

文章编号:1004-7220(2009)04-0401-07

## 活体血栓形成机理研究进展

杨力, 吕永钢

(重庆大学生物工程学院 国家“111计划”基地, 重庆 400044)

**摘要:** 活体血管壁损伤和破坏引起血栓的形成机制很复杂, 涉及到血液和血管性质及局部的血液流动等诸多因素。本文论述了活体血栓形成的研究意义、内容、进展及其相应的基本理论与实验研究方法, 重点评述了信号转导和血液动力学在活体血栓形成中的重要作用, 分析了活体动物模型中的难点, 并归纳了该领域内若干可供探索的途径和新方向。

**关键词:** 血栓; 机理; 溶栓药物; 血栓形成; 血小板聚集; 剪切力

中图分类号: R318.01 文献标志码: A

### Thrombus formation *in vivo*

YANG Li, LV Yong-gang, ('111' Proj  
ing College, Chongqing University, Chong

200906001

chanics and Tissue Repair, Bioengineer-  
ing College, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

**Abstract:** The mechanism of thrombus formation *in vivo* is complex and involves a combination of blood and vessel wall properties and local hemodynamic. The significance, theory and experimental techniques of thrombus formation *in vivo* were discussed. Particularly, the important role of signaling pathway and hemodynamic in thrombus formation was pointed out. The difficulty in *in vivo* animal models was analyzed. Some recent new phenomena as well as new approaches and directions worthy of investigation also were summarized.

all is complex and involves a combination of blood and vessel wall properties and local hemodynamic. The significance, theory and experimental techniques of thrombus formation *in vivo* were discussed. Particularly, the important role of signaling pathway and hemodynamic in thrombus formation was pointed out. The difficulty in *in vivo* animal models was analyzed. Some recent new phenomena as well as new approaches and directions worthy of investigation also were summarized.

**Key words:** Thrombus; Mechanism; Thrombolitics; Thrombogenesis; Platelet aggregation; Shear stress

血栓形成(thrombosis)是活体循环系统中血液发生凝固或血液中某些有形成分析出、凝集形成固体质块的过程。所形成的固体质块称为血栓(thrombus)。与血凝块不同的是,血栓是在血液流动的状态下形成的,可发生在动脉、静脉和微血管。虽然大多数血栓比较小不会引起明显的症状,但是一些血栓性疾病致残率和死亡率较高,是严重危害人体健康的疾病之一。常见的有冠状动脉血栓引起心肌梗塞或心绞痛;脑血管血栓引起脑血栓中风;深部静脉血栓破裂进入肺部形成肺梗塞或急性肺原心脏病;肢体动脉血栓引起的肢端疼痛或坏死;肢体静脉血栓引起的局部水肿和疼痛;全身毛细血管内发

生弥散性血栓形成的播散性血管内凝血等<sup>[1,2]</sup>。心脏病和脑血管疾病是导致人类死亡的第一和第三大原因<sup>[3,4]</sup>。这两类疾病都包含血管硬化、突起斑(plaque)的发展和最终导致血流停滞的渐进狭窄(gradual stenosis)<sup>[3-7]</sup>。两类疾病最初的症状就是心脏病发作或中风,最坏也是比较普遍的结果就是大量细胞和蛋白在血管腔内形成血栓堵住血液流动,中止对远端器官的血液输运最终导致梗塞。血管壁损伤和破坏引起出血和血栓的机制很复杂,涉及到血液和血管性质及局部的血液流动情况。自Virchow<sup>[8]</sup>1856年发现血栓以来,大多数的研究都集中在研究血液和血管性质改变上,最近才注意到血

收稿日期:2009-05-21

作者简介:杨力,教授,博士生导师,研究方向:生物力学与组织修复工程。

通讯作者:杨力, Tel:13068312997; Fax:(023)65111802; E-mail:liyong@cqu.edu.cn

液流动在这一过程中的重要作用。本文通过阐述活体血栓形成机理重点论述信号转导和血液流动对血栓形成的影响。

## 1 血栓形成机理

根据 Virchow 血栓形成原理<sup>[8-10]</sup>, 血管壁的病変、血流缓慢和血液的高凝状态均会引起静脉血栓。临床静脉血栓可能由其中一种因素引起也可由多种因素同时作用引起, 例如炎症可导致血栓形成; 局部因素引起血管壁损伤即内皮细胞间产生空隙使基底膜暴露出来, 血小板就会黏附在基底膜上形成血栓; Wessler<sup>[11]</sup>发现在血管壁没有损伤时血流静止和凝结核性改变也会引发血栓。不同刺激因素导致血栓的

