

骨科大手术后下肢深静脉血栓大鼠模型的改良及评价

谭开云¹ 卢敏¹ 邝高艳^{1△}

[摘要] **目的:**通过构建一种改良的骨科大手术后下肢深静脉血栓形成模型,与下肢深静脉血栓传统模型对比,评价该造模方法的可靠性和安全性。**方法:**将 30 只大鼠随机分为 3 组,每组 10 只,其中 A 组采用骨折法造模,通过重物击打致股骨颈骨折,采取髌部人字石膏固定;B 组采用骨折改良法造模,通过重物击打致股骨颈骨折,行大腿近端外侧入路切开复位骨折断端清理术,术后行髌部人字石膏固定;C 组采用静脉结扎法造模,通过剑突下腹部正中切口行下腔静脉和两侧髂腰静脉结扎术。术后持续肉眼观察大鼠末端皮肤肿胀程度和皮肤颜色的变化,同时取大鼠大隐静脉 1~2 cm 经过石蜡包埋切片,苏木精-伊红(HE)染色,光镜下观察血栓形成情况以及血管壁的变化。**结果:**骨折改良法造模,死亡 1 只,成功 6 只;双足外形肿胀,皮肤颜色偏紫;肉眼观察 3 只大鼠存在 1 级血栓,3 只大鼠存在 2 级血栓;光镜下观察 2 只大鼠血管样本存在 1 级血栓,2 只大鼠血管样本存在 2 级血栓,2 只大鼠血管样本存在 3 级血栓。改良造模方法成功,安全性较好。**结论:**通过击打导致骨折,行切开复位手术后髌人字石膏固定的骨科大手术后下肢深静脉血栓的造模方法理论依据充分,造模成功的评定标准客观,操作较为简单,可重复性高,契合骨科临床实际,为骨科大手术后下肢深静脉血栓形成的临床研究和基础研究提供了一种新的造模方法。

[关键词] 骨科大手术;下肢深静脉血栓;动物造模;静脉结扎;骨折创伤模型

[中图分类号] R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2022)10-0001-06

Modified Rat Model of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis after Major Orthopaedic Surgery

TAN Kaiyun¹ LU Min¹ KUANG Gaoyan^{1△}

¹ The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China.

Abstract Objective: To explore the effectiveness and safety of a new a lower extremity deep vein thrombosis model after major orthopedic surgery, as compared with traditional methods. **Methods:** Thirty rats were randomly divided into 3 groups with 10 rats in each group. Group A was modeled by fracture method. The femoral neck was fractured by hitting with heavy objects, and the hip herringbone plaster was used. Group B was modeled by modified fracture method. The femoral neck was fractured by hitting with heavy objects. Open reduction and debridement of the fracture through the proximal lateral approach of the thigh were performed, and the hip herringbone plaster was performed after the operation.

The vein ligation method was used to create the model in group C. The xiphoid process was used to create the model. The inferior vena cava and bilateral ilio-lumbar veins were ligated through a median incision in the lower abdomen. After operation, the degree of skin swelling and the changes of skin color at the end of the rats were continuously observed with the naked eye. At the same time 1 to 2 cm of the great saphenous vein of the rats was taken for paraffin-embedded sections, stained with hematoxylin-eosin (HE). The thrombosis and the changes of the blood vessel wall were observed under the light microscope. **Results:** 1 rat died and 6 succeeded in modeling by improved fracture method. The feet were swollen, and the skin color was purplish. 3

基金项目:中央补助项目——第六批名老中医药专家学术经验继承指导(rsk-011-13)

湖南中医药大学第一附属医院名院工程项目
(rsk-010-14)

国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号)

湖南省中医药管理局“十四五”第一批中医药领军人才培养项目

湖南省教育厅课题(19C1400)

¹ 湖南中医药大学第一附属医院(长沙,410007)

[△]通信作者 E-mail:kuangyi0109@126.com

rats had grade 1 thrombus and 3 rats had grade 2 thrombus under the microscope. There were grade 1 thrombus in rat blood vessel samples, grade 2 thrombus in two rat blood vessel samples, and grade 3 thrombus in two rat blood vessel samples. Compared with fracture modeling and vein ligation modeling, the improved modeling methodology was successful. **Conclusion:** The modeling method of lower extremity deep venous thrombosis after major orthopaedic surgery leads to fracture and hip herringbone plaster fixation after open reduction, which has sufficient theoretical basis, and the evaluation standard of successful modeling is objective, simple operation, high repeatability, which is suitable for orthopaedic clinic. It provides a new method for the clinical and basic research of lower extremity deep venous thrombosis after major orthopaedic surgery.

