

慢性肺动脉栓塞实验动物模型构建的技术进展**

王海龙, 杜振宗

Technique progress in establishing an experimental animal model of chronic pulmonary embolism

Wang Hai-long, Du Zhen-zong

Department of
Cardiothoracic
Surgery, Hospital
Affiliated to Guilin
Medical College,
Guilin 541000,
Guangxi Zhuang
Autonomous Region,
China

Wang Hai-long★,
Studying for master's
degree, Department
of Cardiothoracic
Surgery, Hospital
Affiliated to Guilin
Medical College,
Guilin 541000,
Guangxi Zhuang
Autonomous Region,
China
hailongwang8288@
glmc.edu.cn

Correspondence to:
Du Zhen-zong,
Doctor, Department
of Cardiothoracic
Surgery, Hospital
Affiliated to Guilin
Medical College,
Guilin 541000,
Guangxi Zhuang
Autonomous Region,
China
duzhenzong@
sina.com

Supported by: the
Grant from the
Department of
Science and
Technology of
Guangxi Zhuang
Autonomous Region
of China, No. Guikezi
0848016*

Received: 2009-10-09
Accepted: 2009-12-09

Abstract

OBJECTIVE: To summarize the research of construction of animal models of chronic thromboembolism pulmonary hypertension (CTEPH).

METHODS: The computer-based search was done in PubMed database from 2006 to 2009, with the key words of model of pulmonary thromboembolism". Simultaneously, CNKI was retrieved for articles published from 2003 to 2009, with the key words of "pulmonary embolism, experiment". Moreover, relevant book was retrieved by hand. Inclusion criteria: articles should address CTEPH experimental studies, including CTEPH epidemiology, different experimental animals and various preparation manners. Articles of the same circle published in recent years or in authorized journal. Exclusion criteria: repetitive study; Meta analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: Experimental animals for CTEPH model preparation included dog, pig and rat. Many researchers tried to imitate CTEPH mechanism induced by multiple acute pulmonary embolism to establish animal models of CTEPH following deep venous thrombosis. To establish dog CTEPH models mainly contained repetitive autoblood clot injection and ceramics bead input, which could be used in study of thromboembolism pulmonary hypertension and imaging diagnostic technique, composing CTEPH pathophysiological characteristics and digital scissors-shadow tests, anatomy study, pulmonary artery and interventional therapy. In vitro injection embolus was mainly utilized to establish pig CTEPH models, followed by imaging technique to diagnose CTEPH. Repetitive autoblood clot injection and pulmonary artery ligation were employed to establish rat CTEPH models, which could be used for the study of CTEPH pathophysiology and diagnosis. At present, CTEPH study mainly used dog, pig and rat models, with advantages and disadvantages. In precise studies, suitable animals and preparation methods should be selected according to experimental objective and design to obtain an optimal experimental result.

Wang HL, Du ZZ. Technique progress in establishing an experimental animal model of chronic pulmonary embolism. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(15): 2818-2822. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

目的: 综述国内外关于慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolism pulmonary hypertension, CTEPH)实验动物模型构建技术的研究概况。

方法: 应用计算机检索 PubMed 数据库 2006/2009 相关文章, 检索词为 "model of pulmonary thromboembolism"。同时计算机检索中国期刊全文数据库 2003/2009 相关文章, 检索词为 "肺动脉栓塞, 实验"。此外还手工查阅相关专著数部。纳入标准: ①文章所述内容应与 CTEPH 实验研究相关, 包括慢性血栓栓塞性肺动脉高压流行病学, 不同实验动物及不同制备方式。②同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。排除标准: ①重复研究。②Meta 分析。