形成机理也不同, 一般认为血小板不但在正常止血中有着重要的作用, 同时在血栓病変中扮演重要的角色。最开始利用浊度法集合度测定 (turbidimetric aggregometry) 测定血小板聚集判定活体血液的出血倾向, 测量过程中利用二磷酸腺苷 (ADP)、肾上腺素 (epinephrine)、凝血酶 (thrombin) 等激活血小板, 血小板激活后表面 GPIIb/IIIa 蛋白的构型发生变化, 增加与纤维蛋白原 (Fibrinogen) 等多化合价血浆蛋白的亲合力。搅动血小板悬浮液可使纤维蛋白原和 GPIIb/IIIa 蛋白粘合, 致使血小板聚集 (如图 1 所示)<sup>[12]</sup>。浊度法集合度测定法可通过透光率半定量测定血小板的聚集度。

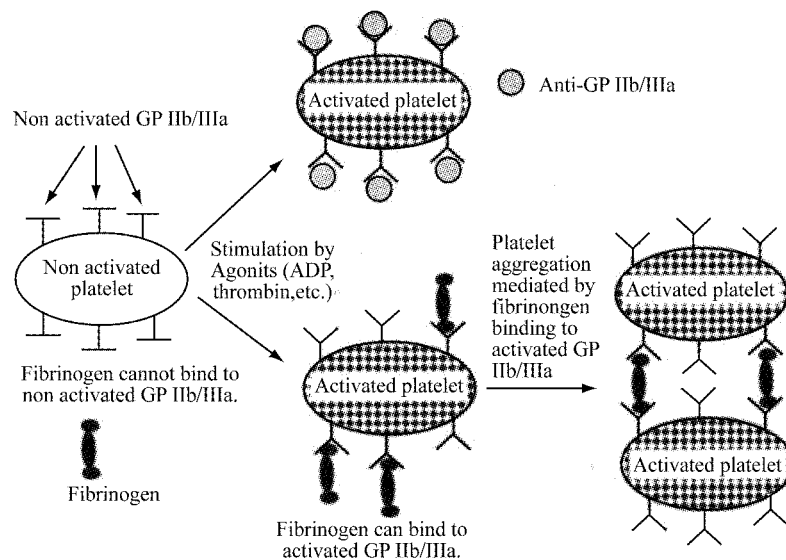


图 1 血栓聚集的机理<sup>[12]</sup>

血小板聚集比较接近活体中血液减缓甚至静止时产生的血栓, 但是目前还没有直接的证据表明血小板的聚集度和血栓的发作直接相关<sup>[13,14]</sup>, 即使直接阻断 GPIIb/IIIa 和纤维蛋白原直接的黏附也不能有效防止急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndromes)<sup>[15,16]</sup>。活体血栓形成与血栓聚集的差别如表 1 所示, 其中最大的区别在于活体血栓形成主要被内皮细胞损伤引起的, 而不是通过 ADP 和凝血酶等激动剂发起的。激动剂在血栓形成中虽然也起着重要作用, 但是其作用已经远小于在血小板聚集中的作用, 这可能是由于血液流动特别是动脉血液流

动稀释了血管里可溶激动剂浓度的缘故。根据内皮细胞损伤时是否暴露内皮下基质可将血栓形成机理分为如下两种情况 (如图 2 所示)<sup>[17]</sup>:

### (1) 仅内皮细胞受损

血液循环里不仅包括血小板、红细胞、单核细胞和粒细胞, 还含有血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)、纤维蛋白原、凝血蛋白、微颗粒等, 红细胞等大颗粒都比较靠近血液流动中心, 血小板比较靠近血液流动的边缘。正常生理条件下, 血小板很少会黏附到内皮细胞上。一旦血管壁内皮细胞受到损伤被激活, 其表面的黏附分子如 vWF 会捕

