

杨欣悦, 李佳佳, 董翔, 等. 高原寒冷环境大鼠急性肺水肿模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 87-93.
Yang XY, Li JJ, Dong X, et al. Establishment of a rat model of acute pulmonary edema in cold environment at high altitude [J].
Chin J Comp Med, 2022, 32(7): 87-93.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.07.012

高原寒冷环境大鼠急性肺水肿模型的建立

杨欣悦^{1,2}, 李佳佳³, 董翔³, 是文辉³, 李建瑛³, 魏雪梅^{4*}, 刘江伟^{2,3*}

(1.石河子大学医学院,新疆 石河子 832000;2.新疆军区总医院肛肠诊疗中心,乌鲁木齐 830000;3.新疆军区总医院新疆特殊环境医学重点实验室,乌鲁木齐 830000;4.新疆维吾尔自治区人民医院呼吸危重症医学中心,乌鲁木齐 830000)

【摘要】 目的 建立高原低压缺氧、寒冷环境大鼠急性肺水肿模型,同时探讨寒冷因素对高原急性肺水肿形成的影响。方法 雄性健康SD大鼠100只,随机分为2组($n=50$):高原常温组(HN组)和高原寒冷组(HC组)。每组再按5个时间点分成5个亚组($n=10$):0、24、48、72、120 h。将这两组大鼠放置人工实验舱内模拟海拔7000 m的低压缺氧环境,并设置常温和寒冷两种环境温度,在相应时间点麻醉大鼠,取肺泡灌洗液(BALF)以及肺组织。检测BALF蛋白质浓度及肺组织W/D值;将肺组织制片,HE染色,观察病理变化。结果 HN组及HC组大鼠肺组织W/D值随暴露时间呈升高趋势,HN组的大鼠肺组织W/D值在72 h时达到最高,HC组的大鼠肺组织W/D值在48 h时达到最高,在48、72和120 h,HC组的肺组织W/D值均高于HN组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。BALF蛋白质浓度和肺组织病理的变化趋势与肺组织W/D值的变化相同,HN组的BALF蛋白质浓度和肺损伤评分均在72 h时达到最高,其值依次为(0.2802±0.0243)、(1.7778±0.4410) mg/mL,HC组的BALF蛋白质浓度和肺损伤评分在48 h时达到最高,其值分别为(0.3352±0.0204)、(2.8889±1.0541) mg/mL,在48、72和120 h,HC组的BALF蛋白质浓度和肺损伤评分均高于HN组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。结论 在人工实验舱模拟海拔7000 m高原低压缺氧环境中,在寒冷条件(白天温度15℃,夜间温度5℃)下暴露48 h可成功构建SD大鼠急性高原肺水肿模型,而常温环境需要72 h才可成模,研究提示寒冷因素能促进急性高原肺水肿的发生发展。

【关键词】 高原;低压缺氧;寒冷;急性肺水肿;动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 07-0087-07

Establishment of a rat model of acute pulmonary edema in cold environment at high altitude

YANG Xinyue^{1,2}, LI Jiajia³, DONG Xiang³, SHI Wenhui³, LI Jianying³, WEI Xuemei^{4*}, LIU Jiangwei^{2,3*}

(1. Medical College of Shihezi University, Shihezi 832000, China. 2. Anorectal Diagnosis and Treatment Center, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi 830000. 3. Key Laboratory of Special Environmental Medicine, Xinjiang Military Region General Hospital, Urumqi 830000. 4. Respiratory and Critical Care Medical Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000)

【Abstract】 Objective To establish a rat model of acute pulmonary edema under high-altitude hypobaric hypoxia and a cold environment, and to explore the effect of cold factors on the formation of acute high-altitude pulmonary edema.

