

· 实验研究 Experimental research ·

毕格犬和杂种犬脑血管及脑组织的对照研究

刘 圣, 施海彬, 胡卫星, 祖庆泉, 鲁姗姗, 许晓泉, 孙 磊, 李麟荪

【摘要】 目的 用血管造影以及 MR 扫描观察毕格犬和杂种犬头颈部血管、脑组织的结构, 分析比较两组犬的脑血管和脑体积的差异。方法 实验采用 20 条毕格犬和 20 条杂种犬, 全麻下插管分别至犬的主动脉弓、双侧颈外动脉(ECA)、颌内动脉、颈内动脉(ICA)、椎动脉进行血管造影观察其血管解剖的情况, 并分别测量每条犬左侧 ICA 颈段、大脑中动脉、大脑嘴侧动脉、ICA-ECA 吻合支以及基底动脉相近部位的血管直径; 采用 MR 的 T2 加权冠状位测量各条犬的脑组织体积。分析比较犬的体重和各血管直径以及脑体积的相关性, 比较两组犬的血管直径、脑体积的差异和 ICA 优势的情况。结果 两组犬的头颈部血管和脑组织结构未见明显变异, 杂种犬组中 1 条犬 ICA 颈段异常狭窄未纳入统计分析。20 条毕格犬和 19 条杂种犬的平均体重分别为 (12.81 ± 1.29) kg 和 (12.85 ± 1.12) kg; 两组犬左侧 ICA 颈段、大脑中动脉、大脑嘴侧动脉、ICA-ECA 吻合支以及基底动脉相似部位的血管直径分别为: 毕格犬 (1.26 ± 0.07) mm、 (0.90 ± 0.05) mm、 (0.58 ± 0.07) mm、 (0.55 ± 0.07) mm、 (0.95 ± 0.06) mm, 杂种犬 (1.27 ± 0.07) mm、 (0.92 ± 0.05) mm、 (0.59 ± 0.06) mm、 (0.67 ± 0.07) mm、 (0.94 ± 0.05) mm; 脑体积分别为 $(76\ 232.33 \pm 5\ 018.51)$ mm³ 和 $(71\ 863.96 \pm 4\ 624.87)$ mm³。统计分析显示两组犬的体重与血管直径、脑体积无明显的相关性; 杂种犬组 ICA-ECA 吻合支的直径大于毕格犬组 ($t = 5.5798, P = 0.000$); 毕格犬组的脑组织体积略大于杂种犬组 ($t = -2.8225, P = 0.0076$)。结论 犬的脑组织和血管直径变异较小, 在一定范围内与体重没有明显的相关性; 毕格犬的颅内外血管吻合相对少, 脑组织体积相对大, 更加适合建立脑梗死的动物模型。

【关键词】 脑血管; 脑组织; 毕格犬; 杂种犬

中图分类号: R743.4 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2011)-09-0717-06

The cerebrovascular structure and brain tissue volume: a comparative study between beagle dogs and mongrel dogs LIU Sheng, SHI Hai-bin, HU Wei-xin, ZU Qin-quan, LU Shan-shan, XU Xiao-quan, SUN Lei, LI Lin-sun. Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: SHI Hai-bin, E-mail: shihb@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To compare the differences of cerebrovascular structure and brain tissue volume between beagle and mongrel dogs by using angiography and MR scanning. **Methods** A total of 40 dogs, including 20 beagle dogs (beagle group) and 20 mongrel dogs (mongrel group), were enrolled in this study. Under general anesthesia, all dogs were examined with cerebral angiography and MR scanning. The cerebrovascular structure was evaluated with angiography via selective catheterization of aortic arch, bilateral external cerebral arteries (ECA), maxillary arteries, internal cerebral arteries (ICA) and vertebral arteries separately. The diameters of the ICA, middle cerebral artery (MCA), rostral cerebral artery (RCA), the anastomosis channel between ICA and ECA, and basilar artery (BA) were measured at the similar point of each dog. Meanwhile the volumes of the brain tissue were calculated in coronal T2 view of MR scanning. The statistical analysis was performed among the weight of dogs, the diameter of arteries and the volume of brain tissue. The differences in the diameters and brain tissue volume were compared between the two groups. **Results** No obvious variations in the cerebrovascular structure and brain tissue volume were found in these dogs. One

mongrel dog was excluded from this study because of the severe stenosis of ICA. The mean weight of 20 beagle dogs and 19 mongrel dogs was (12.81 ± 1.29) kg and (12.85 ± 1.12) kg, respectively. The diameters of the