表 1 在体血栓形成和血小板聚集的区别<sup>[12]</sup>

	血小板聚集	在体血栓形成
血液流动	没有明显血液流动	有
血管壁损伤	不参与	由损伤引起血栓
可溶的激动剂	二磷酸腺苷、肾上腺素、凝血酶等	不直接参与
其他血细胞	只有血小板	红细胞和白细胞

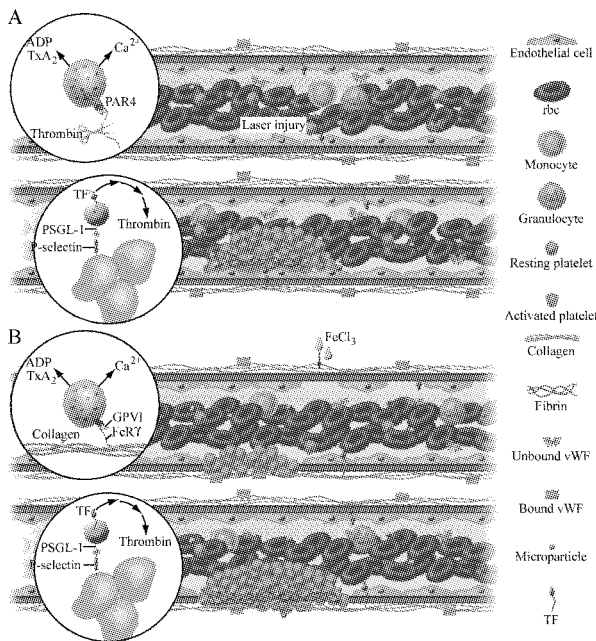


图 2 血管壁损伤后血栓过程中信号转到途径<sup>[17]</sup> A. 仅内皮细胞受损; B. 内皮细胞受损后内皮下基质暴露出来

抓住血小板发生黏附<sup>[12]</sup>。同时,损伤会激发血管壁组织因子(Tissue factor, TF),产生凝血酶。凝血酶通过 PAR4 受体(嵌入)激活小鼠血小板,活化启动多个信号通道的第二信使-细胞内钙离子,进一步引起血小板内 ADP 和血栓素 A<sub>2</sub> (thromboxane, TXA<sub>2</sub>)的释放,加速血小板的募集、激活和血小板血栓的形成(如图 2A)。激活的血小板会在表面表达 P 选择素(P-selectin)和白细胞微颗粒表达的 PSG-1 相互作用分泌更多的组织因子 TF。足够浓度的组织因子诱发凝结、更多血栓形成和纤维(fibrin)凝结。活体实验中一般利用激光照射血管,激活内皮细胞。

血小板表面 P 选择素的表达是血小板激活的标志。在激光损伤引起血栓的过程中,P 选择素最

先在血栓和血管壁交界出的血小板上出现,经过 3-4 分钟从交界面逐渐深入到血栓内腔。但是,只有血栓内部 P 选择素的浓度高到支持白细胞滚动时才会观察到白细胞和血栓的相互作用。实际上,也只有经过约 3 分钟血栓形成后才会观察到白细胞滚动,这一现象证实白细胞和血栓相互作用及白细胞传递的组织因子在血栓形成过程中的作用有一个延后,不是在血栓形成初期就发挥作用<sup>[18]</sup>。

纤维的形成是动脉闭塞血栓形成中的一个重要过程<sup>[19]</sup>,P 选择素和组织因子在纤维形成中起着重要作用。血管外细胞、血管壁和血液微粒(blood microparticles)均含有组织因子,血液微粒表面同时表达 PSG-1 和组织因子。血管壁受到损伤后表达组织因子激活血小板并表达 P 选择素诱导血栓形成,成为血栓形成初期。血液微粒的 PSG-1 可黏附到血小板 P 选择素上,使血液微粒组织因子在血栓里聚集,浓度增加可促使纤维凝结。