Methods One-hundred healthy male SD rats were randomly divided into two groups ($n=50$): HN and HC groups. Each

【基金项目】新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题(2019D04022)。

【作者简介】杨欣悦(1994—),女,硕士研究生,研究方向:普外基础与临床。E-mail:1577202501@qq.com

【通信作者】刘江伟(1970—),男,博士后,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:特殊环境战创伤研究。E-mail:ljjw273273@163.com

魏雪梅(1972—),女,硕士,主任医师,研究方向:肺肿瘤的临床与基础研究。E-mail:weixuemei@163.com

* 共同通信作者

group was divided into five subgroups ($n=10$) with five time points: 0, 24, 48, 72 and 120 h. The two groups of rats were placed in an artificial experimental cabin to simulate hypobaric hypoxia at an altitude of 7000 m, different ambient temperatures were set, the rats were anesthetized at the corresponding time points, and alveolar lavage fluid and lung tissue were collected. The BALF protein concentration and W/D ratio of lung tissue were measured. The lung tissue was sectioned and stained with HE to observe pathological changes. **Results** The W/D ratio of lung tissue was increased in HN and HC groups. The W/D ratio of lung tissue in the HN group reached the highest at 72 h, and that in the HC group reached the highest at 48 h. At 48, 72 and 120 h, the W/D ratio of lung tissue in the high-altitude cold group was significantly higher than that in the HN group ($P<0.05$). The trend in the changes of the BALF protein concentration and lung pathology was the same as that of the lung W/D ratio. The BALF protein concentration and lung injury score in the HN group reached the highest at 72 h, which were (0.2802 ± 0.0243) and (1.7778 ± 0.4410) mg/mL respectively, and the BALF protein concentration and lung injury score in HC group reached the highest at 48 h, and their values were (0.3352 ± 0.0204) and (2.8889 ± 1.0541) mg/mL respectively. At 48, 72 and 120 h, the BALF protein concentration and lung injury score in the HC were higher than those in the HN group ($P<0.05$). **Conclusions** In the simulated hypobaric hypoxia environment at high altitude of 7000 m, the SD rat model of acute high-altitude pulmonary edema was successfully established after exposure to cold conditions (daytime temperature: 15°C ; nighttime temperature: 5°C) for 48 h, but it required 72 h at normal temperature. This study suggests that cold factors promote the occurrence and development of acute high-altitude pulmonary edema.

【Keywords】 high altitude; hypobaric hypoxia; cold; acute lung edema; animal model

高原急性肺水肿是急性高原疾病的肺部表现^[1]。高原肺水肿起病急、进展快、死亡率高,是一种潜在的威胁生命的疾病^[2]。当快速上升到海拔 2500 m 以上的人不适应高原环境时,就会发生高原肺水肿^[3]。临床上明显的高原肺水肿以严重发绀、呼吸困难和咳嗽为特征^[4]。目前对于急性高原肺水肿,我们仍然缺乏满意的预防和治疗手段。高原寒冷环境具有气压低、缺氧、寒冷、紫外线辐射强、植被稀疏、人口稀少等一系列特点。目前,世界高原面积约为四千八百万平方千米,约占世界总面积的 10%,中国是世界上高原面积最大的国家,海拔最高,人口最多^[5]。暴露在高原寒冷环境中的人,如工人、士兵、旅行者和高原常驻人群,都有发生高原肺水肿的可能^[6]。

因此,开展急性高原肺水肿有效防治药物的研究非常必要。而这些研究的基础就是建立重复性好、评价体系健全的急性高原肺水肿动物模型。目前高原肺水肿的发病机制还未十分明确^[7],可能与海拔高度^[8]、运动强度^[9]及机体的适应与重塑有关,但至今仍无一种制作高原肺水肿模型的标准方法。更重要的是,高原低压缺氧常伴随寒冷环境,即使在夏天,高原地区白天温度常常在 15°C 以下,但目前出现的高原肺水肿模型大部分在常温环境中建立,未考虑寒冷环境对肺水肿形成的影响,目前尚未见高原寒冷环境的肺水肿模型的文献报道,因此建立一个符合高原实际环境的肺水肿模型是

一个亟待解决的问题。在本研究中,我们使用模拟气候舱来建立高原寒冷环境大鼠肺水肿模型,并评估肺湿/干重比、肺泡灌洗液中的总蛋白质含量、肺泡组织的病理学的变化。

1 材料和方法

1.1 实验动物

实验采用 SPF 级雄性 SD 大鼠 80 只(6~8 周龄、体重 220~260 g),购自新疆医科大学实验动物中心[SCXK(新)2018-0002]。实验大鼠饲养在新疆军区总医院实验动物科 SPF 级动物实验室中[SYXK(军)2017-0050],环境条件:12 h/12 h 光暗循环,温度(21 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 、湿度(45 ± 5)%,充足供应水与饲料。所有实验方案获新疆军区总医院动物伦理委员会批准(DWLL20190320),遵从 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