Keywords: major orthopaedic surgery; lower extremity deep venous thrombosis; animal modeling; vein ligation; fracture trauma model

深静脉血栓(Deep Vein Thrombosis, DVT)是血液在深静脉血管内非正常凝结,属于静脉回流障碍性疾病^[1-2]。骨科大手术是指髋、膝关节置换术和髋部周围骨折手术,下肢深静脉血栓是骨科大手术后危险的并发症^[3-4],文献报道下肢深静脉血栓是骨科大手术后常见的并发症以及死亡原因^[5]。目前主要是依据血流瘀积、静脉内皮损伤和血液高凝状态制备深静脉血栓动物模型^[5],但都未能很好地贴近骨科大手术后深静脉血栓的形成特点^[6],因此寻求更贴近临床的骨科大手术后深静脉血栓动物模型十分必要。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF级SD大鼠30只,体重为220~250 g,雌雄各半(动物合格证编号为43004700059528),购置于湖南斯莱克景达实验动物有限公司(使用许可证编号为SCXK(湘)2016-0002),饲养于湖南中医药大学第一附属医院实验动物中心(许可证编号为SYXK(湘)2015-0003),室温为20~24℃,湿度为50%~60%。实验室光线和通风良好,大鼠饮用水为纯净水,实验前适应性喂养1周。该研究方案遵循湖南中医药大学第一附属医院动物实验条例规定,所有动物处理和实验均经过湖南中医药大学第一附属医院的动物伦理委员会批准后进行。

1.2 实验设备和仪器

1)外伤定量打击装置(可孚医疗科技股份有限公司供应);2)手术器械(可孚医疗科技股份有限公司,湘长械备20160011);3)显微镜(奥林巴斯IX71);4)石膏绷带(安吉万德医疗用品有限公司,20190057);5)动物吸入麻醉剂(RLJD R54)。

1.3 方法

1.3.1 分组、造模和取材

1.3.1.1 分组 将30只大鼠随机分为3组,每组10只,其中A组采用骨折法造模,B组采用骨折改良法造模,C组采用静脉结扎法造模。

1.3.1.2 造模方法

1)A组骨折法造模

(1)瞬间能量为5 J,计算重锤自由落体的击打高度为30 cm。大鼠吸入4%浓度的异氟烷1 min麻醉后,将大鼠固定在手术台上,将大鼠右侧髋部至于击打中心点,以5 J瞬间能量打击大鼠右侧大腿近端外侧(大转子至大转子下1 cm),经骨摩擦感或反常活动验证造成股骨颈骨折。

(2)行髋部人字石膏固定。

2)B组骨折改良法造模

(1)瞬间能量为5 J,计算重锤自由落体的击打高度为30 cm。大鼠吸入4%浓度的异氟烷1 min麻醉后,将大鼠固定在手术台上,将大鼠右侧髋部至于击打中心点,以5 J瞬间能量打击大鼠右侧大腿近端外侧(大转子至大转子下1 cm),经骨摩擦感或反常活动验证造成股骨颈骨折。

(2)大鼠腹腔注射1%戊巴比妥钠1 mL/kg,麻醉成功后,大鼠大腿近端外侧备皮,大鼠取平卧位,右侧腰背部垫高45°固定于手术台上,实验人员遵循无菌操作规则:带好帽子、口罩、洗手、穿无菌手术衣,戴无菌手套,消毒铺巾;用剃毛刀脱毛备皮,用碘伏在手术区域反复消毒3遍,以右侧股骨大转子为起点作外侧纵切口,长2 cm,逐层切开,纵形切开阔筋膜、股外侧肌肉,骨膜下剥离露出股骨外侧;清除骨折断端瘀血,手法整复并冲洗伤口,逐层缝合切口。