### (2) 内皮细胞受损后内皮下基质暴露出来

若内皮细胞受损后被剥落,内皮下基质就暴露出来。血小板表面的 GPIb-V-IX 和  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 和基质上的胶原和 vWF 相互作用,血小板黏附在基质上。VI 糖蛋白(Glycoprotein VI, GPVI)和胶原质的黏附是激活血小板的必经途径。同样,激活的血小板活化启动多个信号通道的第二信使-细胞内钙离子,进一步引起血小板内 ADP 和血栓素 A<sub>2</sub> 的释放,加速血小板的募集、激活和血小板血栓的形成(如图 2B)。活体实验中一般利用经过氯化铁处理后的血管模拟这一情形。

在内皮下基质上血栓形成的机理目前还不是完全清楚,也有学者认为血小板先黏附在 vWF,然后再通过 GP Ib $\alpha$  黏附到血管壁损伤暴露出来的胶原质上,最后 vWF 和 GP IIb/IIIa 以及胶原质和  $\alpha$ <sub>2</sub> $\beta$ <sub>3</sub> 的作用使血小板牢固的黏附在胶原质上(如图 3 所示)。与血小板聚集仅有 GP IIb/IIIa 和纤维蛋白原相互作用不同,血栓形成过程中多种血小板蛋白和他们的配体参与其中,血小板蛋白包括 GP Ib $\alpha$ 、GP IIb/IIIa<sup>[20-22]</sup>、GP VI<sup>[23]</sup>、肾上腺素受体(epinephrine receptors)<sup>[24]</sup>、二磷酸腺苷受体(ADP receptors)<sup>[25,26]</sup>,相应的配体包括 vWF、纤维蛋白原、胶原质、儿茶酚胺(catecholamines)、凝血酶。在这些复杂的相互作用中,vWF 和 GP Ib $\alpha$  以及胶原质和 GP VI 之间的相互作用是最重要的,前者使血小板抵抗

大剪切力停下来黏附在基质表面<sup>[27]</sup>,后者能激活信号转导使更多的血小板黏附在基质上<sup>[23,26,28]</sup>。

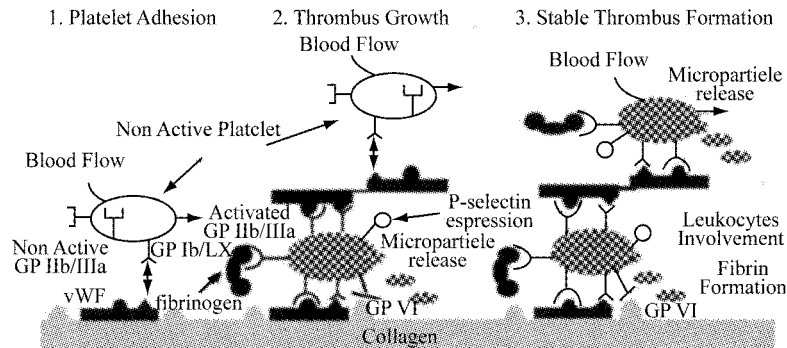


图3 血液流动时血小板内皮下基底相互作用的示意图<sup>[12]</sup>

## 2 活体动物模型中诱导血栓形成的方法

自然条件下,血栓形成可是急性的也可是慢性的,研究者根据血栓形成机理采用了不同的研究方法。对于在体研究而言必然需要采取一些人为的刺激促使血栓形成,包括血流减缓甚至静止<sup>[11,29,30]</sup>;血流扰乱(二次流 secondary flow)<sup>[31,32]</sup>;由机械<sup>[33]</sup>、电<sup>[34,35]</sup>、生化<sup>[36]</sup>、光/染色剂<sup>[37-39]</sup>和光化学<sup>[40]</sup>等引起的血管损伤。氯化铁( $\text{FeCl}_3$ )可使内皮细胞损伤和血管阻塞,在小动物模型中是一种常用的方法,可通过测量发展中血栓末梢的温度降低来监测血栓形成<sup>[41]</sup>。光化学损伤和染色剂进入血液循环通过血管壁氧化损伤引起血栓形成,机械和电磁刺激是直接造成内皮细胞损伤引发血栓。与此相比,激光一方面能通过热能将内皮细胞的损伤限定在更小的区域,同时不会造成内皮细胞脱落,尽可能减少血管壁形状的改变;另一方面可以通过调节激光脉冲的宽度和强度对血栓形成的时间和空间进行调节,因此激光引起的血栓更接近实际中由于外伤引起的血栓。