西北特殊环境人工实验舱(新疆军区总医院研制);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);戊巴比妥钠(Sigma-Aldrich (Shanghai) Trading Co. Ltd.)。电子秤(上海仪器厂);光学显微镜 CKX41(日本 Olympus);TS-12U 生物组织脱水机(中国亚鹏);LEICA RM213 型组织切片机(德国);BI-2000 医学图像分析系统(成都泰盟科技公司);YB-6D 型生物组织石蜡包埋机(湖北孝感亚光电子技术公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 高原寒冷环境肺水肿模型建立

将 100 只健康标准大鼠随机分为 2 组(每组 50 只):高原常温组(HN 组)和高原寒冷组(HC 组)。每组按不同时间点分为 5 个亚组:0 h 组、24 h 组、48 h 组、72 h 组、120 h 组。0 h 组置于常温环境中[温度(21±1)℃,相对湿度(45±5)%],其余组放置在西北特殊环境人工实验舱(新疆军区总医院研制)的高原环境中。HN 组实验舱条件设置 12 h/12 h 的光暗循环,温度(21±1)℃、相对湿度(45±5)%。HC 组实验舱条件设置:12 h/12 h 光暗循环,白天 12 h 15℃,夜间 12 h 5℃,湿度(45±5)%。

实验过程中,打开舱门,将高原 24、48、72、120 h 组的动物暴露在高原低压低氧舱内。设置高原环境参数,海拔设置为 7000 m,高度以 10 m/s 的速度上升,设备达到预定高度后,保持湿度(45±5)%,实验舱压力 47.3 KPa,氧含量约 9.9%^[10]。

1.3.2 样本解剖与采集

当到达相应时间后,高度降低至海平面,打开舱门,在舱内快速麻醉动物,每组大鼠腹腔注射 3% 戊巴比妥钠(50 mg/kg)。沿胸部正中逐层剪开胸壁,充分暴露胸腔后,先结扎右侧主支气管,将导管插入左主支气管,经气管插管向左肺缓慢注入 0.9% 生理盐水 4 mL,缓慢回抽;反复冲洗 2~3 次。收集肺泡灌洗液 3 mL,用于肺泡灌洗液蛋白质浓度测定。分离右肺,取右肺上叶测量湿/干重比值。右肺中叶用 4% 多聚甲醛固定,用于病理 HE 染色。

1.3.3 肺泡灌洗液蛋白质浓度测定

取肺泡灌洗液,以 3000 r/min 离心 15 min,收集上清液,使用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒,采用 Bicinchoninic acid 法(BCA 法)检测肺泡灌洗液中总蛋白浓度。

1.3.4 肺组织湿/干重比测定

肺组织湿/干重比可评估肺含水量。处死大鼠并彻底放血,取右肺上叶,用滤纸轻轻吸去肺组织表面的血污。然后将其放在锡箔纸上,用电子天平测量湿重,精确度为 0.1 mg。然后将肺组织与锡箔纸一起放入电烤箱,80℃ 加热 72 h,达到恒定重量(重复 2 次称量干重误差<0.002 g 为恒定重量),随后记录其重量为干重。按 Elliot 公式计算含水量:组织含水量(%)=(湿重-干重)/湿重×100%。

1.3.5 肺组织 HE 染色

右肺中叶在 4% 多聚甲醛中固定 1 周后,不同

浓度乙醇梯度脱水,包埋,切片,用 HE 染色试剂盒染色。染色后在光学显微镜下观察肺部病理变化,肺损伤程度通过用肺损伤评分的方法评估。光学显微镜下肺组织损伤程度基于以下指标:(1)肺泡和间质有无水肿;(2)中性粒细胞浸润程度;(3)出血程度。肺的损伤严重程度分为以下几类:无损伤得分为 0;25% 的肺野损伤得分为 1;50% 的肺野损伤得分为 2;75% 的肺野损伤得分为 3;全肺野改变得分为 4^[11]。