(3)行髋部人字石膏固定。

3)C组下腔静脉结扎法造模

大鼠腹腔注射1%戊巴比妥钠1 mL/kg,麻醉成功后,固定于手术台上,实验人员遵循无菌操作规则:消毒铺巾;用剃毛刀脱毛备皮,用碘伏在手术区域反复消毒3遍,在剑突下1 cm处,沿腹中线取1.5 cm切口,逐层切开后大鼠皮层、皮下肌层、腹膜,将腹内容物轻轻离腹腔外,置于大鼠腹腔左侧,同时用0.9%氯化钠注射液浸湿过的无菌纱布块覆盖于腹腔内容物上,保持其湿润。此时可见暴露的下腔静脉,于左肾静脉与下腔静脉交汇处下方,用玻璃分针游离出下腔静后,用6-0爱错康缝合线结扎此处下腔静脉,再分离出交汇于下腔静脉在髂静脉上方的2条侧支分支静脉(左右

髂腰静脉),用 6-0 爱珍惜康缝合线结扎这 2 条侧分支静,注射 2~3 mL 0.9%氯化钠注射液后,将外置肠管和其他组织器官回纳腹腔,3-0 丝线逐层缝合切口。

1.3.1.3 取材方法 A 组和 B 组造模 5 d 后取材,C 组造模 24 h 后取材。大鼠腹腔注射 1%戊巴比妥钠 1 mL/kg 将大鼠麻醉后去除石膏,仰卧位固定于操作台上,3%碘酒消毒后 75%的酒精脱碘,消毒范围为剑突以下至足趾末端,铺中单。沿双侧大腿大隐静脉走行切开皮肤约 4~5 cm,暴露双侧大隐静脉及主要属支,用手术显微器械分离大隐静脉,各组大鼠切取长约 1~2 cm 的大隐静脉及主要属支留为标本放 EP 管中用多聚甲醛固定。

1.3.2 造模成功标准

切开皮肤肉眼观察大鼠隐大静脉是否有血栓形成,出现血栓(完全性或不完全性)为造模成功。

1.3.3 观测指标

1.3.3.1 大体观察 肉眼观察大鼠末端皮肤肿胀程度和皮肤颜色的变化,切开石膏后观察大隐静脉血栓的变化,肉眼分级标准:0 级,无血栓;1 级,不完全血栓;2 级,完全性血栓^[6]。

1.3.3.2 组织学观察 取大鼠大隐静脉 1 cm 经过石蜡包埋切片,HE 染色,光镜镜检。观察血栓形成情况以及血管壁的变化。0 级,无血栓;1 级,血管阻塞小于 50%;2 级,血管阻塞大于 50%,但未完全阻塞;3 级,血管完全阻塞^[6]。

1.3.3.3 大隐静脉苏木精-伊红(HE)染色

2 结果

2.1 动物一般情况

30 只 SD 大鼠在实验过程中死亡 3 只,其中 A 组骨折法造模组死亡 1 只,经查腹部胀大明显,肛门区域被石膏完全遮挡,拆除石膏后发现大量动物粪便,考虑肛门闭塞导致死亡;B 组骨折改良法造模死亡 1 只,死亡原因为足趾干性坏死;C 组下腔静脉结扎法造模死亡 1 只,因为手术侵入过程中致下腔静脉破裂,持续出血诱发出血性休克,其余 27 只大鼠均存活。造模方法见图 1-图 3。



图 1 造模外观图(重物击打后股骨颈骨折)



1左肾静脉;2下腔静脉结扎点;3右髂腰静脉结扎点;4左髂腰静脉结扎点

图 2 下腔静脉结扎



(a) 采用骨折法造模,通过重物击打致股骨颈骨折,采取髌部人字石膏固定;(b) 采用骨折改良法造模,通过重物击打致股骨颈骨折,行大腿近端外侧入路切开复位骨折断端清理术,术后行髌部人字石膏固定;(c) 采用静脉结扎法造模