## 3 血液动力学对血栓形成的影响

与离体研究不同,活体动物模型中考虑的因素就要复杂很多,例如白细胞和流动的影响。单一白细胞的黏附对血管通透性没有明显的影响<sup>[42]</sup>,研究表明经过三个小时的血液灌注,在系统肿瘤坏死因子 $\alpha$ (Tumor necrosis factor,  $\text{TNF-}\alpha$ )和局部血小板活化因子(Platelet activating factor, PAF)作用下白细胞

和血小板的聚集和黏附会使血管通透性增加6.1倍。这与不含血液的微血管仅在PAF作用下的结果也完全不同,PAF会使血管通透性在7分钟左右达到一个峰值,约为正常血管通透性的6.7倍,经过一个小时逐渐降到正常值的3倍左右。他们的研究进一步表明PAF激活内皮细胞是白细胞和血小板聚集黏附的关键因素。血液返回前,在微血管表面浇灌丙肾上腺素(Isoproterenol, ISO)会抑止由于细胞聚集和黏附引起的血管通透性增加;但只有在PAF作用前加ISO才会抑止白细胞/血小板聚集黏附,而这一处理对于单一白细胞黏附没有明显影响,这也说明白细胞/血小板聚集黏附的机理与单一白细胞黏附完全不同。

血液动力学是影响活体血栓形成的另一个重要因素。力学和生化因素都会影响损伤血管周围控制血栓形成的血小板凝集因子的活性,也有研究表明在没有生化外因作用时仅力学作用也会诱导血小板聚集。O'Brien<sup>[43]</sup>发现剪切力诱导类似血管壁损伤引起的血栓。Muga等<sup>[44]</sup>的毛细管模拟实验也表明流体动力和几何形状的改变可诱导血栓形成。除皱整形手术后深部静脉血栓和肺部栓塞的发生率为1/200<sup>[45]</sup>,可能是由手术中微血管弯曲和拉伸引起的。流体动力引起的血栓与流体剪应力/剪切速率大小、作用时间及血管局部几何形状有关<sup>[46-48]</sup>。剪应力的增加能够增强血小板和血管壁的黏附和血小板的聚集<sup>[48]</sup>,血液剪切力也可通过内皮细胞蛋白的分泌调节血流速度<sup>[47]</sup>。随着剪切力的增加,内皮细胞变为有序的,都朝流动方向被拉长<sup>[49]</sup>。内皮细胞

随着剪切力作用大小和时间的不同可变为抗血栓的也可变为血栓前的状态(prothrombotic)<sup>[46]</sup>。在一些不规则的血管里如分叉或狭窄处,内皮细胞会呈现血栓前的状态,这有助于血小板聚集和纤维形成。T形小动脉分叉血管中轴向和径向的剪切力梯度都在分叉处<sup>[47]</sup>,老鼠肠系膜中动静脉血管的研究表明:血栓形成更依赖于剪切力而不是血液速度<sup>[37]</sup>。他们的实验中微血管事先通过照射办法处理,微静脉中血栓更容易在高剪切力的血管壁处发生,而微动脉中血栓却倾向在低剪切力的血管壁发生(如图4)。