结果与结论: 目前用于 CTEPH 模型制备的实验动物主要有犬、猪和鼠等。很多研究者都尝试模仿深静脉血栓形成后, 多次急性肺栓塞事件所导致的 CTEPH 形成机制, 建立 CTEPH 实验动物模型。建立犬 CTEPH 模型主要有反复自体血凝块注入法及陶瓷念珠输入法, 可用于 CTEPH 病理生理特点、数字剪影检查、解剖研究以及肺动脉内膜剥脱手术和介入治疗等干预治疗血栓栓塞性肺动脉高压的研究与影像学诊断技术的研究。建立猪 CTEPH 模型主要采用体外注入栓子法, 可用于影像技术诊断 CTEPH 研究。建立鼠 CTEPH 模型主要采用反复自体血凝块注入法与肺动脉结扎法, 可用于 CTEPH 病理生理及诊断方面研究。目前对 CTEPH 的研究主要是使用犬、猪和鼠实验动物模型, 各有优缺点, 在具体的实验研究中需根据实验目的和设计选择适当的实验动物及制作方法, 以便取得最佳的实验结果。

关键词: 慢性血栓栓塞性肺动脉高压; 模型; 实验动物; 心肺组织工程; 综述文献
doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.15.038

王海龙, 杜振宗. 慢性肺动脉栓塞实验动物模型构建的技术进展[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(15):2818-2822. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 背景

慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolism pulmonary hypertension, CTEPH)是肺血栓栓塞症中的一种特殊类型,是急性肺栓塞或肺动脉原位血栓形成的长期后果,是由于血栓不能完全溶解或者是在深静脉血栓形成反复脱落的基础上继发的反复多次栓塞肺动脉^[1],加上神经体液因子的作用,致使肺血管内膜受损、小血管痉挛、弹力胶原纤维增多、血栓机化,肺动脉内膜慢性炎症并增厚,部分血管腔变窄甚至闭塞,导致肺动脉压力升高,发展为慢性肺栓塞,最终导致慢性肺动脉高压和肺的通气/血流灌注失衡,进一步发展会出现呼吸功能不全、低氧血症和右心衰竭^[2-5]。临床表现缺乏特异性,很容易误诊和漏诊,只有肺动脉血管造影检查能够发现栓子^[6-7]。CTEPH 发生率虽然较低,但预后很差^[8-10]。近年来,肺动脉内膜剥脱术的成功实施以及新药物的出现使慢性血栓栓塞性肺动脉高压预后大为改观^[11-13],但其死亡率相对较高^[14-17]。因此,充分认识其自然病程,及时诊断并采取正确的干预措施,对延长生存期、提高患者生活质量有重要意义。为进一步研究 CTEPH 的病理生理、影像表现、早期诊断技术、有效的治疗和预防方法,建立一种适宜的、理想的动物模型已成为一个紧迫的课题。

目前文献报道引起肺动脉栓塞的栓子来源有血栓、肿瘤和异物等。肺动脉血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)是来自静脉系统或右心的血栓栓塞堵塞肺动脉或分支所致疾病,以肺循环和呼吸功能障碍为其主要的临床和病理生理特征。CTEPH 的发病率目前尚不清楚,一直被认为是少见病,Fruchter 等^[18]估计其发病率为每年 8.58/100 万。Fapson 等^[19]在最近的一项回顾性研究估计有症状的自发性肺动脉血栓栓塞症的患者在未来 2 年里发生 CTEPH 的发病率为 3.8%,研究发现年纪轻的、有大块灌注缺损并且临床表现是原发的,发生 CTEPH 的概率更高。而 Tapson 等^[19]研究认为急性肺栓塞存活的患者发生 CTEPH 的发生率为 0.1%~0.5%,国内无确切流行病学资料,可能与急性肺动脉血栓栓塞症漏诊、误诊率高、急性肺动脉血栓栓塞症治疗不规范以及遗传差别有关。据北京阜外医院统计,20 世纪 90 年代初期,慢性肺动脉血栓栓塞症病例占肺动脉

