

陈敏,黄照明,何剑,等. 通过烟熏和间歇低氧构建大鼠 COPD-OSAHS 重叠综合征模型 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(1): 59-64.

Chen M, Huang ZM, He J, et al. Establishment of a rat model of COPD-OSAHS overlap syndrome induced by smoking and intermittent hypoxia [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(1): 59-64.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.01.010

通过烟熏和间歇低氧构建大鼠 COPD-OSAHS 重叠综合征模型

陈敏[#],黄照明[#],何剑,毕虹,王清,何乐伟,杜俊毅,周开华,金志贤^{*}

(昆明市第一人民医院甘美医院呼吸与危重症医学科,昆明 650224)

【摘要】 目的 构建大鼠 COPD-OSAHS 重叠综合征(OS)模型,为开展 OS 基础研究提供可行手段及实验平台。**方法** 将 14 只 SPF 级雌性 6 周龄 SD 大鼠随机分为实验组和对照组,其中实验组(8 只)予烟熏和间歇低氧暴露,对照组(6 只)予假烟熏和正常氧暴露。8 周后计算实验组大鼠的存活率,并对比两组大鼠的一般情况、血气分析、右心室肥厚指数、平均肺泡数、平均肺泡间隔、肺组织病理改变。**结果** 间歇低氧箱氧浓度-时间变化曲线显示氧浓度均周期性降低及恢复正常,成功模拟出间歇低氧气体环境;实验组最终存活 6 只,存活率为 75%,对照组 6 只大鼠全部存活。与对照组相比,实验组 6 只存活的 SD 大鼠一般情况较差,存在酸中毒、低氧血症、二氧化碳潴留、右心室肥厚、平均肺泡截距明显增大、平均肺泡数明显减少($P < 0.05$),差异有统计学意义;肺组织病理观察显示肺间质炎症浸润、支气管壁淋巴细胞增生、细支气管管壁平滑肌增生、管壁平滑肌部分断裂、杯状细胞增生及肺气肿。**结论** 采用烟熏联合间歇低氧暴露方法成功建立了大鼠 OS 模型,更加有意义及客观的模型评价指标有待研究发现。

【关键词】 肺气肿;烟熏;间歇低氧;睡眠呼吸暂停;重叠综合征;模型;大鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 01-0059-06

Establishment of a rat model of COPD-OSAHS overlap syndrome induced by smoking and intermittent hypoxia

CHEN Min[#], HUANG Zhaoming[#], HE Jian, BI Hong, WANG Qing, HE Lewei, DU Junyi, ZHOU Kaihua, JIN Zhixian^{*}

(Department of Pneumology, the First People's Hospital-Calmette Hospital of Kunming, Kunming 650224, China)
Corresponding author: JIN Zhixian. E-mail: jzx666999@163.com

【Abstract】 Objective To establish a rat model of chronic obstructive lung disease (COPD) and obstructive sleep apnea-hypopnea synchrone(OSAHS) overlap syndrome (OS), which can provide a feasible means and experimental platform for basic research on the overlap syndrome. **Methods** 14 SPF female 6-week-old SD rats were randomly divided into experimental group ($n=8$) and control group ($n=6$). The rats in experimental group were exposed to smoke and intermittent hypoxia environment, and the rats in control group were given sham smoke and normal oxygen. After 8 weeks, the survival rate of rats in experimental group was calculated, and the general condition, blood gas analysis, right ventricular hypertrophy index, mean alveolar numbers, mean alveolar septum, and pathological changes of lung tissue were

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81560010)。
Funded by National Natural Science Foundation of China(81560010).