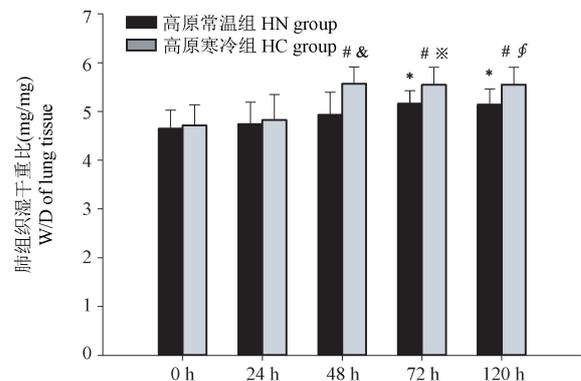
1.4 统计学方法

统计学方法:采用 SPSS 23.0 进行统计学分析。所有数据均以平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间比较采用单因素方差分析。组内比较采用独立样本 *t* 检验。*P*<0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺组织湿/干重比分析

如图 1 所示,48、72 和 120 h 的 HC 组肺湿/干重比均高于 0 h 的 HC 组(*P*<0.05),72 和 120 h 的 HN 组肺湿/干重比均高于 0 h 的 HN 组(*P*<0.05);48、72 和 120 h 的 HC 组的肺湿/干重比均高于 HN 组(*P*<0.05)。高原寒冷环境下暴露 48 h 时 HC 组肺湿/干重比达到最高值(5.4218 ± 0.3983),与 72 和 120 h 的 HC 组比较无显著性差异(*P*>0.05)。



注:与高原常温组 0 h 相比,**P*<0.05;与高原寒冷组 0 h 相比,#*P*<0.05;与高原常温组 48 h 相比,&*P*<0.05;与高原常温组 72 h 相比,***P*<0.05;与高原常温组 120 h 相比,†*P*<0.05。

图 1 各组大鼠肺组织 W/D 比的比较($\bar{x}\pm s$)

Note. Compared with the HN group for 0 h,**P*<0.05. Compared with the HC group for 0 h,#*P*<0.05. Compared with the HN group for 48 h,&*P*<0.05. Compared with the HN group for 72 h,***P*<0.05. Compared with the HN group for 120 h,†*P*<0.05.

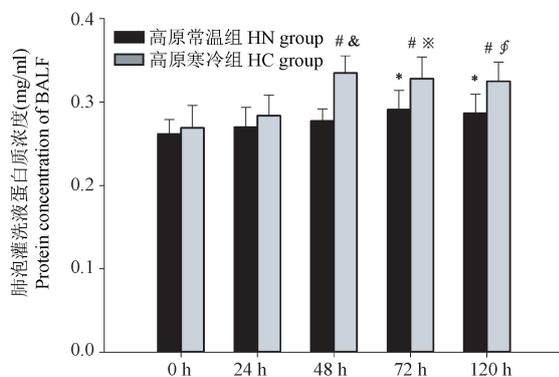
Figure 1 Change of the lung water content in lung tissues in the rats of different groups

2.2 肺泡灌洗液蛋白质含量分析

如图 2 所示,48、72 和 120 h 的 HC 组灌洗液蛋白含量均高于 0 h 的 HC 组($P < 0.05$),72 和 120 h 的 HN 组灌洗液蛋白含量均高于 0 h 的 HN 组($P < 0.05$);48、72 和 120 h 的 HC 组的灌洗液蛋白含量均高于 HN 组($P < 0.05$)。高原寒冷环境下暴露 48 h 时 HC 组灌洗液蛋白含量达到最高值(5.4218 ± 0.3983),与 72 和 120 h 的 HC 组比较无显著性差异($P > 0.05$)。

2.3 肺组织病理学改变

大鼠肺组织 HE 染色显示,正常对照组肺泡结构完整,肺间隔无增厚,肺泡腔或肺间质未见明显水肿,肺泡和肺间质未见白细胞及红细胞渗出(图 3A)。与正常对照组相比,HN 组及 HC 组表现出不



注:与高原常温组 0 h 相比, * $P < 0.05$;与高原寒冷组 0 h 相比, # $P < 0.05$;与高原常温组 48 h 相比, & $P < 0.05$;与高原常温组 72 h 相比, * $P < 0.05$;与高原常温组 120 h 相比, † $P < 0.05$ 。

图 2 各组大鼠 BALF 蛋白质含量比较($\bar{x} \pm s$)

Note. Compared with the HN group for 0 h, * $P < 0.05$. Compared with the HC group for 0 h, # $P < 0.05$. Compared with the HN group for 48 h, & $P < 0.05$. Compared with the HN group for 72 h, * $P < 0.05$. Compared with the HN group for 120 h, † $P < 0.05$.