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(NO.30870710)
作者单位: 210029 南京医科大学第一附属医院放射科
(刘 圣、施海彬、祖庆泉、鲁姗姗、许晓泉、孙 磊、李麟荪),
神经外科(胡卫星)

通信作者: 施海彬 E-mail: shihb@vip.sina.com

ICA, MCA, RCA, the anastomosis channel between ICA and ECA and BA in beagle group were (1.26 ± 0.07) mm, (0.90 ± 0.05) mm, (0.58 ± 0.07) mm, (0.55 ± 0.07) mm and (0.95 ± 0.06) mm, respectively. These parameters in mongrel group were (1.27 ± 0.07) mm, (0.92 ± 0.05) mm, (0.59 ± 0.06) mm, (0.67 ± 0.07) mm and (0.94 ± 0.05) mm, respectively. The volume of brain in two groups was $(76\ 232.33 \pm 5\ 018.51)$ mm³ and $(71\ 863.96 \pm 4\ 624.87)$ mm³, respectively. There were no obvious correlation among the body weight, the cerebrovascular diameters and brain volume. The diameter of the anastomosis channel between ICA and ECA was significantly larger in mongrel dogs than that in beagle dogs ($t = 5.5798$, $P = 0.000$), whereas the brain volume of beagle dogs was bigger than that of mongrel dogs ($t = -2.8225$, $P = 0.0076$). **Conclusion** There are few variations of cerebrovascular structures and brain tissue volume in dogs, and no statistically significant correlations exist among the body weight, the vascular diameters and the brain volume in dogs. Compared with mongrel dogs, beagle dogs have bigger brain tissue volume and smaller anastomosis channel between ICA and ECA. Therefore, beagle dogs are more suitable for experimental study of ischemic stroke. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 717-722)

【Key words】 cerebral vessel; brain tissue; beagle dog; mongrel dog

脑梗死是临床上的常见病与多发病,其致残率和病死率都较高,严重危害患者的身心健康并造成了沉重的社会和家庭负担,目前仍缺乏相对安全有效的治疗方法^[1-2]。动物实验是初步评价各种新兴诊疗手段的基础,然而因为动物本身与人体在脑组织的解剖结构、病理生理状态下的发病情况等方面都存在较大的差异,很多动物实验验证有效的治疗方法在人体可能无效甚至得出了相反的结果^[3-4]。因此,选择合适的实验动物建立符合人体发病情况的脑梗死动物模型,可为脑梗死的早期诊断、治疗及预后评价等提供可靠的实验性理论依据。

我们在建立脑梗死动物模型、功能性影像学评价及自体干细胞移植治疗脑梗死等的系列研究中,采用体积和靶器官相对较大、易于血管内操作的实验动物——犬作为研究对象。本研究介绍在建立犬脑梗死动物模型前通过选择性插管进行血管造影和 MR 扫描,对 20 条毕格犬和 20 条杂种犬进行术前评估和比较,了解其头颈部血管和脑组织的解剖情况,以初步评价其作为脑梗死动物模型的可行性及应用价值。

1 材料与方法

1.1 实验动物

本实验研究方案通过校伦理委员会批准,实验操作过程在严格无菌状态下进行。选择健康成年毕格犬、杂种犬各 20 条(本校实验动物中心提供),体重 10 ~ 15 kg,雌雄不限。静脉 3%戊巴比妥钠 2 ~ 3 mg/kg 全麻后准确测量体重并固定于自制的操作台,行气管插管和自主通气,给予吸氧(2 ml/min),根据角膜反射消失及呼吸节律在 12 ~ 16 次/min