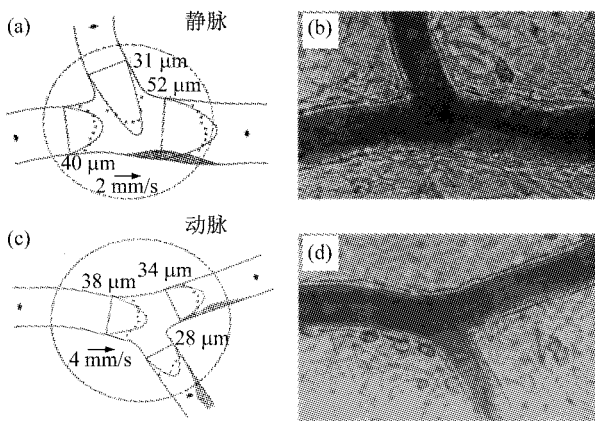


图4 动静脉血管中血栓形成位置的区别<sup>[37]</sup>

利用黏度剂、过滤、灌注腔等技术和在体研究都表明流体剪切力能激活血小板的 GPIIb/IIIa,使血小板可以聚集,也可与 vWF 和胶原质(collagen)结合形成血栓<sup>[43]</sup>。剪切力引起的血栓与其他因素引起的血栓和血小板聚集有明显的区别,阿司匹林不能减少和防止剪切力引起的血栓。环氧合酶(cyclooxygenase)是控制血栓素 A2 产生的酶,在血管壁损伤引起的血栓中阿司匹林可通过有效阻止环氧合酶减少和预防血栓形成<sup>[12]</sup>。

### 3 结束语

随着近年来患血栓病人群的增加,研究血栓形成机理和探索效果好、副作用小的血栓治疗药物对人类健康具有更为重要的意义。离体实验研究在揭示血栓形成中的表面感受器、信号转导作用起着非常积极的作用,但难以模拟正常生理条件下血液动力学和细胞及分子间的相互作用。活体血栓形成研

究模型是生物医学工程领域的研究热点和难点,初步尝试却取得了十分丰富并令人耳目一新的成果,已构成现代科学的一方新天地。然而其自身却存在着很大的缺陷,即在一些基本问题上没有明确的答案,诸如不同条件下血栓形成过程中究竟哪些信号转导起着关键性的作用。因为活体血栓形成过程是复杂的、多层次的,需要对这些过程的耦合作用同时考察,这也使这一问题显得更加复杂,需要各学科科学家的相互合作。可以预料,随着研究的不断深入,血栓活体研究模型和方法在生命医学工程领域的应用将会更加广泛。

**致谢:**本文工作得到重庆市自然科学基金项目、国家重点基础研究发展计划(2005CB522703)和高等学校学科创新引智计划(国家“111计划”)(B06023)资助。

### 参考文献:

- [1] 陈灏珠. 血栓溶解治疗的进展[J]. 国内医学内科学分册, 1991, 18(2): 50-54.
- [2] 鲁艳莉, 宁喜斌. 血栓形成机理及溶血栓药物的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2006, 27(1): 169-172.
- [3] Andrews TC, Mudge GHJ. Coronary artery disease. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. *Vascular Medicine: A Textbook of Vascular Biology and Diseases* [M]. Boston: Little, Brown & Company, 1996: 797-823.
- [4] Jensen FE. Cerebrovascular disease. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. *Vascular Medicine: A Textbook of Vascular Biology and Diseases* [M]. Boston: Little, Brown & Company, 1996: 781-95.
- [5] Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring—the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina[J]. *Br Heart J*, 1985, 53(4): 363-373.
- [6] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990's[J]. *Nature*, 1993, 362(6423): 801-809.
- [7] Sherman DG, Hart RG. Stroke and transient ischemic attack: Thromboembolism and antithrombotic therapy. In: Fuster V, Verstraete M, eds. *Thrombosis in Cardiovascular Disorders* [M]. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1992: 409-22.
- [8] Virchow R. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin* [M]. Frankfurt am Main: Meidinger U Comp, 1856: 1.
- [9] Virchow RLK. *Cellular pathology as based upon physiological and pathohistology* [M]. 7th American ed, New