[作者简介] 陈敏(1983—),女,主治医师,硕士,主要从事呼吸系统疾病研究。Email: 523212062@qq.com;
黄照明(1988—),女,住院医师,硕士,主要从事呼吸系统疾病研究。Email: 839552698@qq.com. [#]共同第一作者

[通信作者] 金志贤(1970—),女,主任医师,主要从事呼吸系统疾病研究。Email: jzx666999@163.com

compared between the two groups. **Results** The oxygen concentration-time curve of intermittent hypoxic chamber showed that oxygen concentration decreased periodically and returned to normal, which indicated that the intermittent hypoxic gas environment was successfully simulated. At last, 6 rats in the experimental group survived, with a survival rate of 75%, while all rats in control group survived. Compared with the control group, the 6 surviving SD rats in experimental group were generally in poor condition, with acidosis, hypoxemia and carbon dioxide retention, right ventricular hypertrophy, significantly increased mean alveolar intercept and significantly decreased mean alveolar number ($P < 0.05$). The difference was statistically significant. Pathological observation of lung tissue showed that pulmonary interstitial inflammatory infiltration, lymphocyte proliferation in bronchial wall, smooth muscle hyperplasia in bronchial wall, partial rupture of smooth muscle in bronchial wall, goblet cells hyperplasia and emphysema. **Conclusions** A rat model of OS is successfully established by smoking and intermittent hypoxia exposure. More meaningful and objective evaluation indicators of the OS model are still to be found.

[Keywords] emphysema; smoking; intermittent hypoxia; sleep apnea hypopnea; overlap syndrome; model; rat

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

Flenly^[1] 首次提出重叠综合征 (overlap syndrome, OS) 的概念, 将慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive lung disease, COPD) 合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 称为 OS。Resta 等^[2] 报道约 10% 的 OSAHS 患者合并 COPD, 30% ~ 40% 的 COPD 患者合并存在 OSAHS, 且重度 COPD 患者并发 OSAHS 的概率更高。国外报道 OS 的发病率约为 6% ~ 16%^[3-4]。OS 患者因为存在外周气道和上气道的双重阻塞, 故患者存在持续性低氧血症及 OSAHS 导致的间断性缺氧, 最终导致缺氧和高碳酸血症更为严重, 更易并发肺心病、呼吸衰竭和心律失常^[5]。与单纯慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 或阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 比较, OS 病死率更高, 预后更差。临床上, 医生对 OS 的临床症状表现、诊断、治疗及危害的重视程度不够, 容易造成漏诊。近年来, 关于 OS 的临床及基础研究日益增多。本研究旨在探讨熏烟联合间歇低氧暴露构建大鼠 OS 模型的具体方法, 总结模型构建过程中体会, 为开展 OS 基础研究提供可行手段及实验平台。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

14 只 SPF 级 SD 雌性大鼠, 6 周龄, 体重 150 ~ 180 g, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司【SCXK(湘)2013-0004】。饲养和实验均在成都军区昆明总医院实验动物中心屏障环境中进行【SYXK(滇)K2013-0011】, 饲养环境温度 20 ~ 25℃, 湿度 60% ± 5%, 由成都军区昆明总医院伦理

委员会批准。

1.1.2 试剂与仪器

红梅牌烤烟型香烟(红塔烟草有限责任公司, 焦油量 11 mg, 烟气烟碱量 1.0 mg, 烟气 CO 量: 12 mg); 烟熏箱(自制); 99% 纯氮(昆明氧气厂); 无油空气压缩机(浙江罗迪机电科技有限公司); 空气减压表、氮气减压表(青岛华青集团有限公司); 电磁阀(上海天鑫气动公司); 气体流量计(余姚市登月医疗器械有限公司); 氧气浓度检测仪(常州爱德克斯仪器仪表有限公司); 血气分析仪; 苏木精-伊红染色液及 Masson 染色试剂盒(索莱宝公司); 光学显微镜。

1.2 方法

1.2.1 烟熏箱的制作

用透明箱制作烟熏箱, 依功能可分为大鼠烟熏区、燃烟区, 中间由布满小孔的透明板隔断; 烟熏区侧壁钻孔适当通风, 以防大鼠 CO 中毒。

1.2.2 间歇低氧系统的构建

参照冯靖等^[6] 学者报道的间歇低氧气体环境模型建立方法, 自行构建间歇低氧系统。

(1) 控制系统

由上位机程序及控制模块组成。上位机程序采用 Qt/C++ 编写, 确保控制程序工作稳定, 上位机可同时控制 4 组(8 种) 气体循环, 并可自由输入气体循环时间方案, 自动生成工作记录。控制模块由 100 MHz 工业级 32 位 ARM 处理器、100 M 以太网物理层芯片(PHY)、高性能电源 DC 滤波芯片、8 组继电器及消弧模块构成。控制模块与上位机通讯采用 TCP/IP 长连接协议, 消弧设计与 TCP 协议通讯可确保控制模块性能持久、稳定, 并实现无线控制。控制系统工作时, 由上位机发出命令, 控制模块接收命令后控制继电器通断, 进而控制电磁阀及

