

不同低氧胁迫方式构建 SD 大鼠高原肺水肿模型的比较研究

林 雪, 雷有芳, 蒲小燕

(青海大学医学院基础医学部, 西宁 810016)

[摘要] 目的 研究不同低氧胁迫方式构建高原肺水肿模型的效果。方法 将 60 只 SD 大鼠随机分为 3 组: 对照组 (海拔 400 m), 低压氧舱组 (模拟海拔 6 000 m 低氧胁迫 48 h), 实地低氧组 (海拔 4 200 m 低氧胁迫 28 d); 每组 20 只。通过检测实验大鼠肺组织的干湿比、形态学和病理生理学特征、关键基因水通道蛋白 1 (aquaporin-1, AQP-1) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达, 以及氧化应激水平, 比较不同低氧胁迫方式构建 SD 大鼠高原肺水肿模型的效果。结果 与对照组相比, 低压氧舱组和实地低氧组大鼠的肺动脉压和肺组织含水量均显著升高 (均 $P < 0.01$), 而氧分压及氧饱和度显著下降 (均 $P < 0.01$)。对照组肺组织形态在光镜和电镜下均显示结构正常; 低压氧舱组和实地低氧组肺组织在光镜下均可见肺泡壁且肺泡间隔明显增宽, 大量红细胞和炎性细胞溢出, 且在肺泡间隔出现明显水肿。两实验组大鼠肺组织中 AQP-1 mRNA 和蛋白水平均较对照组明显升高 (均 $P < 0.01$), VEGF mRNA 和蛋白水平均较对照组明显降低 (均 $P < 0.01$), 而且血清中谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平明显降低, 丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平明显升高。结论 低压氧舱模拟海拔 6 000 m 低氧胁迫 48 h, 以及海拔 4 200 m 实地低氧胁迫 28 d, 均可有效构建 SD 大鼠高原肺水肿模型; 其中, 应用低压氧舱构建 SD 大鼠高原肺水肿模型相对更占优势。

[关键词] 高原急性肺水肿; 低氧; 低压氧舱; 实地低氧; 动物模型; SD 大鼠

[中图分类号] Q95-33; R33-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2020)05-0367-07

高原肺水肿 (high altitude pulmonary edema, HAPE) 是指机体快速 (24~72 h 内) 暴露于高原低氧环境后, 急性缺氧导致肺毛细血管内

皮细胞和肺泡上皮细胞受损, 通透性增加, 进而产生以肺间质或肺泡水肿为基本病理特征的急性高原疾病, 临床表现为心慌、胸闷、咳嗽、呼吸困难、咳粉红色泡沫痰、肺部湿啰音和发绀等, 该病危害性大, 严重时危及生命^[1-2]。由于 HAPE 的发病机制复杂, 目前其发病原因仍不清楚^[3-4], 可能与海拔高度、环境温度、运动强度及机体的适应与重塑有关^[5-6], 但至今仍无一种制作 HAPE 模型的标准方法。因此, 本课题组通过不同的低氧胁迫方式构建重现性较高的 HAPE 大鼠模型, 为后期的疾病研究创造基础条件。

[收稿日期] 2020-02-26

[基金项目] 青海省科技计划项目(2019-ZJ-7047); 国家级大学生创新创业训练计划(201910743003); 青海大学医学院中青年科技项目(2019-kyy-5)

