

向雪梅,郭鑫,曾佳容,等. 高原肺水肿动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(2): 291-298.

Xiang XM, Guo X, Zeng JR, et al. Evolution of animal models of high altitude pulmonary edema [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(2): 291-298.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.02.019

高原肺水肿动物模型研究进展

向雪梅,郭鑫,曾佳容,刘倍余,张耀雷,孙红玉*

(西部战区总医院基础医学实验室,成都 610083)

【摘要】 高原肺水肿(high altitude pulmonary edema,HAPE)是指在高原缺氧条件下发生的急性呼吸衰竭,至今发生机制不明确,尚无标准动物模型。HAPE 动物模型是研究 HAPE 病理机制及寻找有效诊疗手段的基础,其制备方法包括低张性缺氧暴露、缺氧暴露联合疲劳诱导、转基因技术等。该文梳理了近七十年国内外 HAPE 模型发展历程,并概括总结了 HAPE 动物模型的制备方法、评价指标,力争为科研和医务工作者提供有益参考。

【关键词】 高原肺水肿;动物模型;综述

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 02-0291-08

Evolution of animal models of high altitude pulmonary edema

XIANG Xuemei, GUO Xin, ZENG Jiarong, LIU Beiyu, ZHANG Yaolei, SUN Hongyu*

(Basic Medical Laboratory, General Hospital of Western War Zone, Chengdu 610083, China)

Corresponding author: SUN Hongyu. E-mail: shongyu2008@163.com

【Abstract】 High altitude pulmonary oedema (HAPE) is defined as acute respiratory failure following hypoxic exposure to high altitude. The pathogenesis is not clear, and there is no standard animal model. Animal models is the basis of exploring the pathogenesis and treatment on HAPE. Also, it's the basis of searching for effective diagnosis and treatment. The method of production of animal models include singly hypoxia exposure, hypoxia exposure combined with fatigue, transgenic technology, etc. This brief review focuses on the animal models from the model creation and model evaluation, in order to provide useful information for researchers and medical practitioners.

【Keywords】 high altitude pulmonary oedema; animal models; review

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

高原肺水肿 (high altitude pulmonary edema, HAPE) 是一种危及生命的疾病,主要发生在迅速上升到高原但未适应高海拔环境的个体^[1-3]。HAPE 的患病率约为 1% ~ 2%^[4],通常随着海拔的上升而增加^[5]。HAPE 的早期体征表现为咳嗽、活动时呼吸困难、劳累、作业能力下降,然后逐渐发展为静息时呼吸困难、端坐呼吸、紫绀、咳嗽,重者因呼吸衰竭而死亡^[6]。临床上将肺水肿分为肺泡性水肿和间质性肺水肿,前者具有明显症状和体征,易为临

床所发现;后者发展隐匿缓慢,可无症状和体征,故易被临床检查所忽略,通常也称为亚临床肺水肿。HAPE 早期及恢复期多表现为间质性肺水肿,肺纹理增粗;进展期与稳定期病变主要累及肺实质^[7-8]。

自从 20 世纪 60 年代 HAPE 被认为是非心源性肺水肿以来,已经提出过许多病理生理学假说来解释在年轻且健康的个体中突然出现肺水肿的现象。既往认为,肺动脉高压是 HAPE 产生的主要机制,为 HAPE 的形成提供了血液动力学基础^[9-10]。目

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81772001)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China(81772001).

【作者简介】 向雪梅,女,技师,硕士,研究方向:高原疾病发病机制及诊治。E-mail:1351396900@qq.com

【通信作者】 孙红玉,女,副主任技师,医学博士,硕士生导师,研究方向:高原疾病发病机制及诊治、干细胞和组织工程策略的再生医学。

E-mail:Shongyu2008@163.com

前认为,低氧引起的低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF-1 α)等介导的多个基因的转录发生改变,进而引起生化代谢、神经调控、免疫应答、血管功能、体液平衡等的异常改变。近日,格日力^[11]、马四清等^[12]、吴刚等^[13]提出 HIF-1 或许将成为调控低氧肺动脉高压的一个靶点, HIF-1 是细胞适应低氧环境调控基因表达最重要的转录因子。目前已证实 HIF-1 可以控制人体内多达数百种(占 2% ~ 5% 基因组)低氧反应基因^[14]。HIF-1 α 以氧依赖性方式降解,在正常氧时被降解,缺氧时 HIF-1 α 被保护免于降解,增加低氧靶基因表达,增加对低氧的适应性^[15]。这些靶基因的表达能够促进红细胞、毛细血管的生成以保持氧供,加速糖酵解、抑制线粒体的呼吸来维持 ATP 供给、调节血红蛋白水平和氧化还原酶类活性来调控免疫及体液平衡、一些能够调节血管紧张度、细胞凋亡和存活基因转录因子的蛋白。最新研究表明表观遗传学与 HIF 协同参与低氧转录反应^[16]。总之,所有细胞和分子防御的目的是为了恢复能量代谢和保持氧的稳态。经过近 70 年的探索,HAPE 动物模型的制备方法及病理生理特点取得一些进展^[6,17-23]。本文梳理了相关进展,综述如下。