控制麻醉深度。实验过程中用保温毯将动物体温控制在 37℃左右,并密切观察其心率和呼吸的变化。

1.2 实验方法

1.2.1 血管造影 两侧腹股沟区备皮,消毒铺巾后用改良 Seldinger 法穿刺右侧股动脉和左侧股静脉(抽血及给药用)分别置入 4 F 导管鞘。经股动脉鞘先引入猪尾巴导管至主动脉弓造影判断弓上血管的解剖情况,使用 DSA 机(型号:Axiom Artis-VB23H,德国西门子公司)和非离子型的对比剂(欧乃派克 300,美国 GE 公司),流量 10 ml/s,总量 15 ml。然后换用 4 F 尖端非缩细的椎动脉导管(Terumo 公司,日本)在透视及路途的导引下,分别选择性插管至双侧颈总动脉、颈外动脉(external carotid artery, ECA)、颌内动脉、颈内动脉(internal carotid artery, ICA)以及椎动脉(vertebral artery, VA)开口处行多体位血管造影,各支血管造影时对比剂的流速通常分别为 1.5、1.0、0.6 和 0.8 ml/s,而总量常规各为 6、5、3 和 4 ml,所有血管造影的采集参数为 6 帧/s。造影过程中观察记录血管的解剖情况,并用机器自带的定量分析软件(quantitative vascular analysis)测量左侧 ICA 颈段、大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)、大脑嘴侧动脉(rostral cerebral artery, RCA,相当于人类的大脑前动脉)、ICA-ECA 最粗大的吻合支(颌内动脉与 ICA 的吻合)以及基底动脉(basilar artery, BA)的血管直径,测量由 2 名医师各自独立完成,测量结果分别与 4 F 导管的直径(1.33 mm)进行校正后取其平均值。其中 ICA 测量点为颈外动脉发出后约 2 cm 处;MCA、RCA 和 ICA-ECA 吻合支均取 ICA 侧开口后且发出分支前的 5 mm 以内的血管直径;BA 则选取发出大脑尾侧动脉(相当于人类的大脑

后动脉)前的部位。另外,在毕格犬两侧的 ICA 采用同样的造影参数造影,根据显示 Willis 环及对侧主要颅内血管分支情况,将 ICA 供血分为左侧优势、右侧优势或相似 3 种。

1.2.2 MR 扫描 造影结束后麻醉状态下将实验动物转入 MR 室,采用 3.0T 的 MR 机(德国西门子公司,型号:Magnetom Trio)和膝关节线圈。扫描的序列包括常规冠状位、轴位的 T1 和 T2 序列,其中 T1 加权像和 T2 加权像扫描的不同的参数分别为:TR/TE 1390/11(T1 加权像)和 TR/TE 5000/66(T2-加权像),相同参数包括:22 层,2 mm 层厚,20 cm 视野,矩阵为 320 × 320。在冠状位的 T2 序列采用 Image J 软件(National Institutes of Health,Bethesda,MD)勾画并测量犬的脑组织体积^[5]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS13.0 统计学软件,所有定量数据采用均数 ± 标准差表示,两组间体重、各血管直径以及脑组织体积的比较采用配对 *t* 检验;体重与其他变量间的相关性采用 Pearson 线性相关进行分析;两组犬 ICA 优势情况的比较采用 Fisher 精确概率法。均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 头颈部血管造影结果

所有动物在造影及 MR 检查过程中生命体征平稳,未发生死亡及其他严重并发症。主动脉弓造影显示犬的弓上血管呈 2 分支结构,左右侧颈总动脉与锁骨下动脉起始部共干,组成类似于人类粗大的无名动脉分支;左侧锁骨下动脉则是弓上的另一分支,两侧 VA 皆发自锁骨下动脉的第 1 分支。本研究中,杂种犬或毕格犬的弓上血管结构无造影可见的差异,所有犬均未见主动脉弓上血管的变异情况。