Figure 2 Comparison of bronchoalveolar lavage fluid protein content in the rats of different groups

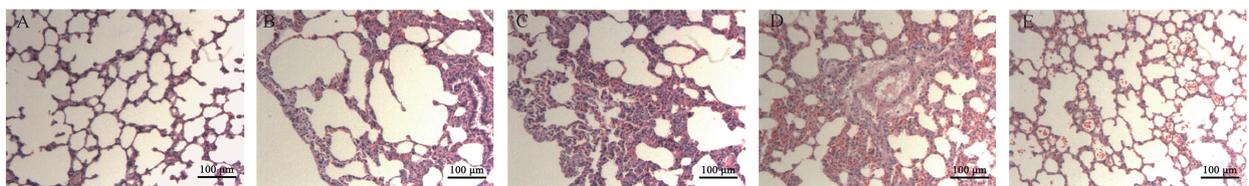
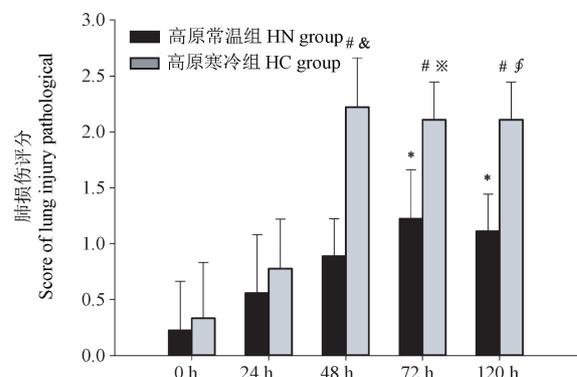


图 3 肺病理组织学变化

Figure 3 Lung histopathological changes

同程度的肺组织结构损伤,表现为肺泡结构完整性受损,肺泡腔相互融合扩张,形成巨大气肿状肺泡(图 3B),局部肺组织实变、部分肺泡塌陷(图 3C),部分静脉血管水肿,肺间质中有水肿液渗出(图 3D),部分肺泡管、肺泡囊及肺泡中有红细胞浸润(图 3E)。

如图 4 所示,48、72 和 120 h 的 HC 组病理组织学评分均高于 0 h 的 HC 组($P < 0.05$),72 和 120 h 的 HN 组病理组织学评分均高于 0 h 的 HN 组($P < 0.05$);48、72 和 120 h 的 HC 组的病理组织学评分均高于 HN 组($P < 0.05$)。高原寒冷环境下暴露 48 h 时 HC 组病理组织学评分达到最高值(5.4218 ± 0.3983),与 72 和 120 h 的 HC 组比较无显著性差异($P > 0.05$)。



注:与高原常温组 0 h 相比, * $P < 0.05$;与高原寒冷组 0 h 相比, # $P < 0.05$;与高原常温组 48 h 相比, & $P < 0.05$;与高原常温组 72 h 相比, * $P < 0.05$;与高原常温组 120 h 相比, † $P < 0.05$ 。

图 4 各组大鼠肺损伤评分的比较($\bar{x} \pm s$)

Note. Compared with the HN group for 0 h, * $P < 0.05$. Compared with the HC group for 0 h, # $P < 0.05$. Compared with the HN group for 48 h, & $P < 0.05$. Compared with the HN group for 72 h, * $P < 0.05$. Compared with the HN group for 120 h, † $P < 0.05$.

Figure 4 Comparison of score of lung injury in the rats of different groups

3 讨论

长期以来,由于低压缺氧、寒冷、复杂地形等极端环境因素,生活在高海拔地区一直是对人类的挑战^[12]。高海拔地区降低的氧分压创造了一个独特的环境条件称为高原低压缺氧环境^[13]。在快速攀登海拔 3000 m 以上地区的人群中,由急性高原病发展而来的急性高原肺水肿仍是一个未解决的问题。在高海拔地区出现呼吸困难、咳嗽、粉红色泡沫痰^[1],可能严重影响活动或紧急军事任务。