1 HAPE 模型的制备方法

根据低氧暴露方式分为缺氧暴露、转基因动物模拟缺氧、缺氧暴露联合其它方法 3 种,具体制备如下。

1.1 缺氧暴露

低压低氧是国内外制备 HAPE 模型最常用的方法,动物低氧方案各有利弊,尚无确切统一的标准化方案。接下来分为大鼠和其它动物两部分阐述。

1.1.1 大鼠

大鼠是最常用的动物,包括 Sprague-Dawley 品系(SD)、Wistar 品系。早在 1971 年就出现了用低压低氧的方式制备 HAPE 模型, Bartlett 等^[24]将成年 SD 雄性大鼠在低压舱中暴露于 4200 m (450 mmHg) 21 d。结果表明,暴露在高海拔环境下的动物会经历 1 个早期阶段,此时,肺的重量增加,如果暴露持续足够长的时间(在这些条件下为 20 ~ 21 d),水肿消退,肺泡增生的速度加快,肺泡表面积增加,这一变化可能具有适应性意义。虽然该研究并没有获得典型的 HAPE 动物模型,可能是因为海拔

不够高,但为早期的 HAPE 模型研究提供了有益的参考。

1983 年,刘士群等^[25]采用成年大白鼠,模拟 5000 m 高原。结果以斑块状分布的间质性肺水肿为主,肺泡性肺水肿出现的数目少,且程度轻。实验证明了大白鼠在模拟 5000 m 下 48 ~ 72 h 可发生间质性肺水肿,也证明了高原缺氧所引起的肺动脉压升高和局部肺血液灌流增加是产生 HAPE 的主要机制。刘士群等^[26]紧接着在 1984 年模拟 6000 m 高原以观察大、小鼠的缺氧反应,发现在低压缺氧的 24 ~ 72 h,大、小白鼠的肺含水量均趋向增高。刘士群的这两项研究为国内的 HAPE 模型奠定了基础。

随后,不管是在模型制备上,还是机制探索上都取得了一定的进展。首先,在模型制备上, Colice 等^[27]选用两种 SD 的变异品系,即 Hilltop (H) 和 Madison (M) 来探索 HAPE 动物模型,得到的都是轻度间质性 HAPE,但 M 比 H 大鼠在 24000 英尺模拟下暴露 9 ~ 12 h 后会出现更严重的 HAPE。其次,在 HAPE 的发生机制上,到 1999 年大多数研究低氧致水肿机制的工作都集中在在肺毛细血管内皮细胞通透性的改变和肺血管床张力改变的因素上。Tomlinson 等^[28]将目光放到了气道上皮功能上,发现像人类一样,中度低压缺氧的亚急性暴露(气压 = 0.5 atm, 24 h)会抑制 SD 大鼠气道上皮的钠转运。之后,在药物预防和治疗 HAPE 上, Berg 等^[29]假设银杏叶提取物可以预防 HAPE,将 SD 大鼠置于高原舱(380 mmHg, 10% 氧浓度) 24 h,但该模型无 HAPE 典型的组织病理表现,猜测其原因可能是海拔不够高,或者暴露时间不够长。以上的这些研究以最终获得间质性 HAPE 为主,少有肺泡性 HAPE。

2015 年,王雷琛等^[30]通过缺氧暴露的方法(模拟海拔 6000 m, 72 h),得到间质性和肺泡性 HAPE 模型,猜测其原因可能是海拔较高、暴露时间较长。2020 年,林雪等^[21]不仅重复了王雷琛等^[30]的模型,同时还设置了实地低氧组(4200 m, 28 d),比较这两种不同低氧胁迫方式构建 HAPE 模型的效果。结果两组 SD 大鼠 HAPE 模型构建成功,且都得到肺泡性水肿。以上两项研究提示 6000 m 72 h 低压低氧暴露可得到肺泡性 HAPE 模型,未来需要更多的研究判断其稳定性。此外,这是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^[21]。

