比野生型小鼠的主动脉直径大;该模型证实了 MMP-17 在主动脉疾病中发挥着重要作用。

**1.3.2 他莫西芬诱导 TR $\beta$  II 基因失活** 转化生

长因子  $\beta$  是一种多效性的细胞因子,有 3 种受体。研究发现转化生长因子  $\beta$  受体 II (transforming growth factor- $\beta$  type II receptor, TR $\beta$  II) 的破坏会导致血管收缩力和弹力下降易于产生夹层<sup>[14]</sup>。Ferruzzi 等<sup>[15]</sup>利用 Cre/Loxp 重组酶系统构建由他莫西芬诱导的 AD 模型,他莫西芬可以破坏 TR $\beta$  II 导致血管收缩力和弹力下降易产生夹层;实验小鼠分为对照组、他莫西芬处理组、雷帕霉素治疗组,对照组为正常的 C57BL/6J 小鼠不做任何处理,他莫西芬处理组在小鼠 4 周龄时利用 Cre/Loxp 系统连续 5 天腹腔注射他莫西芬 1 mg,雷帕霉素治疗组在小鼠 4 周龄时同时腹腔注射他莫西芬和雷帕霉素 2 mg/kg,连续 4 周;结果发现对照组与雷帕霉素治疗组未形成明显夹层,而他莫西芬处理组有 42% 的小鼠产生夹层;该模型的优点是从主动脉壁的力学特性方面来复制 AD。Ferruzzi 在先前的研究中发现,在小鼠 6 周龄时破坏 TR $\beta$  II,4 周后产生夹层的小鼠少于 25%,在小鼠 3 周龄时破坏 TR $\beta$  II,4 周后产生夹层的小鼠多于 75%。这种模型可以控制 AD 的发病率,同时也为我们研究夹层动脉壁的生物力学特性奠定了基础。

## 2 离体模式 AD 模型

AD 分型方法中应用最多的是 Stanford 分型和 Debakey 分型,Stanford 分型将主动脉夹层分为 A、B 两型:无论夹层起源于哪一部位,只要累及升主动脉者称为 A 型;而 B 型夹层起源于胸降主动脉但未累及升主动脉。研究显示 Stanford 分型 B 型主动脉夹层(type B aortic dissection, TBAD)血管内治疗改善了这种威胁生命的疾病,降低了 2/3 以上死亡率,然而,这种微创治疗有其潜在的并发症,并且再次手术的几率高<sup>[16-17]</sup>,因此需要进一步了解 TBAD 的发病机制。针对这一目标已有一些动物模型被报道,但是在动物模型中夹层很少到达肾下主动脉<sup>[18-19]</sup>;而在人类 TBAD 中肾下主动脉夹层约占 70%<sup>[20]</sup>,故可以利用的数据较少。Faure 等<sup>[21]</sup>描述了第 1 个人体外的 TBAD 模型,选用了 20 个新鲜的人主动脉样本,符合实验需求;TBAD 手术开始于低于左锁骨下动脉 2 cm 处,切开主动脉壁,用剥离器使中膜与内膜分开,松散固定到对面的主动脉壁上,当夹层开始传播,缝线解开,打开假腔;主动脉被随机分成 4 组,每组 5 根,模拟 3 种不同的通路情况;模型一:夹层起始于主动脉弓部的内侧,模型二:夹层起始于主动脉弓部的凹面,模型三:夹层起



