



扫码阅读电子版

肺动脉高压动物模型研究进展

陈豫钦 邝美丹 廖静 卢文菊 王健

呼吸疾病国家重点实验室 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 广东省血管疾病重点实验室 广州呼吸健康研究院 广州医科大学附属第一医院呼吸科

通信作者: 王健, Email: jianwang1@email.arizona.edu

【摘要】 肺动脉高压已经成为严重危害人民群众健康的一大类疾病, 加强肺动脉高压发病机制研究、推进新型药物研发是提高肺动脉高压防治水平的必经之路。因此, 建立稳定、可重复、与人类疾病发病机制及病理生理学特征相似且制作简单的动物模型, 是研究肺动脉高压的基础。本文将国内外制作肺动脉高压模型的方法进行综述, 以便研究者根据研究目的选择适合的动物模型。

【关键词】 高血压, 肺性; 动物模型

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81800061); 广东省科技计划项目-公益研究与能力建设专项 (2017A020215114); 广东省自然科学基金自由申请项目 (2016A030313606); 广州市科学 (技术) 研究专项一般项目 (201607010358); 广州市教育局市属高校科研项目 (1201630095); 国家自然科学基金重点项目 (81630004)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.10.013

Advances in research on animal models of pulmonary hypertension

Chen Yuqin, Kuang Meidan, Liao Jing, Lu Wenju, Wang Jian

National Key Laboratory of Respiratory Diseases, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangdong Key Laboratory of Vascular Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Health, Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510230, China

Corresponding author: Wang Jian, Email: jianwang1@email.arizona.edu

【Abstract】 Pulmonary hypertension (PH) has become a serious threat to human health. It's the only way to improve disease prevention and control of PH to strengthen the research on the pathogenesis of PH and promote the development of new drugs. Therefore, the establishment of a stable, repeatable, animal pathogenesis and pathophysiological features similar to human disease, and the production of simple animal models is that we take as an important basis for the study of PH. The methods for producing PH models at home and abroad are reviewed in this paper, so that researchers can select suitable animal models according to the research purpose.

【Key words】 Hypertension, pulmonary; Animal models

Fund program: National Natural Science Foundation Youth Project (81800061); Guangdong Science and Technology Program Project-Public Welfare Research and Capacity Building Project (2017A020215114); Guangdong Natural Science Foundation Free Application Project (2016A0313606); Guangzhou Science (Technology) Research Special General Project (201607010358); Guangzhou Education Bureau Municipal Colleges and Universities Research Project (1201630095); Key Projects of Natural Science Foundation (81630004)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.10.013

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一种进行性的致死性疾病, 可导致肺血管阻力和肺动脉压力的进行性升高, 从而发展为右心室肥厚、心力衰竭甚至死

亡^[1]。最新的流行病学数据估计, PH 患病率约为全球人口的 1%, 65 岁以上人群 PH 的患病率高达 10%^[2]。已经成为严重危害人民群众健康的一大类疾病。加强 PH 发病

机制研究、推进新型药物研发是提高 PH 防治水平的必经之路。因此,建立稳定、可重复、与人类疾病发病机制及病理生理学特征相似且制作简单的动物模型是研究 PH 的基础。现将国内外制作 PH 模型的方法进行综述,以便研究者根据研究目的选择适合的动物模型。

1 PH 动物模型的分类

按照造模方法分类可分为自发性 PH 模型和非自发性肺动脉模型。目前自发性 PH 模型主要是利用基因敲除 (gene knock out) 和基因嵌入 (gene knock in) 技术获得相应的病理生理变化的转基因动物。而非自发 PH 模型则可利用外科手术、药物及各种环境因素制备。按照疾病产生的病理生理学始发因素,可以将 PH 模型分为动力性肺动脉高压 (hyperkinetic pulmonary hypertension) 模型和肺血管阻力性肺动脉高压 (resistance pulmonary hypertension) 模型。前者主要为高肺血流动物模型,以分流手术和肺叶切除手术构建的 PH 模型较为常见。后者包括低氧性 PH 动物模型、栓塞性 PH 模型、药物所致 PH 动物模型等。