2.1.1 毕格犬头颈部血管常规造影表现 颈总动脉造影可清晰显示其主要分支的解剖情况,主要包括 ICA、相对较粗的 ECA 及其类似于人类的头面部分支血管:① ICA 较 ECA 细小,其起始部膨大为其标志,相当于人类的颈动脉膨大。远端缩细约为起始部直径的 1/3,在上升过程中形成一近似于人类虹吸部的襻,其末端发出前后 2 支,前支分出延续 ICA 主干的 MCA 和相对细小的 RCA 后,尚有部分血管供应到眼球(眼内动脉)和头面部器官,两侧 RCA 之间形成了嘴侧交通动脉。后支是最粗大的尾侧交通动脉,其发出后几乎与 ICA 主干向后下方平行行走,延续到大脑尾侧动脉供应大脑的后半部分,血

万方数据

管造影时未能显示 MCA 等主干的细小穿支动脉。② ECA 的分支包括向前方发出的面动脉、舌下动脉和 ECA 的主干相延续的最粗大的颌内动脉;向后方发出的主要是枕动脉和耳尾侧动脉等。③ ICA 与 ECA 之间有丰富的交通,主要是与颌内动脉发出的脑膜中动脉以及眼外动脉汇合成一较粗大的分支,与 ICA 入颅后发出分支前的主干相吻合,眼外动脉与眼内动脉之间有较细小的吻合,颌内动脉造影可以显示 ICA 的颅内段甚至其主要分支。与人类相似,颞浅动脉等 ECA 的分支未见与 ICA 吻合。VA 造影显示双侧的 VA 起始部直径较粗大(约 2.5 mm),其在上升过程中不断发出节段动脉供应颈椎和颈部的软组织并逐渐变细,约在 C3 水平发出 2 支主要分支向颅脑走行,至 C1 上端水平和对侧的 2 支分支汇合,形成向上走行的 BA 和向下平行汇合的脊髓血管(图 1),进入颅内的基底动脉发出供应小脑的血管和大脑尾侧动脉。双侧的 ICA 末段、RCA、嘴侧交通动脉、BA 顶端和尾侧交通动脉在颅底形成类似于人类的 Willis 环。本组 20 条毕格犬 ICA 造影时显示有 2 条犬的 ICA 颈段迂曲,但未见血管狭窄或闭塞等异常。毕格犬左侧主要观察血管的直径,包括左侧 ICA 颈段、MCA、RCA、ICA-ECA 吻合支以及 BA,测量的数据分别为:(1.26 ± 0.07)mm、(0.90 ± 0.05)mm、(0.58 ± 0.07)mm、(0.55 ± 0.07)mm、(0.95 ± 0.06)mm,各条犬相同血管的直径差异较小(表 1)。毕格犬组两侧 ICA 供血的左侧优势、右侧优势及相似的数量分别为 9、1 和 10 条。

2.1.2 杂种犬头颈部血管造影的情况 血管解剖结构与毕格犬基本相同,杂种犬组中有 3 条犬的 ICA 颈段迂曲,另有 1 条犬两侧的 ICA 长段狭窄(图 2),从该组中删除。采用同样方法对入组的 19 条杂种犬测量其左侧 ICA 颈段、MCA、RCA、ICA-ECA 吻合支以及 BA 的血管直径分别为(1.27 ± 0.07)mm、(0.92 ± 0.05)mm、(0.59 ± 0.06)mm、(0.67 ± 0.07)mm、(0.94 ± 0.05)mm,血管直径的变化均较小(表 1)。统计分析证实两组犬 ICA-ECA 吻合支的直径比较时差异具有统计学意义($t = 5.5798$, $P = 0.000$),杂种犬的 ICA-ECA 吻合支明显粗于毕格犬,余血管直径比较两组间差异无统计学意义的($P > 0.05$)。两组犬的体重分别为(12.81 ± 1.29)kg 和(12.85 ± 1.12)kg,统计分析显示两组犬的体重与血管直径间没有明确的相关性($r < 0.6$)。杂种犬组两侧 ICA 供血的左侧优势、右侧优势及相似的数量分别为 10、1 和 8 条,与毕格犬组比较差异无统计学意义($P = 0.870$)。