血栓栓塞症总数的 63.15%,近年来下降到 30%左右,初步资料显示发生率至少为急性肺动脉血栓栓塞症的 10%以上。

肺动脉栓塞的外科治疗主要为 CTEPH 行肺动脉血栓内膜剥脱术,肺动脉血栓内膜剥脱术是治疗该病的有效手段,杜振宗等^[20]报道该术式对心肺功能影响较大,其围术期处理与一般的心脏直视手术后比较有其特殊性。近年来,随着心血管外科的发展,其外科治疗的效果取得了良好的近远期疗效,但是目前国内外关于慢性栓塞的研究,主要集中于临床手术方法及临床观察,即手术的适应证、手术方法、术后抗凝、预防再栓塞以及及时防治再灌注损伤等,从而证实肺动脉血栓内膜剥脱术的有效性。当前因为缺乏相关的应用基础研究,所以很多问题尚无法根本解决。

简单罗列如下:①无确切的慢性肺动脉栓塞动物实验模型,目前文献报道的主要是急性肺动脉栓塞的动物实验模型,方法主要是将血栓或异物(铁丝、明胶海绵或药物)等经静脉系统注入,所以血栓形成的部位有很大的随意性,不利于外科治疗的研究。②慢性肺动脉血栓栓塞症患者,血栓和肺动脉内膜的反应情况,何时方可称为慢性血栓栓塞,何时手术效果最佳。③栓塞远端的肺动脉有无栓子或血栓形成,无原发血栓栓塞的肺动脉有无原位血栓形成。④慢性肺动脉血栓栓塞症肺动脉高压的可能机制,肺小动脉内栓子或血栓、植物神经、细胞因子、肺小动脉重构等在肺动脉高压中所起的作用。⑤一侧肺动脉有血栓栓塞形成,对侧或其他相对健康的肺动脉内是否也有血栓形成,肺小动脉管壁是否也有相应的病理改变,如纤维化等,而且这些改变是否可逆。⑥肺动脉血栓内膜剥脱术后再灌注损伤的严重程度是否与手术时机有关。⑦肺动脉血栓内膜剥脱术后肺动脉高压能否有效缓解。

此外 CTEPH 领域仍有诸多的问题需要解决。主要有肺动脉血栓栓塞症的自然病程与慢性栓塞性肺动脉高压的发病过程;易栓症、易栓状态在 CTEPH 发生中的作用及与之相应的防治策略;远端肺动脉病变在 CTEPH 治疗中的意义还需要进一步的确定以及新型诊断与治疗技术的开发;新的肺血管扩张药物的 CTEPH 治疗作用;肺动脉血栓内膜剥脱术及术后并发症相关问题,如残留肺动脉高压病理生理机制和可能干预措施以及再灌注肺水肿等问题。

桂林医学院附属医院心胸外科,广西壮族自治区桂林市 541000

王海龙★,男,1982 年生,江苏省滨海县人,汉族,桂林医学院在读硕士,主要从事慢性肺动脉血栓栓塞症的诊治和研究。
hailongwang8288@glmc.edu.cn

通讯作者:杜振宗,博士,桂林医学院附属医院心胸外科,广西壮族自治区桂林市 541000
duzhenzong@sina.com

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号:1673-8225 (2010)15-02818-05

收稿日期:2009-10-09
修回日期:2009-12-09
(20090611021/GW-Q)

1 目的

目前, 很多研究者都尝试模仿深静脉血栓形成后, 多次急性肺栓塞事件所导致的慢性血栓栓塞性肺动脉高压的形成机制, 建立可供研究的慢性血栓栓塞性肺动脉高压实验动物模型。其 CTEPH 动物模型的建立主要是体外注入栓子法, 是将体外制备好的血凝块或者其他类型栓子反复注入静脉或者右心房, 栓子受肺动脉管径大小、血管分支角度和血流速度等解剖生理因素影响, 经过血液循环随机地嵌顿于肺动脉, 有的研究在造模的过程中规律的使用抗纤溶剂氨甲环酸, 经过一段时间后形成 CTEPH 的模型。

目前用于 CTEPH 模型制备的实验动物主要有犬、猪和鼠等。本文拟就近年来国内外有关 CTEPH 的实验研究进展作一综述, 就各实验动物 CTEPH 模型的制备方法作以简要的介绍和评价。