2 实验动物的选择

目前用于制作 PH 的动物包括猪^[3]、犬^[4]、羊^[5-6]等大型动物,以及兔^[7-8]、大鼠、小鼠等小型动物。大型动物多应用于高肺血流动物模型以及栓塞性 PH 模型的制备。在高肺血流动物模型中,选用大型动物便于手术操作,且大动物对手术伤害有较好的耐受性、愈合能力强,与人类疾病的相似程度较高。但大型动物实验费用昂贵,动物饲养要求高,手术需要多人协助,其中最主要的缺点是无法进行大规模重复实验。因此,也有研究者采用大鼠制作高肺血流动物模型^[9],此模型对操作者手术技术要求高,但大鼠具有抗感染力强、易恢复的优点,适合手术造模。而栓塞性 PH 模型的稳定性差,制作复杂,一般使用大型动物的成功率较高。

小型动物中以大小鼠应用最为广泛,优点为遗传背景明确、性状稳定,且实验成本低,饲养方便,适合大规模研究。例如野百合碱 (monocrotaline, MCT) 致 PH 模型和低氧性 PH 模型多采用大小鼠进行制备。而转基因动物研究的模型多以小鼠为主,这与小鼠繁殖力强、转基因成功率有关。因此,在制备 PH 模型时应综合考虑研究成本、可操作性及动物的耐受程度,选择合适的动物种类。出于动物福利及研究的重复性,建议尽可能选用小型动物。另外,目前研究者多选用雄性动物制备 PH 模型,特别是低氧性 PH 模型,这与雌性动物对低氧具有较好耐受性有关。

3 常用的 PH 动物模型的制备

3.1 自发性 PH 模型

主要是利用基因敲除和基因嵌入,使模型动物中某种或多种基因不表达、低表达或过表达,从而自发 PH,用于研究与干预基因相关的 PH 的发病机制。基因敲除可分为系统性基因敲除和条件性基因敲除。系统性基因即对动物体内所有的器官组织细胞中靶基因进行敲除,如小窝蛋白 (caveolin-1, cav-1)^[10]、内皮一氧化氮合酶 (endothelial Nitric oxide synthase, eNOS)^[11]及线

粒体解偶联蛋白 (uncoupling protein 2, UCP-2)^[12]基因敲除小鼠可自发轻到中度 PH。条件性基因敲除是使特定组织器官或细胞中靶基因灭活,如肺内皮细胞 BMPR2 基因敲除小鼠^[13]及内皮细胞的 GATA-6 基因敲除小鼠^[14]可自发 PH。有研究者利用 Cre/LoxP 技术得到 PHD2 在内皮细胞及造血细胞联合敲除的小鼠模型,该模型小鼠可自发严重的 PH,在 3.5 个月时,右心室收缩压为 60~90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),并出现新生内膜及丛样病变,病变呈进行性加重,80% 的模型小鼠在 6 个月时死亡^[15]。另外,基因嵌入是根据实验要求,在目的基因位置引进特定的突变或外源基因。如 Chu 等^[16]通过给大鼠血液注射腺相关病毒携带血管生成素 1 的过表达载体 (adeno-associated virus-angiopoietin-1, AAV-Ang-1) 使血管生成素 1 过表达,60 d 后造成 PH。5-羟色胺转运体 (5-Hydroxytryptamine Transporter, 5HTT)^[17]及 IL-6^[18]的过表达模型小鼠也可自发 PH。