图 3 三组造模方法外观图

2.2 肉眼观察结果

2.2.1 造模后足趾末端外形和颜色变化 造模后足趾末端外形和颜色变化见图 4 和图 5。A 组术后第 1

天大鼠双足外形和颜色无明显变化;第 2 天双足肿胀不明显,足趾末端皮肤颜色稍有加深;第 3 天双足稍有肿胀,足趾颜色继续加深;第 4 天双足肿胀无加重,足

趾颜色为紫色;第5天肿胀明显,足趾颜色为紫色。

B组术后第1天大鼠足趾颜色和外形无明显变化、第2天大鼠足趾末端皮肤颜色稍有加深、第3天大鼠足趾末端皮肤颜色紫色、第4天大鼠足趾末端皮肤颜色紫色大鼠足趾末端皮肤深紫色并肿胀、第5天大

鼠足趾末端肿胀隆起足趾平面,足趾颜色为紫色。

C组造模后6 h双足外形变化不明显,足趾末端皮肤颜色加深;12 h双足肿胀,足趾颜色变为紫色;18 h双足肿胀明显,足趾颜色深紫色,24 h肿胀严重,足趾颜色为深紫色。



图4 A组和B组造模后足趾末端外形和颜色变化

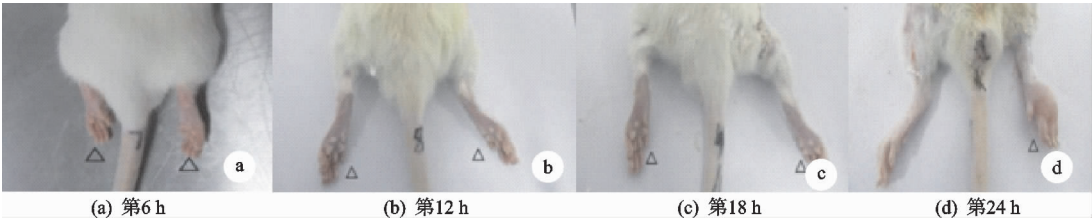


图5 C组造模后足趾末端外形和颜色变化

2.2.2 大隐静脉血栓 A组和B组均有0级、1级和2级血栓形成,C组全部为1级和2级血栓(见表1)。0级血栓形成可见血管内无血栓形成,1级可见不完全

性血栓形成,2级可见完全性血栓形成。大隐静脉血栓图见图6。

2.2.3 光镜下观察大隐静脉血栓形成和血管壁的变化



图6 大隐静脉血栓图

表1 肉眼观察血栓分级结果(例)

组别	例数	0级	1级	2级
A组	9	4	3	2
B组	9	3	3	3
C组	9	0	2	7
P		0.018		

光镜下观察可见0级血栓:镜下静脉内膜完整,内皮结构完整不伴随细胞脱落。1级血栓:静脉血管内膜和内皮细胞损伤,细胞壁炎性细胞浸润并与血栓粘连。2级血栓:静脉血管内膜损伤,内皮细胞部分皮下层裸露,细胞壁炎性细胞浸润。3级血栓:静脉管壁内膜损伤,内皮细胞脱落伴皮下层裸露,血栓边界可见内皮细胞包裹,血管壁可见炎性细胞浸润(见表2和图7)。

表2 光镜下观察血栓分级结果(例)

组别	例数	0级	1级	2级	3级
A组	9	4	2	2	1
B组	9	3	2	2	2
C组	9	0	1	3	5
P		0.026			

3 讨论

3.1 动物血栓造模多样性

动物血栓模型建立的方法诸多,主要包括物理性损伤和化学性损伤方法,其中物理性损伤方法主要有:1)血管结扎法,一般选用粗丝结扎下腔静脉2~6 h,引起局部血流瘀滞、缺氧导致血管内皮细胞受损而启动内源性凝血,常规大鼠模型2 h成模率为60%~80%,6 h造模成功率为100%^[7-8]。2)机械损