- York, 1860: 236.
- [10] Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis [J]. *Chest*, 2002, 122(4): 1440-1456.
- [11] Wessler S. Thrombosis in the presence of vascular stasis [J]. *American Journal of Medicine*, 1962, 33: 648-666.
- [12] Goto S. Understanding the mechanism of platelet thrombus formation under blood flow conditions and the effect of new antiplatelet agents [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2004, 2(1): 23-32.
- [13] Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, *et al.* Unstable angina pectoris [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(2): 101-14.
- [14] Collier BS, Peerschke EI, Scudder LE, *et al.* A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thrombasthenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb and/or IIIa [J]. *J Clin Invest*, 1983, 72(1): 325-38.
- [15] Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial [J]. *Lancet*, 2001, 357(9272): 1915-1924.
- [16] Gurbel PA, Serebruany VL. Oral platelet IIb/IIIa inhibitors: from attractive theories to clinical failures [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2000, 10(3): 217-220.
- [17] Furie B, Furie BC. Thrombus formation *in vivo* [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115.
- [18] Gross PL, Furie BC, Merrill-Skoloff G, *et al.* Leukocyte-versus microparticle-mediated tissue factor transfer during arteriolar thrombus development [J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 78(6): 1318-1326.
- [19] Falati S, Gross P, Merrill-Skoloff G, *et al.* Real-time *in vivo* imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse [J]. *Nat Med*, 2002, 8(10): 1175-1178.
- [20] Savage B, Saldivar E, Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor [J]. *Cell*, 1996, 84(2): 289-297.
- [21] Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM. Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus formation under flow [J]. *Cell*, 1998, 94 (5): 657-666.
- [22] Ruggeri ZM, Dent JA, Saldivar E. Contribution of distinct adhesive interactions to platelet aggregation in flowing blood [J]. *Blood*, 1999, 94(1): 172-178.
- [23] Goto S, Tamura N, Handa S, *et al.* Involvement of glycoprotein VI in platelet thrombus formation on both collagen and von Willebrand factor surfaces under flow conditions [J]. *Circulation*, 2002, 106(2): 266-272.
- [24] Goto S, Ikeda Y, Murata M, *et al.* Epinephrine augments von Willebrand-factor-dependent shear-induced platelet aggregation [J]. *Circulation*, 1992, 86(6): 1859-1963.
- [25] Turner NA, Moake JL, McIntire L. Blockade of adenosine diphosphate receptor P2Y<sub>12</sub> and P2Y<sub>1</sub> is required to inhibit platelet aggregation in whole blood under flow [J]. *Blood*, 2001, 98(12): 3340-3345.
- [26] Goto S, Tamura N, Eto K, *et al.* Functional significance of adenosine 5'-diphosphate receptor (P2Y<sub>12</sub>) in platelet activation initiated by binding of von Willebrand factor to platelet GP IIb-alpha induced by conditions of high shear rate conditions [J]. *Circulation*, 2002, 105(21): 2531-256.
- [27] Ruggeri ZM. Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2001, 14(2): 257-279.
- [28] Nieswandt B, Brakebusch C, Bergmeier W, *et al.* Glycoprotein VI but not alpha2beta1 integrin is essential for platelet interaction with collagen [J]. *EMBO J*, 2001, 20 (9): 2120-2130.
- [29] Nicolaides AN, Kakkar VV, Field ES, *et al.* Venous stasis and deep-vein thrombosis [J]. *British Journal of Surgery*, 1972, 59(9): 713-717.
- [30] Gitel SN, Wessler S. Dose-dependent antithrombotic effect of warfarin in rabbits [J]. *Blood*, 1983, 61 (3): 435-438.
- [31] Chen J, Lu X. Numerical investigation of the non-Newtonian blood flow in a bifurcation model with a non-planar branch [J]. *Journal of Biomechanics*, 2004, 37(12): 1899-1911.
- [32] Wootton DM, Ku DN. Fluid mechanics of vascular systems, diseases, and thrombosis [J]. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 1999, 1: 299-329.
- [33] Le Menn R, Bara L, Samama M. Ultrastructure of a model of thrombogenesis induced by mechanical injury [J]. *J Submicrosc Cytol*, 1981, 13(4): 537-549.
- [34] Massad L, Plotkine M, Capdeville C, *et al.* Electrically induced arterial thrombosis model in the conscious rat [J]. *Thrombosis Research*, 1987, 48(1): 1-10.
- [35] Wong PC, Crain EJ, Knabb RM, *et al.* Nonpeptide factor Xa inhibitors II. Antithrombotic evaluation in a rabbit model of electrically induced carotid artery thrombosis [J]. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000, 295(1): 212-218.
- [36] Begent N, Born GV. Growth rate *in vivo* of platelet thrombi, produced by iontophoresis of ADP, as a function of mean blood flow velocity [J]. *Nature*, 1970, 227(5261): 926-930.
- [37] Sato M, Ohshima N. Effect of wall shear rate on thrombogenesis in microvessels of the rat mesentery [J]. *Circulation Research*, 1990, 66(4): 941-949.