气体通断,控制模块完成动作后,反馈给上位机,上位机记录执行结果。

(2) 气源系统

采用无油空气压缩机制备压缩空气,氮气由昆明氧气厂提供,气源由减压阀减至工作压力。在上位控制程序中预先输入间歇低氧方案,连接单片机,控制 240 V 3/8 标准电磁阀通/断,以控制气体的通/断,用流量表控制流速,从而在间歇低氧箱中产生相应的间歇低氧暴露条件。暴露时以一定流速的纯氮洗脱暴露舱中的气体,使间歇低氧箱内氧浓度迅速下降,再以正常氧(21% O₂)气流洗脱低氧气体,而后维持一段时间,周而复始形成低氧/复氧循环。

(3) 间歇低氧箱

由 29 cm × 20 cm × 14 cm(体积 8.12 L 的透明塑料箱改造而成,密封性好;箱壁一侧钻 2 个孔,孔径为 1 cm,分别连接三通管,作为氮气、空气进气孔;对侧钻 9 个孔,作为排气孔;间歇低氧箱底部垫 3 cm 厚木屑(占体积 1.74 L);采用 PT803 氧气检测仪监测氧浓度,规格 12 cm × 6.5 cm × 2.5 cm(占体积 0.195 L);间歇低氧箱子剩余空间:-8.12-1.74-0.195=6.185 L。

1.2.3 实验对象处理

将 14 只 SD 大鼠按数字法随机分为实验组和对照组,实验组 8 只,对照组 6 只,两组大鼠在体重方面无统计学差异。实验组 8 只 SD 大鼠于每天早晨 08:15 ~ 09:00 予一次烟熏暴露(以 5 支/5 支/5 支连续点燃),然后于 09:00 ~ 17:00 予平衡 N₂ 30 s Air 90 s 进行间歇低氧暴露(30 次/h),最后于 17:00 ~ 17:45 再次予烟熏暴露,连续 8 周。对照组 6 只 SD 大鼠给予假烟熏和正常氧暴露。

1.2.4 观察指标

统计实验组大鼠的存活率,观察对比两组存活大鼠的一般情况;存活的大鼠经腹腔注射 10% 水合氯醛(0.3 mL/100 g)麻醉,肝素预混 1 mL 注射器,麻醉后 1 min 内腹主动脉取动脉血,针尖插入皮塞,半小时内行血气分析;放血处死大鼠,取出心脏,沿室间沟边缘分离右心室(RV),用滤纸吸去血液、盐水,分别称取右心室(RV)和左心室加室间隔(LV+S)的重量,计算右心室肥厚指数=RV/(S+LV)%。取右肺下叶肺组织,常规石蜡包埋、切片,行苏木精-伊红(HE)染色作常规病理学检查,每例标本选 2 张切片,在光学显微镜下(×100)观察,每切片随机取上、下、左、右、中 5 个视野(尽量避开支气管及

大、中血管),在每个视野正中心划十字交叉线,计算与交叉线相交的肺泡间隔数(N_s)和每个视野内肺泡数(N_a),同时测出十字线总长(L)和每个视野面积(S)(mm²),按公式平均内衬间隔(MLI)=L/NS,其数值反映平均肺泡直径(μm),按公式平均肺泡数(MAN)=N_a/S,计算平均肺泡数,其数值反映肺泡的密度^[7]。

1.3 统计学方法

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据结果运用统计学软件 SPSS 17.0 进行处理,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,*P* < 0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 熏烟箱、间歇低氧设备构建及间歇低氧箱氧浓度变化评价