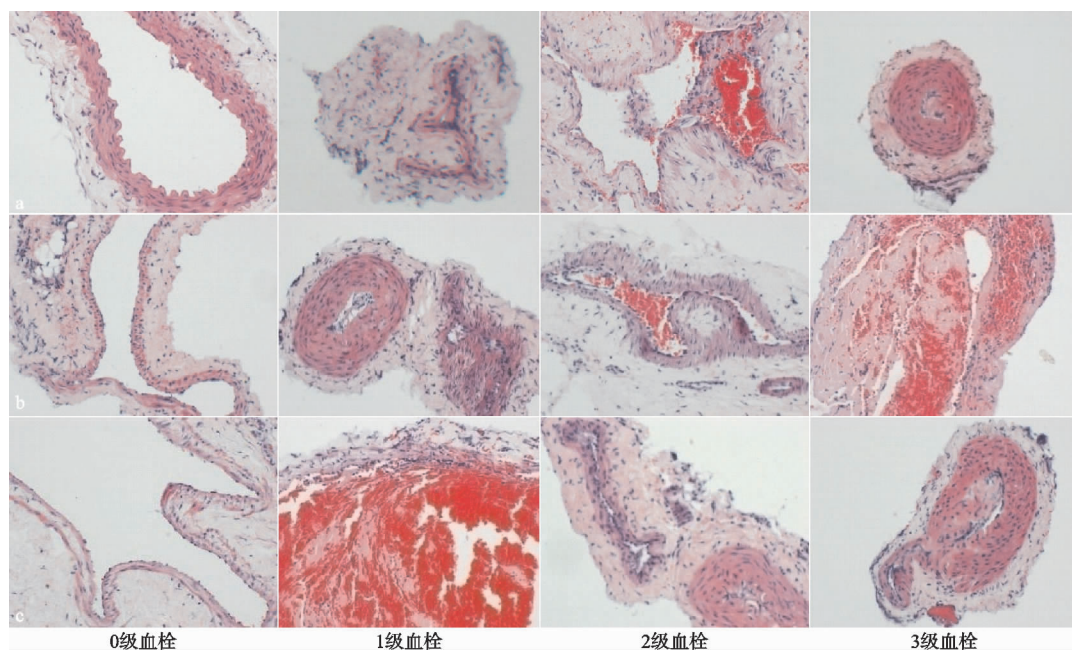


图 7 三组光镜下大隐静脉血栓形成和血管壁的变化(HE, ×200)

伤法,利用刮匙搔刮损伤血管内膜,使内皮细胞外基质裸露,促使血小板与其接触而被激活,裸露的胶原纤维激活Ⅻ因子以及损伤的内皮细胞释放组织因子,通常源性凝血途径先启动^[9]。3)铜针通电静脉血栓形成法,用1.5 mA直流电刺激颈动脉壁使血管损伤,内膜粗糙不平,引起血小板的粘附聚集及释放一系列活性物质激活内源性凝血系统^[10]。4)家兔耳缘静脉血栓法,通过分离家兔耳缘静脉2 cm,两端用丝线结扎两端,微血管夹夹住两侧分支阻止血流,用针头抽取血液,注射凝血酶。打开夹子使血流入,再夹住分枝使静脉段内形成血块,取下夹子,放开上下结扎线,用投射光观察血栓消失以及血流恢复时间,用于溶栓作用的观察^[11]。5)气球导管漂流阻塞法,常用于兔腹主动脉血栓模型的制作,取大隐静脉血液20 mL,以¹¹¹In标记血小板后由耳缘静脉注入,经股动脉插入Fogarty(5f)气囊导管,当导管一段到达胸腹主动脉交界处时充气至80 kPa,下拉气囊管10 cm,放气后重回到交界位置,反复6次,造成血管内膜损伤同时进行标记^[12]。6)血管内异物法,在动脉内放置螺旋钢丝线圈,可自由伸展,造成动脉内膜损伤,改变局部血流动力学状态激活凝血系统,促进血小板聚集^[13]。化学性损伤运用最多的主要是光化学诱导法,在将常见的荧光素、赤藓红B、玫瑰红B等光敏物质输入体内后,采用滤过红外线和紫外线的金属卤化灯或氙灯照射局部,损伤血管内皮细胞引起血栓^[14-15]。