2 资料和方法

2.1 文献检索

检索人相关情况: 第一作者。

检索文献时限: 中文文献 2003/2009; 英文文献 2006/2009。

检索数据库: 中国期刊全文数据库、PubMed 数据库。

检索相关词: 肺动脉栓塞, 实验; model of pulmonary thromboembolism。

检索文献量: 初检 166 篇。

2.2 检索方法

纳入标准: 慢性血栓栓塞性肺动脉高压流行病学, 慢性血栓栓塞性肺动脉高压疾病的研究进展, 慢性肺动脉栓塞实验研究内容相关, 同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

排除标准: 重复研究或 Meta 分析类文章

文献质量评价: 计算机初检得到 166 篇文献, 其中中文篇 12 篇, 英文 154 篇。阅读标题和摘要进行初筛, 对重要文献查看每篇文章后的引文, 选取 19 篇检索范围外的引文文献, 故共有文献 185 篇。应用的 30 篇文献中, 有关 CTEPH 的 20 篇, 有关慢性肺动脉栓塞实验研究 10 篇。

3 文献证据综合提炼

3.1 犬 CTEPH 模型的建立 选择犬为实验对象考虑的是因为人与犬的血流均属于双循环, 具有独立的肺循环和体循环系统, 两者的肺动脉压处于同一数量级。在生理学方面, 一般认为人与犬均属于交感紧张型, 比兔(迷

走紧张型)更接近人体, 因此, 选用犬建立实验模型能够更准确地作为研究人体内肺循环动力学、呼吸生理学和神经内分泌因子的变化。而且, 较大的动物模型也更适于作为诸如数字剪影检查、解剖研究以及肺动脉内膜剥脱手术和介入治疗等干预治疗血栓栓塞性肺动脉高压的实验研究。常用的制备犬 CTEPH 模型的方法有体外栓子注入法, 早期国外多选用犬来建立实验动物 CTEPH 模型, 主要因为犬体积大, 操作方便。但同时有实验成本高、性情凶猛等不足之处^[21]。具体制作方法如下。

反复自体血凝块注入法^[22-23]: 选用健康杂种犬, 性别不限, 体质量 13~19 kg, 所有犬给予 50 g/L 戊巴比妥钠耳缘静脉注射麻醉, 剂量为 0.6 mL/kg。麻醉后仰卧位固定于手术台。气管内插入气管插管固定。颈部剪毛后, 碘伏消毒, 暴露颈外静脉, 在无菌条件下取血 50 mL, 加入 500 U 凝血酶后于平皿内混匀, 室温下静置约 1 h, 形成血栓, 将血栓剪成直径 3~5 mm 圆柱形备用。切开颈外静脉, 插入 7F 标准三腔漂浮导管, 另一切口插入 7F 导管深度 15~18 cm 至右心房, 接传感器监测肺动脉压。经 7F 导管缓慢注入先前制备的血栓 5~10 min, 直至肺动脉平均压达到 45 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。快速推注生理盐水 10 mL, 以防栓子滞留于导管或颈静脉内。手术结束后, 用 7-0 线缝合血管插管口, 缝合手术切口。苏醒后放回动物实验中心饲养, 温度 23 ℃, 空气湿度 60%。并给予肌肉注射青霉素预防感染。在第 1 次注栓后 15, 30, 60 d, 重复上述麻醉和注栓步骤。

评价: 本实验模型的建立完全模仿了深静脉血栓脱落后多次肺栓塞事件的发生, 此法可用于 CTEPH 的病理生理特点、数字剪影检查、解剖研究以及肺动脉内膜剥脱手术和介入治疗等干预治疗血栓栓塞性肺动脉高压的实验研究。