始于主动脉弓部的凸面,模型四:夹层起始于主动脉弓部的侧面,所有的主动脉被连接到台式封闭系统脉动流模型;宏观观察发现,夹层发生的位置与人类相一致,而且所有动脉样本中夹层均传播到腹腔干,80%的夹层到达了肾主动脉,35%的夹层到达了肾下主动脉,20%的夹层传播终止到腹腔干远端;腹腔动脉有4个分支,分别是腹腔干、左肾动脉、右肾动脉、肠系膜上动脉;当左肾动脉和腹腔干同时都有假腔时,主要的撕裂口位于主动脉的侧面;当右肾动脉和腹腔干同时都有假腔时,主要撕裂口位于主动脉的内侧;当腹腔干是主动脉唯一的分支且有假腔时,主要撕裂口大多位于尾部;而腹腔干有真腔时,主要撕裂口大多位于头部;当肾动脉是主动脉的唯一分支且有假腔时,主要撕裂口大多位于头部;这项研究根据主要的撕裂口位置初步阐明了夹层的传播方式,可以分析内脏动脉中夹层与其传播方式的关系,为研究 TBAD 提供了第1个人类模型。

3 展 望

现今已有许多 AD 模型,但大多需要外科手术的辅助,操作复杂,技术要求高,有的手术过程较复杂增加了手术风险,手术死亡率高。单纯机械扩张主动脉中膜,夹层的成功率低且形成的夹层细小,不便于研究。化学物质诱导 AD 成功的方案很多,Ang II 诱导 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠形成夹层是目前比较常用的方法,但成本高,耗时长。也有学者通过转基因技术建立 AD 的动物模型来研究 AD 发病的分子机制,而转基因技术建模多是通过小鼠来进行,小鼠的主动脉较人类小,其发病机理与人类不一定相似,其研究结果有些并不适用于人类。还有一些学者进行了体外建模的实验,为 AD 的研究提供了新思路,但这方面成功的案例较少,怎样模拟人体内的环境是目前需要攻克的难题,技术难度大。随着在分子水平上对发病机制认识的深入,最近批准的基因治疗和基因干预被视为一些心血管疾病治疗的可替代方案,以后 AD 模型的建立可能更偏向于基因工程的方向。

[参考文献]

[1] 王洪斌,杨辰垣,刘成硅.猪主动脉夹层模型的建立[J].中国胸心血管外科临床杂志,2005,12(2):143-144.  
[2] 肖喜刚,谢德轩,孙博,等.外科手术建立犬 Stanford B 型急性主动脉夹层动物模型[J].中国医药导报,2016,

13(27):12-14.  
[3] Azuma J, Asagami T, Dalman R, et al. Creation of murine experimental abdominal aortic aneurysms with elastase[J]. J Vis Exp, 2009, (29): 1-2.  
[4] 魏战杰,王淑霞,杨勇,等.改良的猪胰弹性蛋白酶气 压灌注法建立小鼠实验性腹主动脉瘤模型[J].华中科技大学学报(医学版),2016,45(1):56-59.  
[5] Xu Y, Treumann S, Rossbacher R, et al. Dissecting aortic aneurysm induced by N-(2-aminoethyl) ethanolamine in rat: Role of defective collagen during development[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2014, 100(12):924-933.  
[6] Trachet B, Fraga-Silva RA, Piersigilli A, et al. Dissecting abdominal aortic aneurysm in Ang II-infused mice: supra-renal branch ruptures and apparent luminal dilatation[J]. Cardiovasc Res, 2015, 105(2):213-222.  
[7] 邹帅,杨建安,刘银河.主动脉夹层相关蛋白及信号通路研究进展[J].Chin J Arterioscler, 2015, 23(5):536-540.  
[8] Levy DE, Darnell JE. Stats: transcriptional control and biological impact[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002, 3(9):651-662.  
[9] Eagleton MJ, Xu J, Liao M, et al. Loss of STAT1 is associated with increased aortic rupture in an experimental model of aortic dissection and aneurysm formation[J]. J Vasc Surg, 2010, 51(4):951-961.  
[10] Liu W, Wang B, Wang T, et al. Ursodeoxycholic acid attenuates acute aortic dissection formation in angiotensin II-infused apolipoprotein E-deficient mice associated with reduced ROS and increased Nrf2 levels[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38(4):1391-405.  
[11] 陈锋,朱鲜花,张振东,等.钙盐浸润法制备腹主动脉瘤模型[J].中国动脉硬化杂志,2012,20(2):103-106.  
[12] Bumdelger B, Kokubo H, Kamata R, et al. Osteoprotegerin prevents development of abdominal aortic aneurysms[J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0147088.  
[13] Martin-Alonso M, Garcia-Redondo AB, Guo D, et al. Deficiency of MMP17/MT4-MMP proteolytic activity predisposes to aortic aneurysm in mice[J]. Circ Res, 2015, 117(2):e13-e26.  
[14] Li W, Li Q, Jiao Y, et al. Tgfb<sup>2</sup> disruption in postnatal smooth muscle impairs aortic wall homeostasis[J]. J Clin Invest, 2014, 124(2):755-767.  
[15] Ferruzzi J, Murtada SI, Li G, et al. Pharmacologically improved contractility protects against aortic dissection in mice with disrupted transforming growth factor-beta signaling despite compromised extracellular matrix properties[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(5):919-927. (下转第860页)