急性高原肺水肿是急进高海拔地区时发生的一种非心源性肺水肿,通常发生在到达高海拔地区后 2~5 d^[6]。高原环境大鼠肺水肿模型的成功建立受到海拔高度、减压速度,持续时间、舱内环境及机体情况等多种因素影响^[14-16]。现有的高原肺水肿动物模型的研究都使用了大鼠模型。大鼠在低氧条件下可诱导低氧性肺血管收缩反应,严重的低氧性肺血管收缩反应会导致高原肺水肿的发生^[17]。以往的高原肺水肿模型建立方法,着重于海拔高度、缺氧和劳累等因素,国内目前还未见报道有研究关注温度对于肺水肿模型建立的影响,为了更加符合高原环境寒冷、低压、缺氧的极端环境,本次实验在肺水肿模型建立的条件中加入了温度这一影响因素,通过降低环境温度结合低压缺氧等条件更快、更全面的建立重复性好、最贴近高原真实环境的肺水肿模型,为急性高原肺水肿后续的治疗创造基础条件。

本实验通过特殊的低压缺氧结合寒冷模拟高海拔暴露大鼠高原肺水肿的发生,即 24、48、72 和 120 h 的寒冷低压缺氧状态。比较在不同环境温度影响下不同暴露时间大鼠肺组织的变化及特异性指标,建立稳定的急性高原肺水肿实验模型。本实验通过肺组织的 HE 染色发现,相较于 0 h 时,高原常温及高原寒冷组其他时间点的大鼠均表现出不同程度的肺组织损伤表现,尤其是高原寒冷 48 h 组和高原常温 72 h 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,这一结果说明在缺氧刺激下,肺部血管收缩,使血液更多的分布在阻力较小的毛细血管,使水肿液从毛细血管漏出、转移并滞留,引起肺间质和肺泡水肿。肺组织湿/干重比值是评估动物模型肺水肿整体严重程度的指标,肺泡灌洗液蛋白质含量是

评估肺泡毛细血管通透性的指标^[18]。有相关研究表明,高原肺水肿大鼠具有肺含水量增加,肺泡毛细血管通透性增高的特征^[18-20]。同样的,在我们的研究中高原寒冷 48 h 组和高原常温 72 h 组大鼠肺组织中的湿/干重比值和肺泡灌洗液蛋白质含量明显高于其他组,说明高原环境会使大鼠肺泡毛细血管通透性增强。由此,结合上述 3 项检测指标的变化,在高原寒冷环境 48 h 组和高原常温 72 h 组大鼠的肺水肿模型建立成功,并且我们可以推定寒冷因素加速了肺水肿的发展进程,可更快的建立急性高原大鼠肺水肿模型。

这种现象在肺组织病理变化中也同样得到体现。这说明了寒冷可以加剧高原肺水肿的形成。寒冷应激是一种严重的急性应激类型,可能导致局部及全身的免疫系统损伤^[21],降低其防御功能,使其易受致病因素的影响^[22],诱导气道炎症反应,导致肺功能下降^[23]。寒冷诱导的靶器官损害首先发生在血流丰富的组织中。肺作为肺循环中的主要器官,为全身提供氧气,是对血流变化最敏感的器官^[24]。寒冷应激是一种已知的诱发和加重呼吸系统疾病的环境因素^[25]。相关研究表明,暴露于冷应激可直接引起血流动力学改变,导致血栓形成、组织缺血再灌注和炎症损伤^[26]。在寒冷应激期间,细胞外液的结晶会直接损伤细胞膜,使细胞膨胀^[27],影响渗透压,导致毛细血管通透性在快速血管收缩下发生变化^[28]。此外,肺直接暴露在冷空气中,导致肺动脉平滑肌收缩甚至痉挛^[29]。在高原环境中,缺氧会导致肺血管平滑肌收缩^[13],加上寒冷因素的影响,会加剧肺血管的收缩,进而形成肺动脉高压。在本实验中,由于设备和操作的复杂性,没有测定肺动脉压这项指标。但在林雪等^[30]研究中,与平原对照组相比,高原低压低氧组大鼠的肺动脉压力明显增高。高原寒冷组大鼠的肺组织湿/干重比值和肺泡灌洗液蛋白质含量显著高于高原常温组,并且肺组织病理学显示肺泡上皮完整性被破坏,肺泡-毛细血管屏障功能持续受损。由此,我们可以推测,缺氧及寒冷联合作用会显著收缩肺部动脉,使肺动脉压力升高,大量肺部血液积聚于压力相对较小的毛细血管,导致毛细血管压力升高,血液中蛋白质等大分子物质通过肺泡-毛细血管屏障进入肺泡腔,使毛细血管中的胶体渗透压降低并且破坏了肺泡上皮的完整性,使更多的富含蛋白质的水肿液