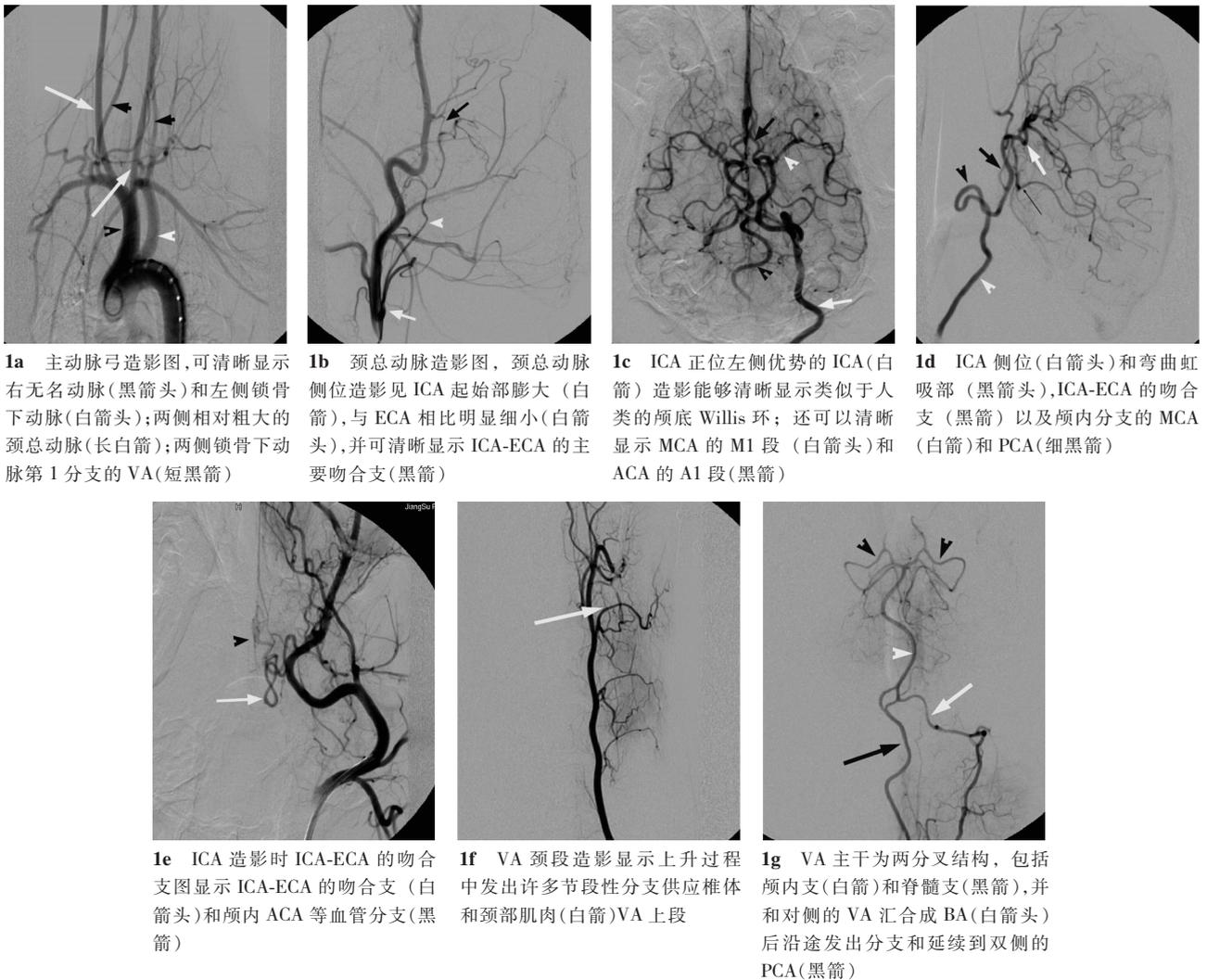


图 1 毕格犬头颈部血管造影表现

表 1 两组犬脑选择性脑血管直径和脑组织体积测量的数据表

组别	数量	体重 (kg)	左侧颅内血管内径 (mm)					脑组织体积 (mm ²)
			ICA	MCA	ACA	ICA-ECA吻合支	BA	
毕格犬	20	12.81 ± 1.29	1.26 ± 0.07	0.90 ± 0.05	0.58 ± 0.07	0.55 ± 0.07	0.95 ± 0.06	76 232.33 ± 5 018.51
杂种犬	19	12.85 ± 1.12	1.27 ± 0.07	0.92 ± 0.05	0.59 ± 0.06	0.67 ± 0.07	0.94 ± 0.05	71 863.96 ± 4 624.87
<i>t</i> 值		0.122 9	0.353 8	1.243 6	0.228 5	5.579 8	- 0.553 8	- 2.822 5
<i>P</i> 值		0.902 8	0.725 5	0.221 5	0.820 5	0.000 0	0.583 0	0.007 6

2.2 MR 扫描结果

两组犬均未见脑血管疾病,如梗死或其他异常,轴位的T1W 和 T2W 像均可以清晰显示犬脑组织的解剖结构(图 3)。手动勾画后采用 Image J 测量犬的脑组织的平均体积分别为:(76 232.33 ± 5 018.51)mm³(毕格犬组)和 (71 863.96 ± 4 624.87)mm³(杂种犬组)。统计分析显示犬的体重与脑组织体积间没有明显的相关性,毕格犬组和杂种犬组的相关系数(*r*)分别为 0.4054 和 0.5501;但毕格犬的脑组织体积比杂种犬大(*t* = -2.8225, *P* = 0.0076),说明毕格犬有相对较大的靶器官。