- [19] Parvez B, Vaglio J, Rowan S, et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(6): 539-545.
- [20] Parvez B, Chopra N, Rowan S, et al. A common beta1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(1): 49-56.
- [21] Kertai MD, Li YW, Li YJ, et al. G protein-coupled receptor kinase 5 gene polymorphisms are associated with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting in patients receiving beta-blockers[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2014, 7(5): 625-633.
- [22] Wang J, Bai Y, Li N, et al. Pitx2-microRNA pathway that delimits sinoatrial node development and inhibits predisposition to atrial fibrillation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(25): 9 181-186.
- [23] Campbell CM, Campbell JD, Thompson CH, et al. Selective targeting of gain-of-function KCNQ1 mutations predisposing to atrial fibrillation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013, 6(5): 960-966.
- [24] Benjamin Shoemaker M, Muhammad R, Parvez B, et al. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation[J]. Heart Rhythm, 2013, 10(3): 394-400.
- [25] Husser D, Adams V, Piorkowski C, et al. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(8): 747-753.
- [26] Ueberham L, Bollmann A, Shoemaker MB, et al. Genetic ACE I/D polymorphism and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013, 6(4): 732-737.
- [27] Mahida S, Ellinor PT. New advances in the genetic basis of atrial fibrillation [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012, 23(12): 1 400-406.
- [28] Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, et al. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation[J]. Circulation, 2014, 130(15): 1 225-235.
- [29] Tan N, Chung MK, Smith JD, et al. Weighted gene coexpression network analysis of human left atrial tissue identifies gene modules associated with atrial fibrillation[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2013, 6(4): 362-371.

(此文编辑 文玉珊)

(上接第 844 页)

- [16] Makaroun MS, Dillavou ED, Wheatley GH, et al. Five-year results of endovascular treatment with the gore TAG device compared with open repair of thoracic aortic aneurysms[J]. J Vasc Surg, 2008, 47(5): 912-918.
- [17] Suzuki T, Mehta RH, Ince H, et al. Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD)[J]. Circulation, 2003, 108(Suppl 1): II312-II317.
- [18] Okuno T, Yamaguchi M, Okada T, et al. Endovascular creation of aortic dissection in a swine model with technical considerations[J]. J Vasc Surg, 2012, 55(5): 1 410-418.
- [19] Tang J, Wang Y, Hang W, et al. Controllable and uncontrollable Stanford type B aortic dissection in canine models[J]. Eur Surg Res, 2010, 44(3-4): 179-184.
- [20] Stanley GA, Murphy EH, Knowles M, et al. Volumetric analysis of type B aortic dissections treated with thoracic endovascular aortic repair[J]. J Vasc Surg, 2011, 54(4): 985-992.
- [21] Faure EM, Canaud L, Cathala P, et al. Human ex-vivo model of Stanford type B aortic dissection[J]. J Vasc Surg, 2014, 60(3): 767-775.

(此文编辑 曾学清)