3.2 MCT 致 PH 动物模型

是目前应用最为广泛的 PH 动物模型,该方法的优点为造模简单,成功率高,重复性好。缺点为动物死亡率高,与人类疾病发病机制差异较大。MCT 致 PH 动物模型常出现 ALI^[19-21]、间质性肺纤维化^[22-23]、坏死性肺动脉炎^[24-25]、心肌炎^[26-28]、肝毒性^[29-30]等严重并发症。造模时 MCT 剂量为 45~60 mg/kg 体重量^[31-33],皮下或腹腔注射 1 次,21~30 d 后即可造模成功。该模型的病理改变为肺血管平滑肌层明显增生,并伴有血管内膜增厚,这与其他 PH 动物模型及临床上 PH 患者病理改变不符。MCT 导致 PH 的具体分子机制尚不明确,其引起肺血管重塑是由 MCT 介导的内皮损伤刺激肺动脉平滑肌细胞增生还是间质细胞肌化造成的还没有定论^[21]。Xiao 等^[34]发现 MCT 可以直接激活钙感受体 (calcium-sensing receptor, CaSR),造成肺动脉内皮损伤,进而导致 PH。还有研究报道 MCT 可以造成骨形成蛋白受体 II (bone morphogenetic protein receptor, BMPR II) 功能障碍和 BMP 信号中断^[35]、引起 NO 信号通路障碍^[36]、以及明确的肺血管内皮细胞损害^[24,37],这些都可能是其造成 PH 的部分分子机制。

3.3 低氧性 PH 模型

慢性低氧是引起 PH 的重要因素之一^[38]。低氧性 PH 模型是进行第 3 类 PH 相关研究的首选模型,其优点为制作方便,重复性好,模型成活率高,适合小型动物造模,与临床疾病发病机制相似程度高。高原病及睡眠呼吸相关的 PH 采用该模型也具有较好的相似性。但是制作该模型需要专业的仪器设备,制作成本高。低氧性 PH 模型可分为常压低氧模型和低压低氧模型。制作方法多为低氧动物饲养箱 10% 氧浓度饲养动物 14~21 d^[39]。研究者多采用自制的简易缺氧箱,在模型制备过程中应注意避免箱体内高 CO₂,保证动物饲养环境。目前已有全自动的缺氧动物模型饲养箱研制成功,应用方便灵活,性能稳定,造模成功率较高。造模 2~3 周后动物肺动脉可出现病理改变,即显著的血管重塑及右心肥厚,动物体质量增长迟缓,并伴有肺部炎症细胞浸润^[40]。低氧性 PH 模型可

以模拟第3类PH患者低氧性血管收缩、炎症等改变,但无法模拟充气过度的机械刺激、毛细血管缺失、吸烟的毒性损伤等病理改变。

3.4 肺高血流模型 本模型是通过外科手术方法引起肺血流量的相对或绝对增加,从而造成肺动脉压力增高,与临床上部分先天性心脏病引起的PH以及部分栓塞性PH具有相似性。但是该类动物模型肺动脉压升高都不是很明显,且模型不稳定,动物死亡率高,只适用于大型动物。该模型制作方法多种多样,但都涉及复杂的外科手术,动物损伤大,并需要使用呼吸机,可以制作可逆性的PH模型。手术方法包括单侧肺动脉结扎^[9]、颈动脉-肺动脉分流^[7]、主动脉-肺动脉分流^[41]、锁骨下动脉-主肺动脉吻合术^[42]、胸主动脉-左肺动脉吻合术^[43]等。该类模型的制作,动物的麻醉是手术成功的关键因素,目前常用的麻醉方法为氯胺酮与一种肌松药联用,术中根据动物体征变化给予维持剂量。先天性室间隔缺损的Yucatan小型猪继发PH模型也属于高肺血流模型的一种^[44]。