万方数据

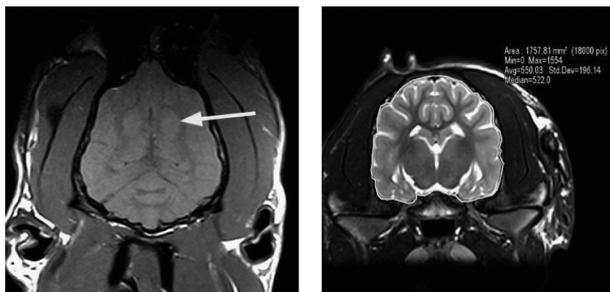
3 讨论

本研究中发现因为犬具有相对较大的靶器官,能够采用在人体普遍使用的方法及设备进行检查评估,包括穿刺插管行血管造影、非实验专用 MR 机扫描进行分析等,操作简便且可以显著的节省实验费用。犬头颈部血管的解剖结构,包括主动脉弓上血管、ICA 的起始部膨大、发出后的走行、分支以及颅底动脉环等都与人类有较好的相似性^[5-7]。实验中对主要脑血管的内径进行了精确的测量并且和导管的直径进行了校正,其可靠性能得到保证。



杂种犬的左侧 ICA 颈段严重的长段规则性狭窄 (白箭), 类似于人类的肌纤维发育不良

图 2 颈内动脉异常狭窄图



3a MR 扫描的 T1 加权轴位像

3b T2 加权冠状位像可以清晰显示犬脑组织的结构, 如 3a 图白箭所指的尾状核体部; 脑组织的体积测量采用冠状位的 T2 加权像

图 3 犬脑 MR 扫描图

研究发现犬脑血管直径的差异较小, 未见明显的血管变异或异常(除 1 条杂种犬存在血管狭窄), 且在一定范围内与体重没有直接的相关性, 与 Molinari^[8]的研究结果一致。通过对毕格犬与杂种犬相对应的脑血管直径进行比较, 显示两组犬的 ICA、MCA、RCA 和 BA 的血管内径无明显的统计学差异 ($P > 0.05$), 但毕格犬 ICA-ECA 吻合支的直径小于杂种犬 ($t = 5.579 8, P = 0.000$), 说明杂种犬的颅内外血管吻合更加丰富。而实验动物(包括灵长类等)的颅内外血管吻合较人类丰富是影响脑梗死动物模型稳定性的重要因素之一^[9], 并且建立模型时单一血管阻断往往无法导致脑梗死的发生, 这也可能是毕格犬更为广泛地用于实验研究的原因之一, 也是我们在实验中应该仔细考虑的问题。