综上所述,SD 大鼠在低压低氧条件下可诱导间质性 HAPE 模型,也可诱导肺泡性 HAPE 模型,这主要取决于海拔高度、持续时间、上升速率等^[31]。

除了常用的 SD 大鼠,国内外学者也选用 Wistar 大鼠,模拟海拔 5000 ~ 6000 m,暴露 24 ~ 72 h 制备 HAPE 模型,镜下可见明显的肺泡隔增宽、毛细血管充血等间质性肺水肿表现,提示得到的 HAPE 模型以间质性肺水肿表现为主,肺泡性肺水肿少见^[32-34]。

1.1.2 其它动物

除了大鼠,人们尝试用绵羊来制备 HAPE 模型。Bland 等^[35]和 Landolt 等^[36]未能检测到成年绵羊在缺氧期间肺淋巴流量的增加。之后大量证据表明,绵羊对缺氧的肺血管反应可能与其他哺乳动物不同^[37-39],甚至有文献报告缺氧会导致新生绵羊血管外肺水减少^[40]。以上研究表明绵羊不适合制备 HAPE 模型。

王雷琛等^[41]采用小鼠(昆明种),雌雄各半,模拟 6000 m 高原,共 72 h,观察到肺间质性及肺泡性水肿。王雷琛 2015 年发表的两篇文章^[30,41]所用的大鼠品系不同,但高原条件一致,均表现出间质性和肺泡型水肿,并与林雪等^[21]的报道一致,这是一项可喜的发现,提示该条件下诱导的 HAPE 模型的稳定性较好。

2003 年, Kleinsasser 等^[42]用猪制备 HAPE 模型。猪的体积大,可以使用肺部 X 射线来帮助诊断肺水肿。选用 8 ~ 10 周龄的家养白猪在缺氧(18 468 英尺,10%氧浓度)下暴露 1 周。只有 1 头猪 X 射线阳性,但是肺气体交换障碍和支气管肺泡灌洗液变化提示早期肺水肿。

常见的 HAPE 高原模拟以 6000 m 为主,暴露时长在 24 ~ 72 h。2020 年,石继鹏等^[22]探索新的 HAPE 模型,选用新的品系(BALB/c 小鼠),共暴露 72 h,且模拟的海拔高达 8000 m,此前最高的实验记录为 25 000 英尺^[43](约 7600 m),结果显示,肺泡壁明显增厚,肺泡间充血伴大量炎症细胞浸润,提示肺泡性 HAPE 模型建立成功。

综上所述,制备 HAPE 模型建议选用大鼠,其病理生理表现与人类 HAPE 病例相似^[37,44-48]。海拔越高,病理生理表现越明显,急性的暴露时长通常在 1 ~ 3 d。

1.2 模拟缺氧-转基因工程技术

转基因工程是当今最先进的技术之一,将此技

术应用在 HAPE 模型领域的最新文献发表在 2020 年,并立即引起众多学者的关注。Gojkovic 等^[49]条件性删除小鼠骨髓细胞中的 Von Hippel-Lindau 因子(VHL),研究低氧反应对肺水肿的影响,该模型显示出一些最重要的 HAPE 症状,确定了髓系 VHL 缺失小鼠作为 HAPE 模型的可能性。

随后,Nikinmaa^[50]对此进行评论,指出 Gojkovic 的模型具备 HAPE 的大多数的症状,并提出,这是一种有潜力、有希望的 HAPE 动物模型。稍后,Swenson 等^[51]也展开评论,提出 Gojkovic 的小鼠炎症性 HAPE 模型是分子生物学和基因操作的一个杰作,是在无肺炎的情况下产生的炎性肺水肿,可能在 HAPE 的晚期并依赖于 HIF 的机制中发挥作用,但不能作为 HAPE 的标准模型,对于研究和治疗 HAPE 的研究者而言,HAPE 的动物模型一直是像圣杯一样的追求^[52]。一个好的小型动物模型将允许进行更广泛和高通量的实验,以更好地了解病理生理过程,并筛查预防和治疗药物或非药物策略,尚需更多的学者探索 HAPE 模型,不能停止建立 HAPE 标准模型的脚步^[51]。