陶瓷念珠输入法^[24-25]: 选用健康杂种犬, 体质量 13~19 kg, 以异丙酚静脉注射麻醉, 剂量为 6~10 mg/kg, 麻醉后仰卧位固定于手术台。气管内插入气管插管固定。实验过程使用 1%~2% 氟烷通过气管插管维持麻醉, 呼吸机参数调整为使犬的动脉血气在正常的范围内。经股动脉插管并且持续检测血压, 左右颈外静脉分别插管, 左侧用于抽取血液样本, 右侧用于输入直径约 3 mm 陶瓷念珠。当动脉血氧分压降到 < 70 mm Hg (< 9.3 kPa) 时停止输入, 手术结束后, 缝合血管插管口, 缝合手术切口。苏醒后放回动物实验中心饲养, 在第一次注栓后第 2, 4, 8 周, 重复上述麻醉和注栓步骤。

评价: 此法可造成周围肺动脉的物理性栓塞, 可用于 CTEPH 的影像学诊断技术及其病理生理特点的研究。

3.2 猪 CTEPH 模型的建立 根据系统进化和许多研究者的经验, 猪的心肺系统在解剖和生理上都与人类非常

接近,虽然在大小和形状上有所差异,但猪足可以使用用于人类的诊断仪器,而且猪的肺叶,小叶的分界和肺动脉的解剖与人类相似。因此,猪是一种理想的造模对象。

体外注入栓子法^[26-27]:猪的CTEPH模型主要是采用这一方法。健康家猪,体质量20~30 kg,雌雄不限。抽取猪自体静脉血5 mL注入直径为4 mm的聚乙烯管中,置于冰箱中冰存24 h,形成血栓,洗涤后备用。实验前15 min分别肌注氯胺酮(20 mg/kg),地西洋10 mg和阿托品15 mg进行麻醉,观察家猪睫毛反射消失后,固定于自制木板架上。用右心导管置于右肺动脉远端的大分支处,在X射线单向影像系统的监视下,向肺动脉推注事先准备好的同样剂量的人工血栓,造成人工肺动脉栓塞的动物模型。此模型注入的栓子除自体血凝块外还可以使用明胶海绵块,亦可直接从颈静脉插管注入自体血凝块,还可将右心导管置于右肺动脉远端的大分支处,在X射线单向影像系统的监视下,向肺动脉推注事先准备好的由折叠多重的线圈和组织粘合剂制成的栓子,或者葡聚糖凝胶G-50制成的栓子,反复三四次,造成人工肺动脉栓塞的动物模型。

评价:此模型制作简便,可应用于影像学技术诊断CTEPH方面的研究。

3.3 鼠CTEPH模型的建立 大鼠模型具有:①成本低廉、适合大批量动物实验研究。②体积小、取材方便、无须多人合作。③对急性缺血、低氧耐受性较强。④模型稳定、易于复制等优点。常用的制备大鼠CTEPH模型的方法有反复体外栓子注入法和肺动脉结扎法。具体的制备方法如下。

反复自体血凝块注入法^[28]:实验用大鼠,体质量200~250 g,雄性,应用1%戊巴比妥(40 mg/kg)腹腔注射麻醉,腹主动脉采血,置含有200 U/mL凝血酶的无菌玻璃平皿中静置过夜,弃血清后,生理盐水冲洗,剪成0.5 mm左右大小的栓子,实验组经颈静脉用1.5 mL生理盐水缓慢注入栓子27~30个,制备肺栓塞模型;对照组经颈静脉注入生理盐水1.5 mL。2周后以同样方法进行二次栓塞。2次术后3 d内均肌肉注射庆大霉素0.1万单位/kg预防感染,1次/d;全程腹腔注射氟甲环酸(12.5 mg/kg),1次/d。

评价:此法简单易行费用低廉,可用于大规模样本的实验。且随着实验技术的提高使得大鼠肺动脉压测定成为可能,但是与犬、猪等大动物相比,大鼠颈静脉很细,栓子注入和肺动脉压测定有一定技术难度,操作必须细致轻柔。大鼠心脏很小,栓子注入过快易造成右心房或右心室特别是腱索之间栓子堆积滞留,堵塞房室通道或主肺动脉而造成动物猝死。较少用于CTEPH的病理生理和诊断学方面的研究。