图 1 为熏烟箱和间歇低氧设备,间歇低氧箱氧浓度百分比随时间呈现低氧—复氧变化,低氧—复氧状态均持续一定时间,见图 2。

2.2 大鼠的存活率及存活大鼠的一般情况

实验组 SD 大鼠按照试验设计进行处理的初始 2 ~ 3 d 熏烟时较烦躁,易激惹,跳动不停,随后表现为熏烟时喜聚集成堆、少动,随着熏烟时程延长,逐渐出现喘息、流涎、间歇咳嗽,造模 2 周后可闻及喘鸣音,皮毛泛黄、脱落,精神萎靡,食欲下降,体型消瘦;活动能力下降;对照组大鼠实验前后活动正常,活泼好动,食欲良好,体肥,皮毛光亮无脱落,无呼吸气促和紫绀。整个实验过程中实验组分别于第 6、8 周死亡 1 只、1 只,8 只 SD 大鼠最终存活 6 只,存活率为 75%;而对照组无死亡,6 只 SD 大鼠均存活。

2.3 两组存活大鼠在血气分析的对比

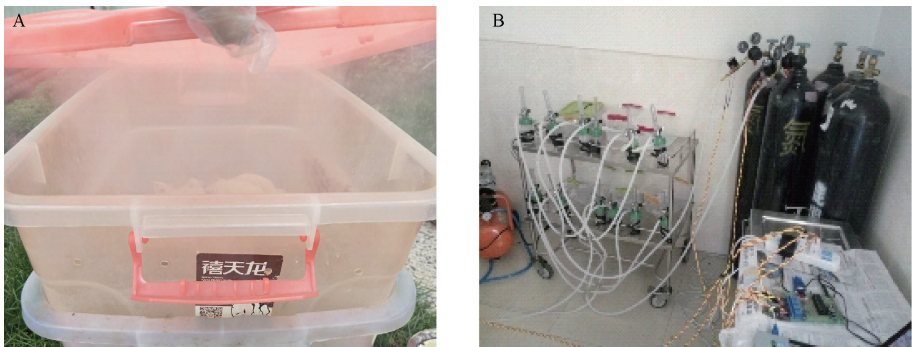
与对照组相比,实验组存活大鼠存在酸中毒、低氧血症、二氧化碳潴留(*P* < 0.05),差异有显著性。(见表 1)

2.4 两组存活大鼠在 RV/(S+LV)%、MAN、MLI 对比

与对照组相比,实验组存活大鼠 RV/(S+LV)% 升高、MAN 减少、MLI 增大(*P* < 0.01),差异有显著性,符合 OS 情况。(见表 2)

2.5 两组存活大鼠肺组织肉眼观对比

对照组存活大鼠肺表面光滑,质地软,弹性好,色泽粉红,边缘锐利;实验组存活大鼠肺表面色泽灰黄,弹性差。(图 3)



注:图 A 为自制熏烟箱,图 B 为间歇低氧系统。

图 1 熏烟箱、间歇低氧系统实物图

Note. Image A is a homemade smoke box. Image B is an intermittent hypoxic system.

Figure 1 Images of the smoke box and intermittent hypoxic system

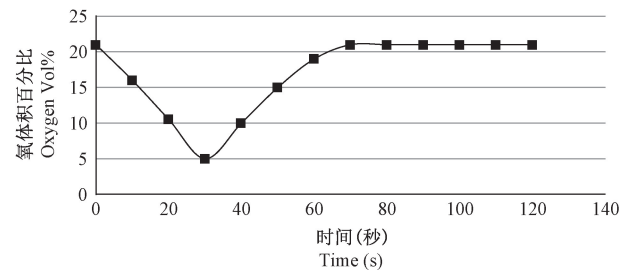


图 2 间歇低氧舱氧浓度-时间变化曲线

Figure 2 Oxygen concentration-time curve of the intermittent hypoxic chamber

2.6 两组存活大鼠肺组织 HE 染色光镜下观察

肺组织病理切片经 HE 染色后发现,对照组存活大鼠肺组织结构基本正常,肺泡大小、分布相对均匀,少量炎细胞浸润,肺泡腔内无渗出;实验组存活大鼠肺气肿明显,肺间质淋巴细胞、中性粒细胞浸润明显,还存在支气管壁大量淋巴细胞增生、细支气管管壁平滑肌增生、管壁平滑肌部分断裂、杯状细胞增生等病理改变。(图 3)