3.5 严重PH模型 PH患者在临床上呈现难治性、进行性恶化的特征。大部分患者初诊时已经到达了严重阶段,很难用药物控制病情。因此,建立严重PH模型,对严重PH的发病机制及靶向药物的研究具有重要意义。严重PH模型应满足以下三个条件:一是肺动脉收缩压或右心室收缩压 ≥ 60 mmHg;二是肺血管出现新生内膜或丛样病变;三是脱离刺激(如低氧)后,病理改变不发生逆转。严重PH模型通常是采用“双重打击”的方法建立,如低氧联合内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)抑制剂Sugen(SU5416)诱导的PH模型^[45-47]、MCT联合内皮素受体B(endothelin B receptor, ETBR)敲除模型^[48]、低氧联合ETBR敲除模型^[49]、低压低氧(或低氧)联合MCT模型^[50-51]、MCT联合左肺切除术模型^[52]及Sugen联合左肺切除术模型^[53]等。目前最常用的严重PH模型是Sugen联合缺氧诱导的PH(sugen hypoxia induced-pulmonary hypertension, SuHx-PH),该模型由于其病程与病理改变与严重PH患者具有较高相似性,主要用于第1类严重PH的相关研究。其制作方法为一次性皮下注射Sugen后,在10%氧浓度的环境下饲养3周,再置于常氧下数周(1~11周)。模型鼠随着造模时间的延长,病变愈加严重,其肺血管内膜逐渐增厚,13~14周后,可出现丛样病变,肺循环阻力逐渐增加,心指数持续下降^[45-47]。但是不同品系的大鼠,甚至是不同亚系的大鼠对sugen的反应有差异,通常采用SD(Sprague-Dawley)大鼠进行该模型的制备^[54]。严重PH的小鼠模型目前尚存争议。

3.6 栓塞性PH模型 该模型与临床上第4型PH相似度高。根据栓子来源又可分为自体栓子栓塞法和异体栓子栓塞法,自体栓子多为动物自身血栓^[55],异体栓子包括乳胶微粒栓^[56]、异体血栓、瓷栓^[4]、气栓^[5]、葡聚糖凝胶栓子^[6]、气囊栓塞^[57]等。该模型制作缺点为模型稳定性差,评价困难,制作复杂,需使用大型动物进行制作,且无法

模拟临床上该类患者整体的血流动力学改变及血栓处理后的病理生理改变(其中包括影响患者术后生存的肺组织缺血再灌注损伤),大大限制了该类模型的应用。应用介入技术进行定位栓塞将成为该类模型未来制作的方向。

3.7 急性PH模型 多使用药物或者改变环境因素使模型动物在短时间内出现PH,一般停用药物或者脱离环境因素后便可恢复正常。此类模型能即时、直观的反应药物或者环境因素对肺动脉压力的影响,多应用于评价药物急性的舒血管作用及血流动力学急性改变的机制研究。最初主要选用大型动物如羊、猪用于模型制作,近年来越来越多的研究者用大鼠制备稳定的PH急性模型。目前急性PH模型主要是通过持续静脉注射前列腺素H₂/血栓素A₂受体激动剂U46619,动态监测肺动脉压力,使平均肺动脉压力稳定维持在一定高压范围内^[58]。由于药物反应性不同,维持用药量在不同种属以及同一种属的不同个体之间存在差异,因此实验前需要摸索给药浓度及剂量,使平均肺动脉压力能维持在一个稳定的范围至少30 min。一般 $1.0 \sim 2.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ^[59]的给药速率可使羊的平均肺动脉压维持在25~30 mmHg,另外有研究者用 $(1.1 \pm 0.1) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的给药速率能使羊的平均肺动脉压达到35 mmHg^[60]。应用猪制备模型时可使用 $0.6 \sim 0.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 较小给药速率静脉注射U46619,其平均肺动脉压则可稳定在40 mmHg左右达3 h^[61]。而小型动物如大鼠给药速率维持在 $830 \sim 1\ 125 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ^[58]也可使平均肺动脉压维持在25~30 mmHg。