1.3 缺氧暴露联合其它方法

1.3.1 缺氧暴露联合疲劳诱导

缺氧和劳累已被确定为 HAPE 发展的两个主要因素^[53],使动物产生劳累的方法包括跑台力竭运动、游泳、睡眠干扰等,其中使用得最多的是跑台力竭运动^[54]。

自 1937 年第 1 例 HAPE 病例报道后,到 1968 年仅有几百例的临床案例报道而无相关的机制报道。Whayne 等^[48]人假设 HAPE 可能与肺小动脉收缩、心输出量增加等有关,于是利用 Long-Evans 大鼠(150 ~ 225 g)诱发了一种早期形式的肺水肿,即血管周围水肿。模型的制备方式为低氧暴露联合游泳运动。结果表明,缺氧或小动脉阻断后的肺动脉高压均可引起幼鼠早期肺水肿。该研究奠定了大鼠作为研究 HAPE 机制实验动物的基础。

国内学者模拟高原 4000 ~ 6000 m,用游泳(每日游 6 次,每次 40 min)或跑台力竭运动(15 ~ 20 m/min,每次 40 min)使动物劳累,用 SD 大鼠来进一步复制 HAPE 动物模型,成功建立间质性 HAPE 模型^[55]、低氧习服模型^[56]、出血性 HAPE 模型^[23]。

在国外的报道中,2010 年,Bai 等^[17]模拟高原 4700 m,让大鼠行走 48 h,每 4 h 停顿 1 次,表现为典型的出血性肺水肿,与单纯缺氧或单纯运动相

比,缺氧和运动相结合对肺泡-毛细血管屏障的损害更为严重,缺氧和劳累可以在不引起肺部炎症的情况下出现 HAPE 样症状^[17]。2012 年 She 等^[57]复制以上 Bai 的模型研究了远端肺形态学的细节。肺片显示肺间质增厚和肺泡腔中红细胞的肿胀。提示通过复制 Bai 的模型,得到较好的重现效果。

2019 年,Paul 等^[43]引入肺部 chest X-ray 检查更准确地诊断 HAPE,另外,模拟海拔高达 25 000 英尺(约 7620 m),雄性 SD 大鼠游泳直到筋疲力尽,擦干后立即放置在缺氧模拟室内 18 h。经 X 射线检测的该 HAPE 模型得到证实,大鼠死亡率很低,有望应用于 HAPE 模型的建立。Scott 等^[45]还观察到炎症和 HAPE 是协同事件,彼此之间没有起因和影响。

综上,低氧暴露联合疲劳诱导似乎适合制备肺泡性、出血性等更为危重的 HAPE 模型。

1.3.2 缺氧暴露联合内毒素感染

大鼠通常能很好地耐受高原,不容易发展成肺水肿。Ono 等^[58]用肠炎沙门氏菌内毒素预处理雄性 SD 大鼠(重 200 ~ 250 g),模拟高原 4300 m,暴露 24 h,组织学证据显示,内毒素预处理后低氧暴露的大鼠肺内形成了斑块状分布的肺水肿,组织学形态与 HAPE 患者类似。

1.3.3 缺氧暴露联合病毒感染

正如 Ono 等^[58](1993 年)研究了内毒素预处理增加了大鼠对 HAPE 的易感性那样,Carpenter 等^[59]假设先前存在的病毒性呼吸道感染会增加幼小动物对低氧引起的肺水肿的敏感性。Carpenter 等^[59]用鼠副流感病毒(仙台病毒)感染幼鼠(22 ~ 24 d; 50 ~ 60 g),然后将幼鼠暴露在缺氧环境下(常压,10%氧浓度)24 h,结果表明,先前存在的病毒性呼吸道感染会使幼鼠对低氧环境下肺血管通透性的敏感性增强。这一发现与当时发表的一些文献相似,即被诊断出 HAPE 的儿童往往在高海拔暴露之前就已患有呼吸道感染^[60],提示早前的呼吸道感染可能增加了儿童患 HAPE 的机率。

1.3.4 缺氧暴露联合化学药物诱导

2004 年,曾南阳^[61]在 5200 米高原实地,给 Wistar 大白鼠注射肾上腺素(0.05 mg/100 g)。所有动物给药后均出现心衰引起肺水肿最后死亡。镜下见典型的肺泡性水肿病理特征。该研究指出肾上腺素诱发的大鼠高原性肺水肿均有心衰症状,且高原性肺水肿体征出现早、病情发展快。

2011 年,陈有等^[62]也在高原实地(3700 m)展开研究,他们给雄性新西兰大白兔注射生理盐水(共 400 mL)。该研究设计较全面,其一,输入生理盐水诱导间质型 HAPE 向肺泡型肺水肿转变;其二,加以地塞米松来促进肺水通道蛋白 5 表达,以减轻肺水肿;其三,使用心得安抑制肺水通道蛋白 5 表达,以降低重吸收功能,促进建立肺泡性 HAPE 模型。结果显示,地塞米松组未出现肺泡型 HAPE,而心得安组出现 2 只肺泡型肺水肿动物,这与实验设计相符。此外,该研究考虑到临床上多数 HAPE 患者发病前有夜间入睡困难的情况,设置睡眠干扰组,通过输液加睡眠干扰方式,能使 37.5%(3/8)动物诱导出肉眼可见的肺泡型 HAPE 动物模型。