[作者简介] 林 雪(1999—), 女, 临床医学专业在读本科生, 主要研究低氧对机体的影响。

E-mail: 1810845344@qq.com

[通信作者] 蒲小燕(1975—), 女, 副教授, 博士在读, 主要从事低氧生理学研究。E-mail: 878794913@qq.com

1 材料与方法

1.1 实验分组及模型构建

SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只, 体质量 200 ± 20 g, 购自西安交通大学医学部实验动物中心 [SCXK (陕) 2019-0001]。所有大鼠随机分为 3 组: (1) 对照组, 饲养于四川大学华西医院科技园区科研基地动物实验楼 (海拔 400 m) [SYXK (川) 2018-119]; (2) 低压氧舱组, 于青海大学医学院高原医学研究中心低压氧舱室, 先模拟海拔 6 000 m 低氧胁迫 48 h 后, 立即降至 3 500 m 进行动物实验; (3) 实地低氧组, 于青海省玛多县人民医院 (海拔 4 200 m) 低氧胁迫 28 d 后, 立即进行动物实验。每组 20 只。实验期间, 3 组动物的饲养环境均达到如下要求: SPF 环境饲养, 温度为 $20 \sim 26$ °C, 相对湿度为 40%~70%, 自由进食饮水 (饮水瓶的瓶口加钢珠)。所有大鼠用 45 mg/kg 戊巴比妥钠进行腹腔麻醉, 取仰卧位固定于实验台, 手术部位备皮消毒, 待大鼠无角膜反射及收缩反应后, 进行下述实验操作。实验中所涉及处理动物的操作均按照国家相关法规要求执行。

1.2 血气及血管组织病理检测

切开大鼠腹部皮肤及肌肉层, 暴露腹腔背侧面, 分离腹主动脉, 用 PresetBM 动脉采血器 (美国 BD 公司产品) 抽取全血 1 mL, 通过 Sysmex 全自动血气分析仪分析腹主动脉血氧分压及氧饱和度; 分离右颈外静脉, 结扎远心端, 用动脉夹夹住近心端, 挑起颈外静脉, 气管插管行机械通气后, 使用 PowerLab 生理记录仪观察压力波形的变化。将导管缓慢插入上腔静脉到右心房, 可见小的压力波形, 继续将导管插入右心室, 记录右心室压力曲线。再将导管在右心室血流的作用下送入肺动脉, 通过压力传感器采集肺动脉压力, 并记录数据。

1.3 肺组织含水量测定

以断颈法迅速处死大鼠后, 取左肺上叶, 用吸水纸吸去组织表面水分, 电子天平称湿重, 记为 W1; 恒温烘干箱 55 °C 烤 72 h 至恒重, 称干重, 记为 W2。根据 Elliot 公式计算肺组织含水量 = $(W1 - W2) / W1 \times 100\%$ 。

1.4 肺组织 HE 染色后显微结构检测

以断颈法处死大鼠后, 取右肺下叶组织, 大小 $5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$, 漂洗后用 4% 多聚甲醛溶液 (编号 BL539A, 日本 TaKaRa 公司产品) 固定。常规石蜡包埋, 制成 5 μm 厚的石蜡切片后, 用 HE 染色试剂盒染色 (编号 G1120, 日本 TaKaRa 公司产品), 光学显微镜 (型号 CX-21, 日本 Olympus 公司产品) 放大 400 倍后观察各组大鼠肺组织的形态结构变化。

1.5 肺组织超微结构检测

取右下肺尖处肺组织, 切成 1 mm³ 小块, 固定于 2.5% 戊二醛溶液即 Gluta 固定液 (编号 P1126, 日本 TaKaRa 公司产品) 中, 按常规制作电镜超薄切片, 用透射电镜 (型号 JEM-1400PLUS, 日本电子株式会社产品) 观察各组大鼠肺组织的超微结构改变。

1.6 肺组织氧化应激相关蛋白检测

取左肺下叶肺组织, 加入一定量的 PBS 手动匀浆, 取匀浆液于低温离心机中 3000 r/min 离心 20 min。取上清液, 严格按照 ELISA 试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司产品) 操作说明, 检测谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量, 用酶标仪检测各孔吸光度, 最后计算出目的蛋白浓度。

1.7 实时荧光定量 PCR 检测关键基因表达

使用 TRIzol (编号 N0.9769, 日本 TaKaRa 公司产品) 提取左肺下叶肺组织总 RNA, 反转录成 cDNA, 然后采用实时荧光定量 PCR 法检测组织中水通道蛋白 1 (aquaporin-1, AQP-1) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达情况。按照 Real-time Quality PCR 试剂盒说明书进行操作, 用实时荧光定量仪 (美国 ThermoFisher 公司产品) 对样品进行检测。引物序列见表 1, 由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成。以 β -actin 作内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算目的基因的相对表达值。各个基因的表达值测量均重复 3 次。