有两种造模方法与骨科密切相关。1)急性创伤性肢体深静脉血栓动物模型:腹股沟内侧切口1 cm,暴露股动脉、静脉和股神经,分离股静脉间隔三段,由12.5 mm全齿蚊式管钳各夹1次,每次持续3 s,1号

丝线间断缝合伤口,髋人字石膏固定。190只造模后死亡5只,存活185只,成功126只,造模成功率为66.3%^[16]。2)骨折法下肢深静脉血栓建立:自制击打装置大鼠大腿双侧近端外侧(大转子至大转子下1 cm),骨折组能量为4.2 J,创伤组能量为2.4 J,后人字石膏固定7 d,造模成功率为62.2%。

3.2 骨科大手术后下肢深静脉血栓骨折改良法造模的对比分析

造模方法很多,但是符合骨科大手术后下肢深静脉血栓形成致病特点很少。机械损伤法适用于动脉和静脉血栓造模,依靠对血管得物理性损伤造模,缺乏制动环节;结扎法造模主要用于溶栓药物在体内抗栓治疗的观察,偏重血流动力学的改变;动脉异物法、铜针电流主要用于动脉血栓研究;光化学诱导法主要用于脑血栓模型;气球导管漂流阻塞法利用漂浮阻挡作用造模,主要用于腹主动脉血栓模型的研究;血管内异物法简单方便,主要用于血栓放射免疫显像领域。传统经典的深静脉血栓造模方法是下腔静脉结扎法,由于大鼠血管解剖中左右双侧髂腰静脉官腔较大,建立起丰富的侧支循环,为提高造模成功率,逐渐演变为同时结扎下腔静脉和双侧的髂腰静脉,但是该造模方法主要从血液回流受阻的角度造模,其中体现血管壁损伤和血液黏稠的致病因素较少;急性创伤性肢体深静脉血栓动物模型通过管钳损伤血管壁和后期石膏固定综合体现了创伤导致的血管壁受损和血液流速减慢两个方面,切开侵入操作模拟了创伤手术过程,比较接近创伤骨科临床处置,但是相比于骨科大手术后的前置条件,该方法不能体现机体前置的受伤过程。骨折法下肢深静脉血栓通过击打骨折模拟外伤过程,同时石膏

固定还原术后制动治疗机制,很好地体现了受伤和诊疗两个导致深静脉血栓发生的因素,但是随着人们对生活质量要求的不断提高,单纯的局部制动和外固定的治疗方案严重影响了患者的工作和生活,只有在少数有手术禁忌证群体中应用,大部分患者骨折后更多地选用切开复位内固定的方案进行治疗,所以该骨折模型未能体现手术侵入治疗环节,同时手术侵入治疗伴随着麻醉、手术中失血等影响因素^[17]。

从实验中可以看到骨折改良法造模的安全性与骨折法造模和下腔静脉结扎法相当,本次实验的死亡率均为10%,骨折法造模的成功率为58.5%,下腔静脉结扎法造模的成功率接近100%(但是不完全契合临床发生机制),改良法骨折造模成功率居中,与人类统计学调查的骨科大手术后下肢深静脉血栓的发生率大致相当。

3.3 骨科大手术后下肢深静脉血栓骨折改良法造模的评价

据统计,我国骨科大手术后下肢深静脉血栓的发生率约为1.8%~2.9%,欧美等发达国家骨科大手术后下肢深静脉血栓的发生率约为2.22%~3.29%,肺栓塞的发生率约为0.87%~1.99%^[2]。随着中国人预期寿命的不断延长,骨科大手术的禁忌证和门槛条件逐步降低,高龄化手术患者占比增大,发病率呈现逐年递增趋势^[4]。