流入肺泡。

最后,从肺组织病理、肺组织湿/干重比值及肺泡灌洗液蛋白质含量的结果来看,在高原常温环境暴露 72 h 组可建立急性高原肺水肿模型,但高原寒冷组的大鼠只需 48 h 就可形成急性高原肺水肿。所以,暴露在模拟海拔 7000 m 高原寒冷低压缺氧环境至 48 h 可成功建立急性高原肺水肿模型,且造模方法简便有效,用时更短,适合大批量快速的动物造模,可重复性好,为我们后续对急性高原肺水肿的发病机制与预防治疗打下良好的基础。

参考文献:

- [1] Li Y, Zhang Y, Zhang Y. Research advances in pathogenesis and prophylactic measures of acute high altitude illness [J]. *Respir Med*, 2018, 145: 145-152.
- [2] Li X, Jin T, Zhang M, et al. Genome-wide association study of high-altitude pulmonary edema in a Han Chinese population [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 31568-31580.
- [3] Sheppard RL, Swift JM, Hall A, et al. The influence of CO₂ and exercise on hypobaric hypoxia induced pulmonary edema in rats [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 130.
- [4] Swenson ER. Early hours in the development of high-altitude pulmonary edema: time course and mechanisms [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2020, 128(6): 1539-1546.
- [5] Shi J, Wang J, Zhang J, et al. Polysaccharide extracted from *Potentilla anserina* L ameliorate acute hypobaric hypoxia-induced brain impairment in rats [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(9): 2397-2407.
- [6] Jensen JD, Vincent AL. High altitude pulmonary edema [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
- [7] 骆亚莉, 刘永琦, 安方玉, 等. 敦煌方大青龙汤对高原低氧大鼠肺损伤的影响 [J]. *中成药*, 2016, 38(12): 2529-2535.
- [8] 罗晓红, 郭文静, 许瑞元, 等. 模拟不同海拔低氧对大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴及肺组织 VEGF 和 HIF-1 表达的影响 [J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37(8): 864-868.
- [9] Zhou Q, Wang D, Liu Y, et al. Solnatide demonstrates profound therapeutic activity in a rat model of pulmonary edema induced by acute hypobaric hypoxia and exercise [J]. *Chest*, 2017, 151(3): 658-667.
- [10] 罗琴. 腺苷 2B 受体激动剂 BAY60-6583 对高原肺水肿的作用研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2021.
- [11] Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, et al. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(5): 725-738.
- [12] Wang C, Yan M, Jiang H, et al. Protective effects of puerarin on acute lung and cerebrum injury induced by hypobaric hypoxia via the regulation of aquaporin (AQP) via NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 300-309.
- [13] Wu G, Xu G, Chen DW, et al. Hypoxia exacerbates inflammatory acute lung injury via the toll-like receptor 4 signaling pathway [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1667.
- [14] 吴万民, 张金红, 杨义, 等. 高原舱模拟大鼠急性高原肺水肿及脑水肿的研究概况 [J]. *解放军药学报*, 2018, 34(3): 258-260.
- [15] Paul S, Gangwar A, Patir H, et al. Reverse translating SUL1A1, a potential biomarker in roentgenographically tested rat model of rapid HAPE induction [J]. *Life Sci*, 2019, 229: 132-138.
- [16] 郁硕. 辅酶 Q10 对高原肺水肿大鼠的保护作用及机制探索 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2017.
- [17] Li S, Ran Y, Zhang D, et al. MicroRNA-138 plays a role in hypoxic pulmonary vascular remodelling by targeting Mst1 [J]. *Biochem J*, 2013, 452(2): 281-291.
- [18] Zhao Q, Eichten A, Parveen A, et al. Single-cell transcriptome analyses reveal endothelial cell heterogeneity in tumors and changes following antiangiogenic treatment [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2370-2382.
- [19] Shi J, Liu Z, Li M, et al. Polysaccharide from *Potentilla anserina* L ameliorate pulmonary edema induced by hypobaric hypoxia in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111669.
- [20] Tetzlaff F, Adam MG, Feldner A, et al. MPDZ promotes DLL4-induced Notch signaling during angiogenesis [J]. *Elife*, 2018, 7: e32860.
- [21] Boonarkart C, Suptawiat O, Sakorn K, et al. Exposure to cold impairs interferon-induced antiviral defense [J]. *Arch Virol*, 2017, 162(8): 2231-2237.
- [22] Luo B, Liu J, Fei G, et al. Impact of probable interaction of low temperature and ambient fine particulate matter on the function of rats alveolar macrophages [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 49: 172-178.
- [23] Juan Y, Haiqiao W, Xie W, et al. Cold-inducible RNA-binding protein mediates airway inflammation and mucus hypersecretion through a post-transcriptional regulatory mechanism under cold stress [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 78: 335-348.
- [24] Joo SY, Park MJ, Kim KH, et al. Cold stress aggravates inflammatory responses in an LPS-induced mouse model of acute lung injury [J]. *Int J Biometeorol*, 2016, 60(8): 1217-1225.
- [25] Hansel NN, McCormack MC, Kim V. The effects of air pollution and temperature on COPD [J]. *COPD*, 2016, 13(3): 372-379.
- [26] Yu ZX, Qi S, Lasaro MA, et al. Targeting complement pathways