1.8 蛋白质印迹法检测关键蛋白表达

细胞总蛋白提取: 用冷的 PBS 洗肺组织 3

表 1 PCR 引物序列
Table 1 PCR primer sequence

引物名称	正向引物序列	反向引物序列
AQP-1	5'-CTGGCCTTTGGTTTGAGCAT-3'	5'-CCACACACTGGGCGATGAT-3'
VEGF	5'-GGCCTCTGAAACCATGAACT-3'	5'-ATGCTGCAGGAAGCTCATCT-3'
β -Actin	5'-GAGACCTTCAACACCCAGCC-3'	5'-GCGGGGCATCGGAACCGCTCA-3'

注：AQP-1 为水通道蛋白 1，VEGF 为血管内皮生长因子。

次，滤纸吸去水分，置于液氮中研磨至粉末状，加入 RIPA 裂解液，4 °C 12 000 r/min 离心 30 min，上清液即为细胞总蛋白。根据所测定蛋白质的质量浓度 ($\mu\text{g}/\mu\text{L}$)，计算所要上样的体积 (μL)，将样品加入等体积的 2 × SDS 上样缓冲液，100 °C 加热变性，上样后进行 SDS-PAGE (80 V 30 min, 120 V 60 min)。电泳结束后，切下需要的凝胶条带，加入事先预冷的 2 × Transfer Buffer，冰盒内电转膜 (200 mA 90 min)。用含 5% BSA 的封闭液进行封闭，加入 1 : 500 稀释的兔抗人 VEGF 多克隆抗体 (编号 SP0810, 广州深达生物有限公司产品) 和兔抗人 AQP-1 多克隆抗体 (编号 P4788Rb-h, 上海万疆生物有限公司产品)，4 °C 孵育过夜；随后加入 1 : 10 000 稀释的荧光标记的羊抗兔 IgG (编号 BA1054, 武汉博士德生物工程有限公司产品)，室温避光孵育 1 h，用 Licor Odyssey 红外成像系统扫描实验结果，最后运用 Quantity One 软件分析目的条带与 β -actin 蛋白条带的灰度值之比。

1.9 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据处理。

数据的正态性和方差同质性采用 Kolmogoroe-Smirnov 和 Levene 检验，符合正态分布并具有同质性的数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。3 组比较采用单因素方差分析，组内两两比较采用 LSD-*t* 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠肺动脉压及血氧值分析

与对照组相比，低压氧舱组和实地低氧组大鼠的肺动脉压显著升高 (均 $P < 0.01$)，而氧分压及氧饱和度均显著下降 (均 $P < 0.01$)；此外，肺动脉压、氧分压及氧饱和度在低压氧舱组和实地低氧组之间比较，均显示无明显差异 ($P > 0.05$)，见图 1。

2.2 肺组织含水量分析

与对照组相比，低压氧舱组和实地低氧组大鼠的肺组织含水量均明显升高 (每组 6 只，肺组织含水量分别为 0.720 ± 0.007 、 0.799 ± 0.004 和 0.792 ± 0.009)，差异具有统计学意义 (均 $P < 0.01$)；此外，肺组织含水量在低压氧舱