- [38] Sasaki Y, Seki J, Giddings J C, et al. Effects of NO-donors on thrombus formation and microcirculation in cerebral vessels of the rat[J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 1996, 76(1): 111-117.
- [39] Seiffge D, Kremer E. Influence of ADP, blood flow velocity and vessel diameter on the laser-induced thrombus formation[J]. *Thrombosis Research*, 1986, 42(3): 331-341.
- [40] Rucker M, Schafer T, Stamm A, et al. New model for *in vivo* quantification of microvascular embolization, thrombus formation and recanalization in composite flaps[J]. *Journal of Surgical Research*, 2002, 108(1): 129-137.
- [41] Kurz KD, Main BW, Sandusky GE. Rat model of arterial thrombosis induced by ferric chloride[J]. *Thromb Res*, 1990, 60(4): 269-280.
- [42] Zeng M, Zhang H, Lowell C, et al. Tumor necrosis factor-alpha-induced leukocyte adhesion and microvessel permeability[J]. *Am J Physiol Heart Cir Physiol*, 2002, 283(6): H2420-H2430.
- [43] O'Brien JR. Shear-induced platelet aggregation[J]. *The Lancet*, 1990, 335(8691): 711-713.
- [44] Muga KM, Melton LG, Gabriel DA. A flow dynamic technique used to assess global hemostasis[J]. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 1995, 6(1): 73-78.
- [45] Reinisch JF, Bresnick MD, Walker JW, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolus after face lift: A study of incidence and prophylaxis[J]. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2001, 107(6): 1570-1575.
- [46] Grabowski EF. Thrombolysis, flow and vessel wall interactions[J]. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 1995, 6(Suppl 2): 25-29.
- [47] Noren D, Palmer HJ, Frame MD. Predicted wall shear rate gradients in T-type arteriolar bifurcations[J]. *Biorheology*, 2000, 37(5-6): 325-340.
- [48] Turitto V, Hall C. Mechanical factors affecting hemostasis and thrombosis [J]. *Thrombosis Research*, 1998, 92(Suppl 2): 25-31.
- [49] Reinhart WH. Shear-dependence of endothelial functions [J]. *Experientia*, 1994, 50(2): 87-93.

(上接第 400 页)

- [40] Tabor, G Bui X, Fureder R, et al. On automating the generation of CFD models based on 3D data: industrial and biomechanical applications [J]. *European congress on computational methods in applied science and engineering*, 2004, 24-28.
- [41] Li Z, Kleinstreuer C. Fluid-structure interaction effects on sac-blood pressure and wall stress in a stented aneurysm [J]. *Journal of biomechanical engineering*, 2005, 127: 662-671.
- [42] Bozidar P, Dusan H, Damjan Z, et al. Construction of patient specific virtual models of medical phenomena [J]. *Informatica*, 2005, 29: 209-218.
- [43] Guntram Berti. Image-based unstructured 3D mesh generation for medical applications [C]//*European Congress on Computational Methods in Applied Science and Engineering (ECCOMAS 2004)*, Jyväskylä, 24-28 July 2004.
- [44] Gibson AP, Riley J, Schweiger M, et al. A method for generating patient-specific finite element meshes for head modeling [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2003, 48: 481-495.
- [45] Marco V, Mario D, Fulvia T, et al. Three-dimensional shape reconstruction and finite element models to be used in clinical studies [J]. *J Biomech*, 2004, 37: 1597-1605.
- [46] Baghdadi L, Steinman DA, Ladak HM. Template-based finite-element mesh generation from medical images [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2005, 77(1): 11-21.
- [47] Pekkan K, de Zelicourt D, Ge L, Sofiroopoulos F, Frakes D, Fogel M A, Yoganathan A P. Physics-driven CFD modeling of complex anatomical cardiovascular flows-a TCPC case study [J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2005, 33(3): 284-300.