- during cold ischemia and reperfusion prevents delayed graft function [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(9): 2589-2597.
- [27] Chaudhuri J, Basu U, Zarrin A, et al. Evolution of the immunoglobulin heavy chain class switch recombination mechanism [J]. *Adv Immunol*, 2007, 94: 157-214.
- [28] Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses [J]. *Cell Res*, 2010, 20(1): 34-50.
- [29] Xiao MM, Pan CS, Liu YY, et al. Post-treatment with Ma-Huang-Tang ameliorates cold-warm-cycles induced rat lung injury [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 312.
- [30] 林雪, 雷有芳, 蒲小燕. 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 [J]. *实验动物与比较医学*, 2020, 40(5): 367-373.

[收稿日期]2021-12-21

(上接第 86 页)

- [9] Yu XD, Yang JL, Zhang WL, et al. Resveratrol inhibits oral squamous cell carcinoma through induction of apoptosis and G2/M phase cell cycle arrest [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(3): 2871-2877.
- [10] 李虹璇, 李思慧, 冯嘉欣, 等. 卵巢早衰动物模型构建方法及比较研究进展 [J]. *实验动物与比较医学*, 2021, 41(6): 505-514.
- [11] Luo Q, Yin N, Zhang L, et al. Role of SDF-1/CXCR4 and cytokines in the development of ovary injury in chemotherapy drug induced premature ovarian failure mice [J]. *Life Sci*, 2017, 179(15): 103-109.
- [12] 梁夏, 潘泽政, 叶海峰, 等. Notch 信号通路参与卵巢生殖干细胞的调控及卵巢的衰老进程 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2019, 35(4): 428-435.
- [13] Zhao LD, Jin YH, Donahue K, et al. Tissue repair in the mouse liver following acute carbon tetrachloride depends on injury-induced Wnt/ β -Catenin signaling [J]. *Hepatology*, 2019, 69(6): 2623-2635.
- [14] Pesce M, Scholer HR. Oct-4: control of totipotency and germline determination [J]. *Mol Reprod Dev*, 2000, 55(4): 452-457.
- [15] Liao YM, Song Y, Li YK, et al. SOX17, β -catenin and CyclinD1 expression in the endometrioid adenocarcinoma and influence of 5-AZA on expression [J]. *Cancer Gene Ther*, 2020, 27(4): 256-263.
- [16] Zhang GC, Yu XN, Sun JL, et al. UBE2M promotes cell proliferation via the β -catenin/cyclin D1 signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *Aging*, 2020, 12(3): 2373-2392.
- [17] Chen JJ, Deng JS, Huang CC, et al. p-Coumaric-acid-containing adenostemma lavenia ameliorates acute lung injury by activating AMPK/Nrf2/HO-1 signaling and improving the anti-oxidant response [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(7): 1483-1506.
- [18] Yu Y, Yang YY, Yang M, et al. Hydrogen gas reduces HMGB1 release in lung tissues of septic mice in an Nrf2/HO-1-dependent pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69(22): 11-18.
- [19] 刘磊, 张静文, 张新玥. 牡荆苷调控 Nrf2/ARE 通路减轻急性脑缺血再灌注大鼠氧化应激反应研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(5): 1287-1293.

[收稿日期]2021-10-13