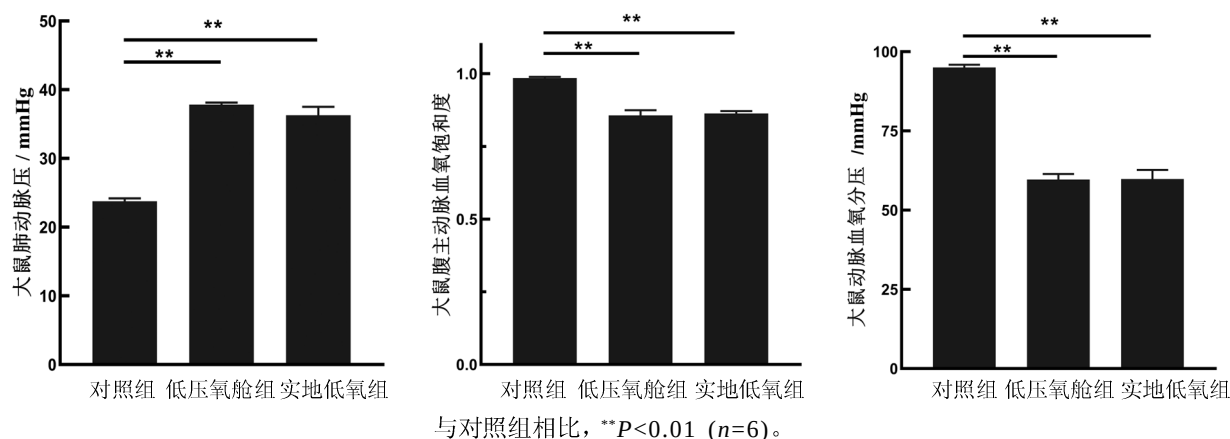


图 1 各组大鼠的肺动脉压、腹主动脉血氧饱和度及动脉血氧分压

Figure 1 Pulmonary arterial pressure, abdominal aortic oxygen saturation and arterial partial pressure of oxygen of rats in each group