PH因其发病机制复杂,因此造成PH动物模型制作方法众多,方法差异大,选用造模动物种类较多,但针对不同类型的PH已建立了与人类疾病具有较高相似度且比较稳定的动物模型。但各种造模方法都有其自身的优势和局限,已在上文中做了具体的论述。现在最成熟、最常用的PH动物模型为MCT致PH模型、低氧性PH动物模型和SuHx-PH模型,但MCT致PH动物模型和低氧性PH动物模型无法完全模拟人类疾病的病理生理学改变,应该在研究中引起注意。肺高血流模型及栓塞性PH动物模型目前缺乏成熟的造模方法,无论外科手术或介入方法都存在动物损伤大、死亡率高、模型评价困难等问题。随着小动物影像评价技术的进步,通过介入技术进行微创定位栓塞或手术,将成为该类模型制作的趋势。基因编辑制备的自发性PH模型是研究PH发病机制的有效研究工具。除急性PH模型之外,PH动物模型的制作一般造模时间较长,涉及复杂外科手术及大型动物,并且存在模型制作及模型评价对动物造成重复伤害。因此在模型制作过程中应充分考虑动物福利,严格遵循实验动物福利Reduction(减少)、Replacement(替代)、Refinement(优化)“3R”原则,在此提出动物模型制作三点倡议:(1)尽可能选用小型动物,减少动物实验数量;(2)在满足实验要求的前提下减少造模时间,减轻造模过程中动物的痛苦;(3)充分参考其他研究者的造模经验。综上所述,PH动物模型的制备应当在具体的研究工作中根据研究目的、研究条件选

用适当的动物模型。利用新技术、新仪器建立更符合人类疾病发生发展的模型是未来动物模型制作的发展趋势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ramu B, Houston BA, Tedford RJ. Pulmonary vascular disease: Hemodynamic assessment and treatment selection-focus on group II pulmonary hypertension [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2018, 15 (2): 81-93. DOI: 10.1007/s11897-018-0377-9.
- [2] Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4 (4): 306-322. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00543-3.
- [3] Watanabe S, Ishikawa K, Platacki M, et al. Safety and long-term efficacy of AAV1.SERCA2a using nebulizer delivery in a pig model of pulmonary hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2018, 8 (4): 2045894018799738. DOI: 10.1177/2045894018799738.
- [4] Vezzosi T, Domenech O, Costa G, et al. Echocardiographic evaluation of the right ventricular dimension and systolic function in dogs with pulmonary hypertension [J]. *J Vet Intern Med*, 2018, 32 (5): 1541-1548. DOI: 10.1111/jvim.15253.
- [5] Zhou X, Wang D, Castro CY, et al. A pulmonary hypertension model induced by continuous pulmonary air embolization [J]. *J Surg Res*, 2011, 170 (1): e11-16. DOI: 10.1016/j.jss.2011.04.030.
- [6] Pohlmann JR, Akay B, Camboni D, et al. A low mortality model of chronic pulmonary hypertension in sheep [J]. *J Surg Res*, 2012, 175 (1): 44-48. DOI: 10.1016/j.jss.2011.02.049.
- [7] Wang W, Liu R, Cao G, et al. A reliable rabbit model for hyperkinetic pulmonary hypertension [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 140 (2): 395-399. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.04.071.
- [8] Liu C, Yan Z, Fang C, et al. Establishment and comparison of two reliable hyperkinetic pulmonary hypertension models in rabbits [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148 (5): 2353-2359. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.066.
- [9] Jungebluth P, Ostertag H, Macchiarini P. An experimental animal model of postobstructive pulmonary hypertension [J]. *J Surg Res*, 2008, 147 (1): 75-78. DOI: 10.1016/j.jss.2007.05.042.
- [10] Maniatis NA, Shinin V, Schraufnagel DE, et al. Increased pulmonary vascular resistance and defective pulmonary artery filling in caveolin-1^{-/-} mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294 (5): L865-873. DOI: 10.1152/ajplung.00079.2007.