表 1 两组大鼠血气分析对比($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Comparison of the results of blood gas analysis between the two groups of rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别 Groups	酸碱度 pH	二氧化碳分压 PCO ₂ (mmHg)	氧分压 PO ₂ (mmHg)	血氧饱和度 SaO ₂ (%)
正常对照组 NC group	7.36 ± 0.03	33.80 ± 5.82	90.60 ± 2.82	90.25 ± 2.41
实验组 Experimental group	7.20 ± 0.01 **	55.58 ± 2.00 **	69.73 ± 5.78 **	79.15 ± 3.83 **

注:与 NC group, ** $P < 0.01$ 。(下表同)
Note. Compared with the NC group, ** $P < 0.01$.(The same in the following tables).

表 2 两组大鼠右心室肥厚指数、平均肺泡数、平均肺泡直径对比($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Comparison of RV/(S + LV)%, MAN and MLI between the two groups of rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别 Groups	右心室肥厚指数 RV/(S + LV) %	平均肺泡数 MAN (个/mm)	平均肺泡直径 MLI (μm)
对照组 NC group	27.20 ± 1.01	158.87 ± 4.03	51.26 ± 1.67
实验组 Experimental group	42.07 ± 1.49 **	81.03 ± 4.50 **	101.98 ± 5.78 **

3 讨论

目前尚无自发性、天然的 OS 动物模型相关研究报道,OS 模型判定尚无公认的评价标准,理论上可基于 OSAHS 动物模型及 COPD 动物模型的判定标准,同时具备二者的主要病理特征即可判定模型

建立成功。OSAHS 动物模型的建立及评价基于 OSAHS 的三个主要病理特征,即间歇性低氧血症和(或)高碳酸血症、上气道阻塞引起的胸腹式反常呼吸及缺氧时睡眠觉醒引起的睡眠结构的紊乱。诱导模型中,以 Fletcher 首次建立的慢性间歇性低氧 OSAHS 模型研究最为常用,其原理为利用一定装

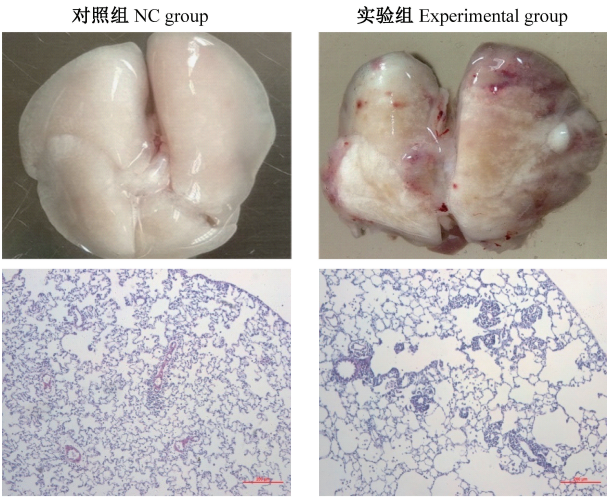


图 3 两组存活大鼠肺组织肉眼观及 HE 染色对比

Figure 3 Visual observation and histological structure (HE staining) of the lung tissues in the two rat groups

置,使实验动物交替吸入低氧与正常氧,实现 SaO_2 周期性下降 SaO_2 最低值一般小于 80% 恢复,并持续一定时间,模拟人 OSAHS 夜间反复发生低氧再氧合的病理生理过程。间歇低氧模型建立成功与否的标准为间歇低氧过程中 SaO_2 或 PaO_2 周期性降低和恢复正常,并持续一定时间后可判定模型成功,但间歇低氧程度、频率、持续时间各个研究报道不一,最低氧浓度多为 5% ~ 10% 间,频率多为 20 ~ 60 次/h,根据研究目的不同,持续时间为几小时、几天到半年不等。临床上,睡眠呼吸暂停严重程度的标准是根据 SaO_2 降低和 AHI 制定的,因此,选择合适的 PaO_2 和间歇低氧频率并持续一定时间,可建立不同严重程度 OSAHS 动物模型。