组和实地低氧组之间比较, 均显示无明显差异 ($P > 0.05$)。

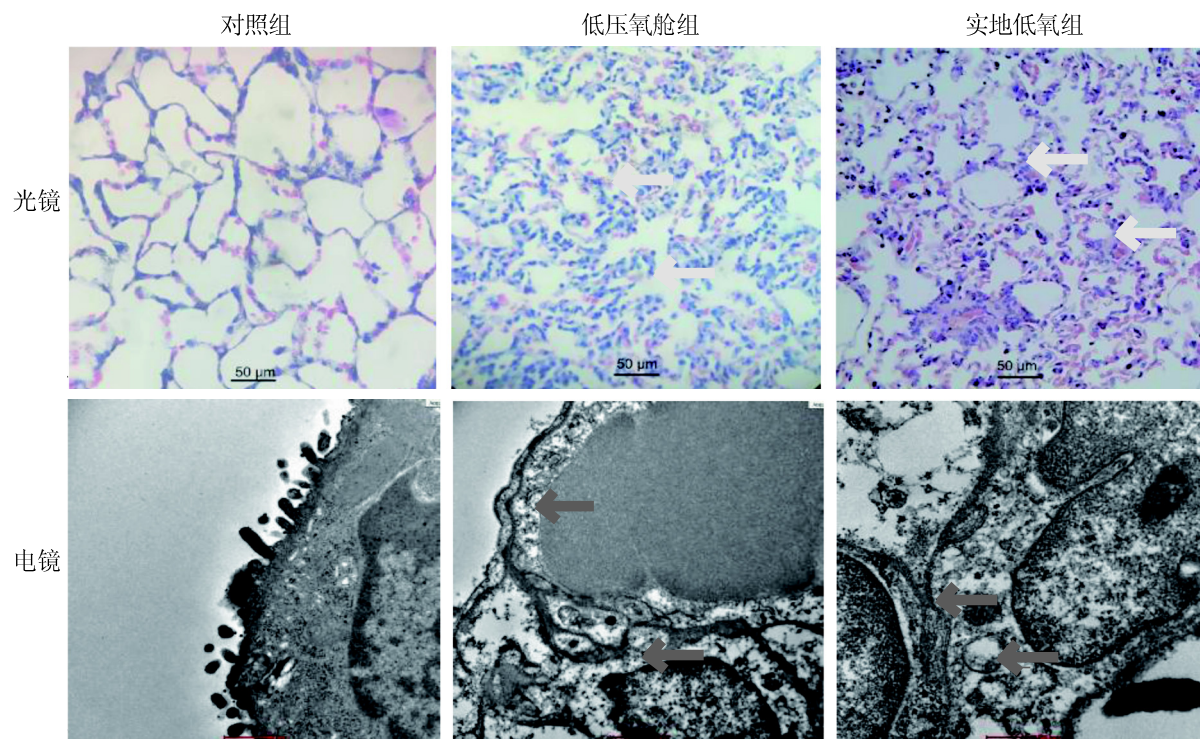
2.3 肺组织形态学变化

HE 染色后, 对照组大鼠的肺组织形态在光镜和电镜下均显示结构正常: 光镜下, 肺泡腔结构清晰, 肺泡间隔无大量红细胞, 并未出现水肿现象; 电镜下, 肺泡结构完整, 未出现间质水肿。低压氧舱组和实地低氧组大鼠的肺组织水肿十分严重: 光镜下, 两组肺组织均可见肺泡间隔明显增宽, 大量红细胞和炎性细胞溢

出; 电镜下, 两组大鼠均出现肺泡间隔明显水肿, 见图 2。

2.4 肺氧化应激水平分析

ELISA 检测结果显示, 与正常对照组相比, 低压氧舱组及实地低氧组大鼠肺组织中 SOD 活力和 GSH-Px 含量均明显降低, MDA 浓度明显升高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。此外, SOD、MDA 和 GSH-Px 在低压氧舱组和实地低氧组之间比较, 均显示无明显差异 ($P > 0.05$), 见表 2。



注: HE 染色后光镜下, 低压氧舱组和实地低氧组大鼠的肺泡腔出现大量渗出物, 肺泡壁毛细血管明显充血, 如黄色箭头所示; 电镜下, 低压氧舱组和实地低氧组大鼠肺泡腔明显扩大, II 型肺泡细胞结构不规整, 可见少量红细胞, 如红色箭头所示。图中比例尺大小为 50 μm 。

图 2 各组大鼠肺组织的光镜和电镜观察结果

Figure 2 Light and electron microscopic results of rat lung tissues in each group

表 2 各组大鼠肺组织氧化应激水平

Table 2 Oxidative stress levels in lung tissues of rats in each group

组 别	组数 n	SOD $z/(\text{U} \cdot \text{mL}^{-1})$	GSH-Px $\rho/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	($\bar{x} \pm s$)
				MDA $c/(\text{nmol} \cdot \text{mL}^{-1})$
对照组	6	2.62 ± 0.11	4.29 ± 0.03	0.91 ± 0.02
低压氧舱组	6	$2.20 \pm 0.18^{**}$	$3.54 \pm 0.04^{**}$	$1.05 \pm 0.03^{**}$
实地低氧组	6	$2.25 \pm 0.33^{**}$	$3.47 \pm 0.03^{**}$	$1.00 \pm 0.01^{**}$

注: 与对照组相比, $^{**}P < 0.01$ 。

2.5 肺组织中 VEGF 及 AQP-1 表达

实时荧光定量 PCR (图 3A) 和蛋白质印迹法 (图 3B) 检测结果显示, 低压氧舱组和实地低氧组大鼠肺组织中 AQP-1 mRNA 和蛋白

表达水平均较对照组明显升高, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$), 而 VEGF mRNA 和蛋白表达水平均较对照组明显降低, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。