- [11] Bi R, Bao C, Jiang L, et al. MicroRNA-27b plays a role in pulmonary arterial hypertension by modulating peroxisome proliferator-activated receptor gamma dependent Hsp90-eNOS signaling and nitric oxide production [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460 (2): 469-475. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.057.
- [12] Pak O, Sommer N, Hoeres T, et al. Mitochondrial hyperpolarization in pulmonary vascular remodeling. Mitochondrial uncoupling protein deficiency as disease model [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49 (3): 358-367. DOI: 10.1165/ajrmb.2012-0361OC.
- [13] Hong KH, Lee YJ, Lee E, et al. Genetic ablation of the BMPR2 gene in pulmonary endothelium is sufficient to predispose to pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2008, 118 (7): 722-730. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.736801.
- [14] Ghatnekar A, Chrobak I, Reese C, et al. Endothelial GATA-6 deficiency promotes pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182 (6): 2391-2406. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.02.039.
- [15] Dai Z, Li M, Wharton J, et al. Prolyl-4 hydroxylase 2 (PHD2) deficiency in endothelial cells and hematopoietic cells induces obliterative vascular remodeling and severe pulmonary arterial hypertension in mice and humans through hypoxia-inducible factor-2alpha [J]. *Circulation*, 2016, 133 (24): 2447-2458. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021494.
- [16] Chu D, Sullivan CC, Du L, et al. A new animal model for pulmonary hypertension based on the overexpression of a single gene, angiopoietin-1 [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77 (2): 449-456; discussion 456-447. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)01350-X.
- [17] Maroteaux L. Overexpression of 5-hydroxytryptamine 2B receptor gene in pulmonary hypertension: still a long way to understand its transcriptional regulation [J]. *Hypertension*, 2013, 61 (4): e28-29. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00702.
- [18] Steiner MK, Syrkin OL, Kolliputi N, et al. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension [J]. *Circ Res*, 2009, 104 (2): 236-244, 228p following 244. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.182014.
- [19] Klein M, Schermuly RT, Ellinghaus P, et al. Combined tyrosine and serine/threonine kinase inhibition by sorafenib prevents progression of experimental pulmonary hypertension and myocardial remodeling [J]. *Circulation*, 2008, 118 (20): 2081-2090. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.779751.
- [20] Tong Y, Jiao Q, Liu Y, et al. Maprotiline prevents monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1032. DOI: 10.3389/fphar.2018.01032.
- [21] Gomez-Arroyo JG, Farkas L, Alhussaini AA, et al. The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302 (4): L363-369. DOI: 10.1152/ajplung.00212.2011.
- [22] Xu J, Wang J, Cheng Y, et al. Glucagon-like peptide-1 mediates the protective effect of the dipeptidyl peptidase iv inhibitor on renal fibrosis via reducing the phenotypic conversion of renal microvascular cells in monocrotaline-treated rats [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1864107. DOI: 10.1155/2018/1864107.