肺动脉结扎法^[29-30]:实验用大鼠,七八周龄,雄性,

应用2%的异氟烷麻醉,气管插管,呼吸机调整为潮气量0.2 mL,呼吸频率120次/min,在第3肋骨间隙行胸廓切开术,暴露左肺,从气管旁分离肺动脉,用6-0的丝线缝扎,关胸时将呼吸机模式调整为呼吸末正压通气,压力为1 cm H₂O,然后撤呼吸机,拔气管插管,麻醉复苏。对照组除了不结扎肺动脉别的步骤同实验组。

评价:此法比较可靠,且重复性好;可准确定位肺动脉栓塞的形成部位。此模型可用于CTEPH的病理生理,但操作复杂,技术难度较高。

4 结论

目前对CTEPH的研究主要是使用实验动物模型。其中兔和鼠的CTEPH模型因其操作简便,模型成功率高,且经济实用等特点应用最为广泛。其次是犬的CTEPH模型,但由于犬价格昂贵,性情凶猛使其应用受限。猪的CTEPH模型应用较少。在具体的实验研究中需根据实验的目的和设计选择适当的实验动物及其CTEPH模型的制作方法,以便取得最佳的实验结果。

5 参考文献

- [1] Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006;21(7):722-727.
- [2] 陆慰萱,王辰.肺循环病学[M].北京:人民卫生出版社,2007:491-503.
- [3] Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151(5):933-938.
- [4] Aklog L, Williams CS, Byrne JG, et al. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation*. 2002;105(12):1416-1419.
- [5] Lee JM, Lee HJ, Kim ES. Reperfusion pulmonary edema after the removal of hepatocellular carcinoma embolus. *Yonsei Med J*. 2006;47(2):271-275.
- [6] Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1247-1256.
- [7] British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003;58(6):470-484.
- [8] Lang IM, Klepetko W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23(6):555-559.
- [9] Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(8):1041-1046.
- [10] Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2006;27(4):476-481.
- [11] Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(5):1457-1462.
- [12] Rosenberger P, Sherman SK, Mihaljevic T, et al. Transesophageal echocardiography for detecting extrapulmonary thrombi during pulmonary embolectomy. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(3):862-866.
- [13] Dauphine C, Omari B. Pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(4):1240-1244.
- [14] Sukhija R, Aronow WS, Lee J, et al. Association of right ventricular dysfunction with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism and reduction in mortality in patients with right ventricular dysfunction by pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol*. 2005;95(5):695-696.