毕格犬和杂种犬组各有 2、3 条犬的 ICA 颈段明显多个迂曲, 与其他犬仅表现为 ICA 入颅后形成

类似于人类的虹吸部的弯曲不同, 考虑为先天发育异常, 但测量血管直径未见异常, 可以用于后续的实验研究。杂种犬组中 1 条犬的 ICA 严重狭窄, 分析认为可能是由于肌纤维发育不良等病变引起, 会影响插管及血栓栓塞时栓子的稳定性, 所以从本实验组中排除以避免造成实验结果的偏差。有研究报道超选择插管至犬的 MCA 进行栓塞^[10], 但本实验结果显示虽然犬的 ICA 是单一主干, 但其虹吸部的血管严重迂曲, 结合其只有 $< 1.5 \text{ mm}$ 的内径, 按照目前的介入材料和技术进行超选择性插管至 MCA 等分支几乎无法完成^[5, 11]。因此, 本研究中通过血管造影观察犬头颈部血管解剖及测量相关血管直径的资料, 可以为动物实验研究的可行性提供最直接的参考数据。

因为狗脑的体积相对较小, 实验中采用膝关节线圈进行扫描, 有效地避免了伪影等干扰因素。通过对解剖结构显示清晰的 MR 的 T1 加权进行无创性扫描, 发现狗脑的沟回较发达, 脑白质、灰质分界清楚, 能够清晰显示基底节等部位的解剖结构。为了后续研究中便于对脑梗死的体积进行分析, 我们采用 T2 加权像测量脑组织的体积, 结果显示两组犬的体重与脑体积皆没有明确的相关性, 但统计分析显示毕格犬的脑体积较杂种犬大 ($t = -2.822 5, P = 0.007 6$), 相对大的靶器官将更有利脑梗死的研究。

临床研究中如何选择合适的实验动物并建立“理想”的脑梗死动物模型, 目前仍然是医学上的一个难点, 自从 Tamura 等^[12]通过显微外科手术夹闭鼠的大脑中动脉建立了“标准”的脑梗死动物模型以来, 因为其具有价格较低、能够做简单的基因修改、不涉及伦理道德方面的限制等优点, 大鼠成为目前国际上制作各种脑梗死动物模型中最常用的动物^[3, 13]。但鼠作为脑梗死模型也有很多明显的不足: 大鼠是无脑回动物, 其脑组织和血管解剖以及脑白质和灰质的比例等与人类差别较大; 由于鼠的脑体积较小, 对建立模型的技术以及评价的设备条件要求高。且不利于同时进行多项指标的观察; 其模型易受到鼠的种类、血压、建模方法等因素的影响, 梗死的程度和部位很难控制, 而且死亡率相对高。另外, 很多在临床上应用的诊断和治疗方法也难以在鼠的模型上验证, 甚至有些在大鼠脑梗死模型上得到有效结果的方法在人类却无效, 有学者认为该模型与人类的差别可能是造成实验结果偏差的主要原因^[14]。基于以上因素, 脑组织体积较大的灵长类、猪、犬等动物模型也越来越多地被应用到脑梗死实