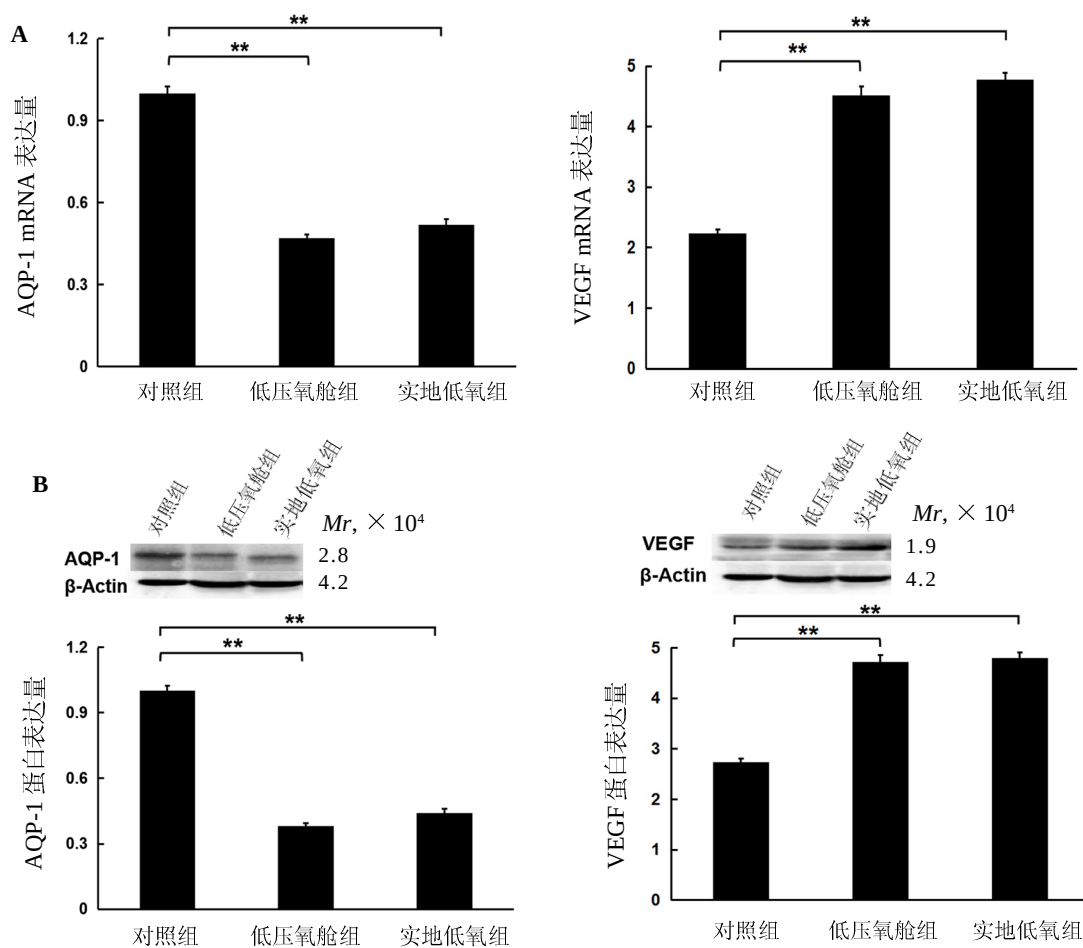


图 3 各组大鼠肺组织中 VEGF 和 AQP-1 mRNA (A) 及蛋白 (B) 的表达量分析

Figure 3 The expressions of vascular endothelial growth factor (VEGF) and aquaporin-1 (AQP-1) at the levels of mRNA (A) and protein (B)

3 讨论

HAPE 作为一种非心源性肺水肿, 是由于机体快速进入高海拔地区后对低压低氧环境不适应而产生的一种高原地区特发性疾病^[7]。国内外多采用模拟高原低氧环境复制 HAPE 大鼠模型, 通过观察大鼠行为活动、疾病的发生过程及相应病理变化, 以确定高原舱模拟的 HAPE 大鼠模型成功建立。由于高原舱模拟的 HAPE 大鼠模型的成功建立需要达到相应的评判标准, 并受到海拔高

度、减压速度及持续时间、舱内环境和机体情况等多种因素影响, 所以理想的动物模型建立除了能够复制疾病的发生、发展过程及相应病理变化外, 还应该满足操作简便、因地制宜、人力及物力消耗少等条件^[8]。本实验在既往 HAPE 动物模型复制 (低压氧舱环境模拟海拔 6 000 m) 的研究基础上, 还在实地低氧环境 (青海省玛多县海拔 4 200 m) 下构建了 HAPE 动物模型, 然后比较两组 HAPE 大鼠模型肺组织的干湿比、显微结构、超微结构、部分血氧值、肺动脉