- [15] Jakob H, Vahl C, Lange R, et al. Modified surgical concept for fulminant pulmonary embolism. Eur J Cardiothorac Surg. 1995; 9(10):557-560.
- [16] Doerge H, Schoendube FA, Voss M, et al. Surgical therapy of fulminant pulmonary embolism: early and late results. Thorac Cardiovasc Surg. 1999;47(1):9-13.
- [17] Ullmann M, Hemmer W, Hannekum A. The urgent pulmonary embolectomy: mechanical resuscitation in the operating theatre determines the outcome. Thorac Cardiovasc Surg. 1999;47(1): 5-8.
- [18] Fruchter O, Yigla M. Underlying aetiology of pulmonary hypertension in 191 patients: a single centre experience. Respirology. 2008; 13(6):825-831.
- [19] Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. Proc Am Thorac Soc. 2006;3(7):564-567.
- [20] 杜振宗, 任华, 宋剑非, 等. 肺动脉栓塞的外科治疗[J]. 中华医学杂志, 2006;86(3):197-199.
- [21] Moser KM, Cantor JP, Olman M, et al. Chronic pulmonary thromboembolism in dogs treated with tranexamic acid. Circulation. 1991;83(4):1371.
- [22] 贾一新, 李简. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压实验动物模型的建立[J]. 中国临床康复, 2005;9(31):119-121.
- [23] Deng CS, Wang C, Yang YH, et al. Effects of different durations of thromboembolism on blood gases, hemodynamics, pulmonary arteriography and thrombo-pathology in a canine model with selective embolization of pulmonary lobar arteries. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2006;29(4):257-260.
- [24] Wagner EM, Sanchez J, McClintock JY, et al. Inflammation and ischemia-induced lung angiogenesis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008;294(2):L351-357.
- [25] Kim H, Yung GL, Marsh JJ, et al. Endothelin mediates pulmonary vascular remodelling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2000;15(4):640-648.
- [26] Fadel E, Riou JY, Mazmanian M, et al. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic obstruction of the pulmonary artery in piglets. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117(4):787-793.
- [27] Ehlermann P, Remppis A, Guddat O, et al. Right ventricular upregulation of the Ca(2+) binding protein S100A1 in chronic pulmonary hypertension. Biochim Biophys Acta. 2000;1500(2): 249-255.
- [28] Zhang YM, Liu WJ, Shi YZ, et al. Expressions of urotensin II and its receptor in pulmonary arteries in rats with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2008;31(1):37-41.
- [29] Wagner EM, Petrache I, Schofield B, et al. Pulmonary ischemia induces lung remodeling and angiogenesis. J Appl Physiol. 2006; 100(2):587-593.
- [30] Fields MJ, Bishai JM, Mitzner W, et al. Effects of pulmonary ischemia on lung morphology. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007;293(1):L254-258.

基金资助: 广西壮族自治区科技厅课题: “慢性肺动脉血栓栓塞症动物模型的建立和外科治疗的实验研究”(桂科自 0848016)。

关于作者: 第一作者构思并设计本综述, 经导师杜振宗修改, 所有作者共同起草, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 无相关问题。

伦理批准: 没有与道德伦理相冲突的内容。

此问题的已知信息: 慢性肺动脉栓塞实验动物模型构建技术尚未成熟, 需要进一步的研究。

本综述增加的新信息: 深入而具体地阐述了慢性肺动脉栓塞疾病和流行病学和当前的该病的研究概况, 全面而翔实的报道了近年来有关慢性肺动脉栓塞实验动物模型构建技术的优缺点, 提出和展望了慢性肺动脉栓塞实验动物模型构建技术该病的医学领域里的广阔应用前景。

临床应用的意义: 成功的构建慢性肺动脉栓塞实验动物模型, 对于充分认识其自然病程, 及时诊断并采取正确的干预措施, 对延长生存期、提高患者生活质量以及为进一步研究 CTEPH 的病理生理、影像表现、早期诊断技术、有效的治疗和预防方法都有十分重要的意义。

医学英文句型正误辨析: 本刊英文部

中文	修前	修后
…have focused on…关于 相当于 regarding	But few researches centered on the nature of dyslexia in Chinese children	However, few studies have focused on the nature of dyslexia in Chinese children.
In contrast with… 比较	Comparing to dual-route model, connectionist models for reading holds that the fundamental explanatory principle in the domain of word reading is that the underlying mechanism uses a nonlinear, similarity-based activation process.	In contrast with the dual-route model, connectionist models for reading state that the fundamental explanatory principle in the word-reading domain is that the underlying mechanism uses a nonlinear, similarity-based, activation process.
为…提供依据	Several researches provide support for the dual-route model's assumptions about separate lexical and sublexical naming mechanisms[2]	Several studies have provided support for the dual-route model's assumptions regarding separate lexical and sublexical naming mechanisms
粘着因子低水平表达	Under normal physiological conditions, adhesion factor is expressed at a low level, but following ischemia, the levels of white blood cells and endothelial cells increase , encouraging white blood cells to cross the endothelial cells and migrate into the tissue	Under normal physiological condition, adhesion factor is expressed at low level, while following ischemia, the expression levels of white blood cells and endothelial cells are increased , thereby promoting white blood cells to step over the endothelial cells and then migrate into the tissue