验研究中。灵长类动物无疑是研究人类脑血管疾病的最佳选择,但伦理学和经济上的问题都限制了该类动物的广泛应用^[14-15]。国内有学者报道用幼猪制作脑栓塞动物模型并用于溶栓研究^[16]。但猪 ICA 入颅前在颅底破裂孔近端形成由小血管组成的网状结构,与人类解剖结构差异较大,而且血栓基本停留在网状结构之前或网状结构中,栓塞的是整个 ICA,梗死面积过大,不利于进行慢性实验。而犬作为一种相对大型的实验动物,具有发达的神经系统,它提供了较大的靶器官,有文献报道犬的脑血管、组织解剖及脑梗死后病理生理变化是除灵长类外最接近人类的实验动物^[5,11,17]。我们的研究结果也证实了犬的脑体积和血管直径变异较小,在一定范围内与体重没有明显的相关性,实验动物的稳定性较好。与杂种犬比较毕格犬的颅内外血管吻合相对少,脑组织体积较大,而且性格温驯易于进行神经功能的相关检查,更加适合建立脑梗死的动物模型及相关研究,可以广泛地用于脑梗死的医学影像学、神经病理学、血管外科学等的基础实验研究。

[参 考 文 献]

- [1] Suldo CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration[J]. *Stroke*, 1997, 28: 491 - 499.
- [2] Grunwald IQ, Wakhloo AK, Walter S, et al. Endovascular stroke treatment today[J]. *AJNR*, 2011, 32: 238 - 243.
- [3] Traystman RJ. Animal models of focal and global cerebral ischemia[J]. *ILAR J*, 2003, 44: 85 - 95.
- [4] 周 兵, 李明华, 王建波, 等. 犬动脉瘤模型建立后颅内血栓形成的相关因素研究[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20: 287 - 291.
- [5] Rink C, Christoforidis G, Abduljalil A, et al. Minimally invasive neuroradiologic model of preclinical transient middle cerebral artery occlusion in canines [J]. *PNAS*, 2008, 105: 14100 - 14105.
- [6] 刘 圣, 施海彬, 王成虎, 等. 重组葡激酶动脉溶栓治疗犬急性脑梗死的研究[J]. *中华放射学杂志*, 2008, 42: 38 - 42.
- [7] Oğün CO, Tastekin G, Kireşi D, et al. A new reversible ischemic neurologic deficit model in dogs [J]. *Med Sci Monit*, 2008, 14: BR214 - BR218.
- [8] Molinari GF. Experimental cerebral infarction I. Selective segmental occlusion of intracranial arteries in the dog[J]. *Stroke*, 1970, 1: 224 - 231.
- [9] Shaibani A, Khawar S, Shin W, et al. First results in an MR imaging-compatible canine model of acute stroke [J]. *AJNR*, 2006, 27: 1788 - 1793.
- [10] 何明利, 吴文孝, 周培健. 犬大脑中动脉栓塞时动脉与静脉溶栓治疗的对比研究[J]. *中华神经科杂志*, 1999, 32: 369 - 371.
- [11] Purdy PD, Horowitz MB, Mathews D, et al. Calcium 45 autoradiography and dualisotope single-photon emission CT in a canine model of cerebral ischemia and middle cerebral artery occlusion[J]. *AJNR*, 1996, 17: 1161 - 1170.
- [12] Tamura A, Graham DI, McCulloch J, et al. Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1981, 1: 53 - 60.
- [13] 刘 圣, 施海彬, 张 鹏, 等. 重组葡激酶动脉内溶栓治疗犬急性脑梗死的量效研究[J]. *介入放射学杂志*, 2007, 16: 189 - 193.
- [14] Bailey EL, McCulloch J, Sudlow C, et al. Potential animal models of lacunar stroke: a systematic review[J]. *Stroke*, 2009, 40: 451 - 458.
- [15] 张 敬, 陈英敏, 张云亭. 猴可复性大脑中动脉闭塞模型脑缺血半暗带的血氧水平依赖效应[J]. *中华放射学杂志*, 2010, 44: 90 - 95.
- [16] 秦智勇, 陈衍城, 张福林. 猪急性脑栓塞动物模型[J]. *上海医科大学学报*, 1998, 25: 54 - 56.
- [17] Byeong-Teck K, Dong-Pyo J, Jong-Hwan L, et al. Detection of cerebral metabolites in a canine model of ischemic stroke using 1h magnetic resonance spectroscopy[J]. *Res Vet Sci*, 2009, 87: 300 - 306.

(收稿日期:2011-05-17)