根据Virchow提出的血栓形成的三大原因(血管壁损伤、血流改变和血液成分异常),这里的血栓三要素是针对所有的动静脉和微血栓形成,具有普遍适用性。本研究探讨的改良法骨科大手术后下肢深静脉血栓的造模方法中,增加了大鼠骨折后髁部外侧入路手术侵入复位,模拟患者手术处理的过程,因此模拟通过击打导致骨折,行切开复位手术后人字石膏固定的造模方法重新呈现了课题所研究的疾病,并且与人类相类似。本模型的制作分为4个步骤,分别是重物击打、切开复位骨折端、皮肤缝合和石膏固定,均为骨科医师常见的操作,在人体医学应用上大部分操作属于一类医疗技术,所有取得医师资格证的医师均能熟练进行,不仅操作简单,同时便于同质化处理。从造模的适应性喂养1周开始计算到造模完成,累计时长为13 d,远远低于动物的预期寿命,还能够很好地体现疾病的发生过程。本模型以大鼠为实验对象,来源简单,价格低廉,适用于各级各类课题的研究,采购和运输方便,实验结束后动物尸体等容易处理。

通过击打导致骨折,行切开复位手术后人字石膏固定的骨科大手术后下肢深静脉血栓的造模方法理论依据充分,造模成功的评定标准客观,操作较为简单,可重复性高,为骨科大手术后下肢深静脉血栓形成的临床研究和基础研究提供了一种新的方法。

参考文献

- [1] 王蓓蓓. 对《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》依从性的调查[J]. 医药导报, 2018, 37(5): 620-622.
- [2] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞预防指南[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(2): 65-71.
- [3] 陈旭光, 张天燕, 单新, 等. 围术期抑郁对老年骨科手术患者单核细胞组织因子表达及血小板功能的影响[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2016, 2(3): 155-160.
- [4] LEWIS S, GLEN J, DAWOUD D, et al. Venous thromboembolism prophylaxis strategies for people undergoing elective total hip replacement: a systematic review and network meta-analysis[J]. Value Health, 2019, 22(8): 953-969.
- [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] WEITZ J I, CHAN N C. Novel antithrombotic strategies for treatment of venous thromboembolism [J]. Blood, 2020, 135(5): 351-359.
- [7] THOMAS D P, MERTON R E, HOCKLEY D J. The effect of stasis on the venous endothelium; an ultrastructural study[J]. British Journal of Haematology, 2010, 55(1): 113-122.
- [8] SUN Y, MAO P, LU J, et al. Localized lower extremity ischemic preconditioning prevents against local thrombus formation[J]. Vasa, 2015, 44(4): 285-288.
- [9] KURZ K D, MAIN B W, SANDUSKY G E. Rat model of arterial thrombosis induced by ferric chloride[J]. Thrombosis Research, 1990, 60(4): 269-280.
- [10] 张丽萍, 牟善初, 余霞君. 蚓激酶对实验性血栓的预防作用[J]. 中国循环杂志, 1995, 10(1): 201-203.
- [11] 马怡, 徐秋萍. 血栓形成的实验动物模型研究概况[J]. 中药药理与临床, 1998(2): 47-50.
- [12] HENKE P K, WAKEFIELD T W, KADELL A M, et al. Interleukin-8 administration enhances venous thrombosis resolution in a rat model[J]. Journal of Surgical Research, 2001, 99(1): 84-91.
- [13] 万卫星. 血栓动物模型的^{99m}Tc 重组水蛭素显像研究[J]. 中华医学杂志, 1999, 19(4): 201-203.
- [14] 郝春华, 王维亭, 宋书辉, 等. 光化学法诱导大鼠冠状动脉血栓模型的建立和应用[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(1): 143-146.
- [15] LIN P H, CHEN C, SUROWIEC S M, et al. Evaluation of thrombolysis in a Porcine model of chronic deep venous thrombosis; an endovascular model[J]. Journal of Vascular Surgery, 2001, 33(3): 621-627.
- [16] 赵学凌, 吴雪梅, 王兵, 等. 大鼠创伤性肢体深静脉血栓形成新型动物模型的建立[J]. 昆明医学院学报, 2005(1): 4-8.
- [17] 周武, 曹发奇, 曾睿寅, 等. 创伤骨科患者围术期下肢静脉血栓形成诊断及防治专家共识(2022年)[J]. 中华创伤杂志, 2022, 38(1): 23-31.

(收稿日期: 2022-03-20)