- [23] Malikova E, Galkova K, Vavrincec P, et al. Local and systemic renin-angiotensin system participates in cardiopulmonary-renal interactions in monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the rat [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 418(1/2):147-157. DOI:10.1007/s11010-016-2740-z.
- [24] Kay JM, Harris P, Heath D. Pulmonary hypertension produced in rats by ingestion of *Crotalaria spectabilis* seeds [J]. *Thorax*, 1967, 22(2):176-179.
- [25] Wilson DW, Segall HJ, Pan LC, et al. Mechanisms and pathology of monocrotaline pulmonary toxicity [J]. *Crit Rev Toxicol*, 1992, 22 (5/6): 307-325. DOI: 10. 3109/10408449209146311.
- [26] Akhavan F, St-Michel EJ, Seifert E, et al. Decreased left ventricular function, myocarditis, and coronary arteriolar medial thickening following monocrotaline administration in adult rats [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2007, 103(1):287-295. DOI:10.1152/jappphysiol.01509.2005.
- [27] Campian ME, Hardziyenka M, de Bruin K, et al. Early inflammatory response during the development of right ventricular heart failure in a rat model [J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(7):653-658. DOI:10.1093/eurjhf/hfq066.
- [28] Handoko ML, de Man FS, Happe CM, et al. Opposite effects of training in rats with stable and progressive pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2009, 120 (1) : 42-49. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA.108.829713,
- [29] Jing X, Zhang J, Huang Z, et al. The involvement of Nrf2 antioxidant signalling pathway in the protection of monocrotaline-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome in rats by (+)-catechin hydrate [J]. *Free Radic Res*, 2018, 52 (4) : 402-414. DOI: 10. 1080/10715762. 2018. 1437914.
- [30] Mingatto FE, Maioli MA, Bracht A, et al. Effects of monocrotaline on energy metabolism in the rat liver [J]. *Toxicol Lett*, 2008, 182 (1/3) : 115-120. DOI: 10. 1016/j. toxlet.2008.09.004.
- [31] Bogaard HJ, Natarajan R, Mizuno S, et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(5):652-660. DOI:10.1164/rccm.201003-0335OC.
- [32] Piao L, Fang YH, Cadete VJ, et al. The inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves impaired cardiac function and electrical remodeling in two models of right ventricular hypertrophy: resuscitating the hibernating right ventricle [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88(1) : 47-60. DOI:10.1007/s00109-009-0524-6.
- [33] Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10) : 2811-2821. DOI: 10. 1172/ JCI24838.
- [34] Xiao R, Su Y, Feng T, et al. Monocrotaline induces endothelial injury and pulmonary hypertension by targeting the extracellular calcium-sensing receptor [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4). pii: e004865. DOI:10.1161/JAHA.116.004865.
- [35] Ramos M, Lame MW, Segall HJ, et al. Monocrotaline pyrrole induces Smad nuclear accumulation and altered signaling expression in human pulmonary arterial endothelial cells [J]. *Vascul Pharmacol*, 2007, 46 (6) : 439-448. DOI: 10. 1016/j. vph.2007.01.005.
- [36] Huang J, Wolk JH, Gewitz MH, et al. Progressive endothelial cell damage in an inflammatory model of pulmonary hypertension [J]. *Exp Lung Res*, 2010, 36(1) : 57-66. DOI: 10. 3109/01902140903104793.
- [37] Rosenberg HC, Rabinovitch M. Endothelial injury and vascular reactivity in monocrotaline pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol*, 1988, 255(6 Pt 2) : H1484-1491. DOI: 10. 1152/ajpheart.1988.255.6.H1484.
- [38] Liu G, Hao P, Xu J, et al. Upregulation of microRNA-17-5p contributes to hypoxia-induced proliferation in human pulmonary artery smooth muscle cells through modulation of p21 and PTEN [J]. *Respir Res*, 2018, 19 (1) : 200. DOI: 10. 1186/s12931-018-0902-0.
- [39] Lu W, Ran P, Zhang D, et al. Sildenafil inhibits chronically hypoxic upregulation of canonical transient receptor potential expression in rat pulmonary arterial smooth muscle [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298(1) : C114-123. DOI:10.1152/ajpcell.00629.2008.
- [40] 陈豫钦, 江倩, 云昕, 等. 全自动缺氧动物模型饲养箱的研制和应用 [J]. *国际呼吸杂志*, 2012, 32(23) : 1799-1803, 封 1793. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2012.023.011.
- [41] Luan Y, Zhang X, Kong F, et al. Mesenchymal stem cell prevention of vascular remodeling in high flow-induced pulmonary hypertension through a paracrine mechanism [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4) : 432-437. DOI:10.1016/j.intimp.2012.08.001.
- [42] Muller WH, Jr. Observations on the pathogenesis and management of pulmonary hypertension [J]. *Am J Surg*, 1978, 135(3) : 302-311. DOI:0002-9610(78)90057-0.
- [43] Bruner LH, Bull RW, Roth RA. The effect of immunosuppressants and adoptive transfer in monocrotaline pyrrole pneumotoxicity [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1987, 91 (1) : 1-12.
- [44] Swindle MM, Thompson RP, Carabello BA, et al. Heritable ventricular septal defect in Yucatan miniature swine [J]. *Lab Anim Sci*, 1990, 40(2) : 155-161.
- [45] Toba M, Alzoubi A, O' Neill KD, et al. Temporal hemodynamic and histological progression in Sugen5416/hypoxia/normoxia-exposed pulmonary arterial hypertensive rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306 (2) : H243-250. DOI:10.1152/ajpheart.00728.2013.
- [46] de Raaf MA, Schaliq I, Gomez-Arroyo J, et al. SuHx rat model: partly reversible pulmonary hypertension and progressive intima obstruction [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(1) : 160-168. DOI:10.1183/09031936.00204813.
- [47] Abe K, Toba M, Alzoubi A, et al. Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2010, 121 (25) : 2747-2754.

DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.927681.

- [48] Ivy DD, McMurtry IF, Colvin K, et al. Development of occlusive neointimal lesions in distal pulmonary arteries of endothelin B receptor-deficient rats: a new model of severe pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2005, 111(22):2988-2996. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.491456.
- [49] Ivy DD, Yanagisawa M, Garipey CE, et al. Exaggerated hypoxic pulmonary hypertension in endothelin B receptor-deficient rats[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, 282(4):L703-712. DOI:10.1152/ajplung.00272.2001.
- [50] Morimatsu Y, Sakashita N, Komohara Y, et al. Development and characterization of an animal model of severe pulmonary arterial hypertension [J]. *J Vasc Res*, 2012, 49(1):33-42. DOI:10.1159/000329594.
- [51] Coste F, Guibert C, Magat J, et al. Chronic hypoxia aggravates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension: a rodent relevant model to the human severe form of the disease[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):47. DOI:10.1186/s12931-017-0533-x.
- [52] Yan J, Shen Y, Wang Y, et al. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1alpha in proliferating neointimal lesions in a rat model of pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Med Sci*, 2013, 345(2):121-128. DOI:10.1097/MAJ.0b013e31824cf5a2.
- [53] Happe CM, de Raaf MA, Rol N, et al. Pneumonectomy combined with SU5416 induces severe pulmonary hypertension in rats [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 310(11):L1088-1097. DOI:10.1152/ajplung.00023.2016
- [54] Jiang B, Deng Y, Suen C, et al. Marked strain-specific differences in the SU5416 rat model of severe pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(4):461-468. DOI:10.1165/rcmb.2014-0488OC.
- [55] Li SQ, Qi HW, Wu CG, et al. Comparative proteomic study of acute pulmonary embolism in a rat model [J]. *Proteomics*, 2007, 7(13):2287-2299. DOI:10.1002/pmic.200500665.
- [56] Riegger GA, Hoferer P. A new experimental model for measurement of pulmonary arterial haemodynamic variables in conscious rats before and after pulmonary embolism and during general anaesthesia[J]. *Cardiovasc Res*, 1990, 24(4):340-344.
- [57] Altes TA, Mai VM, Munger TM, et al. Pulmonary embolism: comprehensive evaluation with MR ventilation and perfusion scanning with hyperpolarized helium-3, arterial spin tagging, and contrast-enhanced MRA[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16(7):999-1005. DOI:10.1097/01.RVI.0000162416.64412.FC.
- [58] Mechelinck M, Hein M, Bellen S, et al. Adaptation to acute pulmonary hypertension in pigs[J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(5). DOI:10.14814/phy2.13605.
- [59] Weimann J, Ullrich R, Hromi J, et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension[J]. *Anesthesiology*, 2000, 92(6):1702-1712.
- [60] Evgenov OV, Ichinose F, Evgenov NV, et al. Soluble guanylate cyclase activator reverses acute pulmonary hypertension and augments the pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in awake lambs [J]. *Circulation*, 2004, 110(15):2253-2259. DOI:10.1161/01.CIR.0000144469.01521.8A.
- [61] Roehl AB, Steendijk P, Baumert JH, et al. Comparison of 3 methods to induce acute pulmonary hypertension in pigs[J]. *Comp Med*, 2009, 59(3):280-286.

(收稿日期:2018-10-14)

· 消息 ·

更正

本刊 2019 年 39 卷第 6 期第 445 页“右美托咪定在眼科手术中肺保护作用研究”一文表 5 表题由“表 5 2 组患者各时点 OI 和 RI 的比较($\bar{x} \pm s$)”改为“表 4 2 组患者各时点 OI 和 RI 的比较($\bar{x} \pm s$)”,特此更正。