压力、关键基因(AQP-1及VEGF)表达及氧化应激对应指标的差异,证明了两种造模方法均能成功构建HAPE模型。

本实验通过肺组织的HE染色发现,相较于正常对照组,低压氧舱组和实地低氧组大鼠均表现出严重的肺组织水肿现象,两组肺组织肺泡间隔明显增宽,大量红细胞和炎性细胞溢出,且出现肺泡间隔的明显水肿,这一结果说明在低氧刺激下,肺毛细血管通透性增加,大量液体通过靠近阻力血管的动脉壁漏出、转移并滞留,引起肺间质和肺泡水肿,推测两组SD大鼠HAPE模型构建成功。此外,在本实验中,低压氧舱组和实地低氧组均表现为显著的肺动脉高压,而腹主动脉血氧分压及氧饱和度均明显下降,这是由于大鼠进入急性低氧环境后,对环境的习服适应机制尚未建立,从而产生一系列应激反应,持续的应激反应使肺血管直接或间接收缩、阻力增大,导致肺动脉压力升高,从而引起血氧分压及氧饱和度下降^[9]。

国内外大量研究表明,肺脏干湿重比的测定是评估肺水肿动物模型效果的最佳方法^[10]。本实验采用该方法评价低氧胁迫方式构建的大鼠HAPE模型,结果显示,两组模型中(W1-W2)/W1比值升高,符合肺水肿后肺组织的病变特征。有研究表明,VEGF与其特异性受体结合后能够提高血管通透性,且AQP-1与水和蛋白的漏出密切相关^[11]。因此,本实验通过实时荧光定量PCR和蛋白质印迹法检测了肺组织中VEGF及AQP-1的表达,发现低压氧舱组和实地低氧组肺组织内VEGF表达水平均异常升高,超出机体的代偿能力,而两个模型组大鼠肺组织中AQP-1表达水平均显著下降。结合以往文献推测,VEGF使肺毛细血管通透性增加,导致大量血浆蛋白漏出血管外^[12];而AQP-1使肺泡主动转运液体功能及细胞膜水通透功能异常,出现了水抑制^[13],进而出现了肺水肿现象。现在的研究认为,SOD是机体内主要的抗氧化酶^[14];而MDA作为脂质过氧化反应的最终产物,是机体内反映氧化损伤程度最经典、最有效的指标之一^[15]。此外,GSH是一种能够直接清除ROS、保护细胞免受自由基损害的内源性抗氧化剂。本实验结果显示,低压氧

舱组和实地低氧组大鼠肺组织中SOD和GSH-Px含量均显著低于对照组,说明低氧胁迫后大鼠抗氧化能力下降,机体受到氧化应激损伤;此外这两组大鼠肺组织中MDA浓度明显高于对照组,说明HAPE启动了脂质过氧化反应,提高了脂质过氧化物含量,从而加重了肺损伤。

综上所述,本研究对比了两种造模方法,发现不同低氧胁迫方式均能构建SD大鼠HAPE模型,且可安全、便捷地观察其病理变化过程。另外,本实验初次在实地低氧环境中建立适合高海拔地区的、简单有效且可复制的大鼠HAPE实验模型,为在高原地区进一步研究HAPE发病机制并预防和诊治该疾病提供了动物实验基础,具有重要意义。

参考文献:

- [1] Basnyat B, Subedi D, Sleggs J, et al. Disoriented and ataxic pilgrims: An epidemiological study of acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema at a sacred lake at 4 300 m in the Nepal Himalayas[J]. *Wild Environ Med*, 2000, 11(2):89-93.
- [2] 廉国锋,李钢,罗勇军.高原肺水肿和心源性肺水肿鉴别诊断及治疗研究进展[J]. *人民军医*, 2017, 60(10):1045-1048.
- [3] Paul S, Gangwar A, Arya A, et al. High altitude pulmonary edema: An update on omics data and redefining susceptibility[J]. *J Proteomics Bioinform*, 2015, 8(6):116-125.
- [4] Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(2):107-114.
- [5] Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness[J]. *Lancet*, 2003, 361(9373):1967-1974.
- [6] Maggiorini M. High altitude-induced pulmonary oedema[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 72(1):41-50.
- [7] Omura A, Roy R, Jennings T. Inhaled nitric oxide improves survival in the rat model of high-altitude pulmonary edema[J]. *Wilderness Environ Med*, 2000, 11(4):251-256.
- [8] 陶义存,是文辉,许永华,等.模拟高原环境下高原肺水肿大鼠模型的建立[J]. *中国实验动物学报*, 2014, 22(1):76-78.
- [9] Zhou QQ, Luo YJ, Li H, et al. Epidemiological study of mountain sickness complicated with multiple organ dysfunction syndrome on the Qinghai-Tibetan Plateau: Report of 103 cases[J]. *Sci Res Essays*, 2010, 5(17):2506-