间歇低氧模型不足之处是其绕过 OSAHS 最重要的病因——上气道阻塞,而直接模拟其反复低氧—复氧的病理生理过程,且无法复制 OSAHS 患者的睡眠片段化、微觉醒、胸廓内压变化等特点。上气道阻塞模型亦有不足之处,如鼠的颈圈可调控上气道阻塞压力、时间,但亦影响到颈部的皮肤、肌肉、神经、血管、颈椎等;聚丙烯酰胺水凝胶注射软腭等部位引发上气道阻塞难以对阻塞程度进行调控。综上所述,目前建模方均不能同时兼顾人类 OSAHS 的 3 个重要特征,因此,建立一个理想的 OSAHS 动物模型还需更多的探索和实践。理论上,间歇低氧箱内气体环境的每一次循环都可达到正常氧—低氧—正常氧的状态,并持续造模一定时间,即可判定大鼠具备间歇低氧的病理生理;若更进一步,于间歇低氧循环过程中监测 SaO_2 ,或行动

脉置管,选取间歇低氧时间节点抽取动脉血行血气分析, $\text{SaO}_2/\text{PaO}_2$ 随时间呈周期性低氧—复氧变化,持续造模一定时间,即可判定大鼠造模成功。据此,笔者认为,若气体均匀,间歇低氧频率适宜,间歇低氧箱内氧浓度-时间变化来判定间歇低氧气体环境达标,并持续造模一定时间后判定间歇低氧动物模型造模成功更简便易行。实质上,不论是间歇低氧箱氧浓度呈现周期性低氧—正常氧变化,或是大鼠 $\text{SaO}_2/\text{PaO}_2$ 呈现周期性低氧—复氧变化,二者的本质反映了间歇低氧动物模型的造模条件,对于造模成功的最终病理生理状态的客观评价指标有待进一步研究及探索。

COPD 病因及发病机制尚未完全明确,吸烟是其发生发展的主要病因。COPD 的病理类型包括慢性支气管炎型和肺气肿型。肺气肿型的主要特征是不伴有显著纤维化的终末细支气管远端肺泡壁结构破坏^[8]。约 20% 吸烟者发展成阻塞性肺疾病的某种类型,其中 85% 死亡肺气肿患者与主被动吸烟有关。通过熏烟暴露建立的 COPD 动物模型高度复制了人类 COPD 肺气肿、下气道重塑、肺高压等病理生理特征。多项动物研究^[9-10] 均表明,熏烟暴露可成功建立肺气肿型 COPD 模型,评估模型成功与否的主要指标为肺功能、肺组织及支气管病理改变。各研究中,熏烟暴露方法大同小异,但具体熏烟的香烟数、熏烟频率、总暴露时间、物种选择、暴露设备及方式(整体暴露和鼻部暴露)等均无统一化标准,因此各研究之间并不能形成很好的对比分析及数据共享。

本实验中,经光镜下肺组织病理形态学结果及半定量图像结果分析证实熏烟暴露构建肺气肿大鼠模型形成,间歇低氧暴露下密闭的间歇低氧箱内气体环境呈低氧—正常氧交替变化,具备成间歇低氧暴露的必要条件,持续 8 周,进而判定间歇低氧模型成功。最终血气分析结果显示 PaO_2 和 SaO_2 均明显较低, PCO_2 较高,与 OS 病理生理相符,从而确定熏烟联合间歇低氧暴露构建肺气肿合并间歇低氧的大鼠 OS 模型成功。本研究还发现,麻醉处死大鼠后取出完整心脏观察,与对照组比较,OS 组大鼠心脏触之质地较硬,进一步解剖发现左右心室壁不同程度增厚,心室腔隙较狭小。与对照组比较,右心室肥厚指数明显较高,结合 OS 临床特征及多项研究^[11-12],考虑 OSAHS 间歇低氧及 COPD 低氧直接或间接引起肺血管收缩、损伤、肺动脉重塑、肺动

脉高压,以及低氧引起心肌细胞损伤、纤维化,增生肥大及心室重塑。

综上所述,我们通过熏烟暴露联合间歇低氧暴露的方法可以成功构建 COPD-OSAHS 重叠综合征大鼠模型。有意义并且更加客观的 OS 模型评价指标有待研究发现。基于本次造模,总结体会如下:

①间歇低氧控制系统要求性能稳定,保证氮气切换为正常氧时及时无误,避免因切换延时或不切换导致大鼠缺氧迅速死亡;②间歇低氧箱气体环境的建立包括四个要素:间歇低氧频率、间歇低氧箱体积、气体流量、最低氧浓度;间歇低氧设备参差不齐,实验开始前需根据实验需求预先设定间歇低氧频率及最低氧浓度,实验中需遵循间歇低氧箱体积与气体流量呈正比的规律摸索出二者具体数值,间歇低氧箱体积不宜过大,有利于气体循环灵敏及均匀变化;间歇低氧箱大小以容纳 3 ~ 5 只大鼠,并预留与大鼠等体积活动空间为宜;间歇低氧箱密闭性要好,气体进出口均需安装气体单向阀,保证外界空气干扰箱内气体环境,间歇低氧箱内部排气孔处应安装隔离网,防止大鼠鼻部通过排气孔吸入空气。③熏烟暴露装置制备较简单,实验中应注意适当通风,避免大鼠吸入过多的 CO 而中毒死亡。④肺气肿合并间歇低氧大鼠模型需叠加熏烟及间歇低氧暴露,且暴露时间长,造模过程中部分大鼠不能耐受而死亡,有一定死亡率,故实验前应设定较多的大鼠只数。

参 考 文 献(References)

- [1] Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease [J]. Clin Chest Med, 1985, 6(4): 651-661.
- [2] Resta O, Foschino Barbaro MP, Bonfitto P, et al. Hypercapnia in obstructive sleep apnoea syndrome [J]. Neth J Med, 2000, 56(6): 215-222.
- [3] Resta O, Foschino Barbaro MP, Brindicci C, et al. Hypercapnia in overlap syndrome: possible determinant factors [J]. Sleep Breath, 2002, 6(1): 11-18.
- [4] Sharma SK, Reddy TS, Mohan A, et al. Sleep disordered breathing in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Indian J Chest Dis Allied Sci, 2002, 44(2): 99-105.
- [5] Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association [J]. Am Rev Respir Dis, 1989, 139(2): 559-568.
- [6] 冯靖,陈宝元,郭美南,等. 间歇低氧气体环境模型的建立 [J]. 天津医科大学学报, 2006, 12(4): 509-515.
Feng J, Chen BY, Guo MN, et al. A novel system for the simulation of various intermittent hypoxia models [J]. J Tianjin Med Univ, 2006, 12(4): 509-515.
- [7] 张程,陈平,蔡珊,等. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体一抗体融合蛋白对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺功能的影响 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(6): 432-436.
Zhang C, Chen P, Cai S, et al. The effects of recombinant human tumor necrosis factor-Fc on pulmonary function in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2007, 30(6): 432-436.
- [8] Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4): 347-365.
- [9] Cendon SP, Battlehner C, Lorenzi Filho G, et al. Pulmonary emphysema induced by passive smoking: an experimental study in rats [J]. Braz J Med Biol Res, 1997, 30(10): 1241-1247.
- [10] Xu L, Cai BQ, Zhu YJ. Pathogenesis of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease and therapeutic effects of glucocorticoids and N-acetylcysteine in rats [J]. Chin Med J (Engl), 2004, 117(11): 1611-1619.
- [11] 田红军,杨敬平,王秀香. 骨髓间充质干细胞移植对大鼠低氧性肺动脉高压的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2014, 30(3): 233-236.
Tian HJ, Yang JP, Wang XX. The effect of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on hypoxic pulmonary hypertension in rats [J]. Chin J Appl Physiol 2014, 30(3): 233-236.
- [12] 蔡月伟,任寿安,赵勇. p38MAPK、CARP 在间歇低氧大鼠心肌重塑中的作用 [J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(7): 513-516.
Cai YW, Ren SA, Zhao Y. The function of p38MAPK and CARP on myocardial remodeling in rats by chronic intermittent hypoxia [J]. Int J Respir, 2015, 35(7): 513-516.

[收稿日期] 2018-08-06