- 2516.
- [10] Sciuto AM, Moran TS, Narula A, et al. Disruption of gas exchange in mice after exposure to the chemical threat agent phosgene[J]. *Mil Med*, 2001, 166(9):809-814.
- [11] 杜宁, 谢印芝. 血管内皮生长因子和水通道蛋白与高原肺水肿的关系[J]. *解放军预防医学杂志*, 2004, 22(6):474-477.
- [12] Ran YH, Zhang DX, Xiao ZH, et al. Changes of VEGF, TNF- α , IL-6 and NO in serum of patients with HAPE [J]. *Chinese J Physiol*, 2011, 27(2):201-203.
- [13] 王雪倩, 高芬. AQP-1 在高原低氧肺损伤大鼠肺组织中的表达变化[J]. *中国高原医学与生物学杂志*, 2013, 34(1):46-48.
- [14] Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(12):1600-1619.
- [15] 刘宁, 赵筱芳, 刘莉, 等. 脐血丙二醛含量与胎儿晚期缺氧的关系[J]. *新医学*, 2005, 36(7):397-398.

Establishment of High Altitude Pulmonary Edema Model in SD Rats by Different Hypoxia Stress Methods

LIN Xue, LEI Youfang, PU Xiaoyan

(Department of Basic Medicine, Medical College of Qinghai University, Xining 810016, China)

Correspondence to: PU Xiaoyan, 878794913@qq.com

[Abstract] **Objective** To study the effects of different hypoxia stress on the construction of high altitude pulmonary edema (HAPE) model. **Methods** Total of 60 SD rats were randomly divided into 3 groups: the control group (at an altitude of 400 m), the hypobaric oxygen chamber group (simulating altitude of 6 000 m, and hypoxia stress for 48 h), and the field hypoxia group (at an altitude of 4 200 m, 28 days of hypoxia stress), 20 animals in each group. By detecting lung tissue dry-wet ratio, morphological and pathophysiological characteristics, expressions of key genes including aquaporin-1 (AQP-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF), and oxidative stress level, the effect of different hypoxia stress on the establishment of HAPE model in SD rats was compared. **Results** Compared with the control group, the results of hypobaric oxygen chamber group and the field hypoxia group were as follows: the pulmonary artery pressure of the rats in the two groups increased significantly ($P<0.01$), while the oxygen partial pressure and oxygen saturation decreased significantly (both $P<0.01$); the lung tissue moisture content in both groups increased significantly ($P<0.01$). The lung tissue morphology of the control group was normal under a light microscope and an electron microscope, while the alveolar wall and alveolar septum of the two experimental groups were significantly widened under a light microscope, with a large number of red blood cells and inflammatory cells overflowing, and the obvious edema of alveolar septum was observed under a light microscope. The mRNA and protein levels of AQP-1 in the lung tissues of the two experimental groups were significantly higher than those of the control group, while the mRNA and protein levels of VEGF were significantly lower than those of the control group (all $P<0.01$). There were low GSH-Px and SOD levels and high MDA level in the serum of the two experimental groups. **Conclusion** Both the hypobaric oxygen chamber simulating the hypoxia stress at an altitude of 6 000 m for 48 h and the field hypoxia stress at an altitude of 4 200 m for 28 d effectively can construct the HAPE model of SD rats, and the hypobaric oxygen chamber for constructing the SD rat model of HAPE was more dominant.

[Key words] Acute pulmonary edema at high altitude; Hypoxia; Hypobaric oxygen chamber; Field hypoxia; Animal model; SD rats