2 HAPE 动物模型评价指标

动物暴露于低氧环境后,会引发一系列的缺氧应激反应,主要表现为肺动脉压升高、动脉血气改变、肺含水量增多,支气管肺泡灌洗液中的总蛋白及炎性细胞因子水平增加,肺泡毛细血管渗透率增加、肺泡液体清除能力下降、肺屏障通透性增加、生化及氧化应激指标改变、组织学表现异常等。HAPE 模型常用评价指标见表 1。

3 结语

在这篇综述中,我们描述了 HAPE 常用制备方法以及部分病理生理特点。由于高原低张性缺氧是引起 HAPE 的根本原因^[63],因此缺氧环境是制备 HAPE 模型必不可少的。缺氧环境有 2 种方式可以实现,第 1 种方式是在高原上进行实地研究,但由于受到地理条件的限制,开展的并不多;第 2 种,同时也是最常用的方式是进行高原模拟,即使用高原舱,据报道已有复合低压舱可模拟高原低气压,高温、低温、干热、紫外线照射等环境因素,为 HAPE 动物模型研究提供了实验平台^[64]。有时只依靠缺氧暴露并不能得到满意的模型,为了进一步制备稳定、可靠的 HAPE 模型,部分研究会联合其它方法,包括疲劳、内毒素感染、病毒感染、药物注射等。HAPE 模型最常用方法是缺氧暴露,其次是低氧暴露联合疲劳,之后是低氧暴露联合其它方法。

用于创建 HAPE 的动物包括大鼠、小鼠、猪、兔、灵长类和绵羊^[42,65-67]。国内外常用雄性大鼠,因在临床上男性患病率比女性高。不同于肺水肿动物模型,其制备方法多种多样,包括化学药物、高

表 1 高原肺水肿动物模型的评价指标
Table 1 Evaluation indicators of HAPE models

动物模型 Animal models	肺部生理指标 Lung water content	动脉血气 Arterial blood gas	生化指标 Biochemical index	炎症指标 Inflammatory index	氧化应激指标 Oxidative stress index	肺泡液体清除率 Alveolar fluid clearance	肺屏障通透性 Barrier permeability of lung	支气管肺泡灌洗液 Bronchoalveolar fluid (BAL)
高原肺水肿 HAPE	肺含水量 Lung water content	酸碱度 pH	血红蛋白 Hemoglobin	肿瘤坏死因子-α TNF-α	热休克蛋白 70 HSP70	钠和水重吸收 Na and water reabsorption	血管示踪蛋白 (I ¹²⁵ 白蛋白) Vascular tracer protein (I ¹²⁵ Albumin)	白细胞 WBC
	平均肺动脉压 Mean PAP	动脉血二氧化碳分压 Pa _{CO2}	白蛋白 Albumin	白介素 6 IL-6	热休克蛋白 72 HSP72	上皮钠转运 Epithelial Na-transport	胸腔积液总蛋白浓度 Total protein concentration of pleural effusion	红细胞 RBC
	肺间质水肿评分 Pulmonary interstitial edema score	动脉血氧分压 Pa _{O2}	钙 Ca	白介素 1β IL-1β	血栓素 B ₂ TxB ₂	β1-肾上腺素 β1-adrenergics	血浆蛋白浓度 Plasma protein concentration	中性粒细胞 Neutrophils
		氧合指数 Fio ₂ /Pa _{O2}	心率 Heart rate	白介素 β IL-β	丙二醛 MDA	β2-肾上腺素 β2-adrenergics	渗透评分 Infiltration score	免疫球蛋白 M IgM
	-	肺泡动脉氧分压差 AaD _{O2}	碳酸氢根 HCO ₃ ⁻	中性粒细胞 Neutrophils	-	水通道蛋白-1 AQP-1	白蛋白渗透指数 Albumin leakage index	淋巴细胞 Lymphocyte
	-	-	跨血管蛋白 Transvascular protein	巨噬细胞 Macrophage	-	水通道蛋白 β-5 AQPβ-5	-	白蛋白 Albumin
	-	-	血管内红细胞 Transvascular red cell	乳酸脱氢酶 LDH	-	Na ⁺ /K ⁺ ATP 酶 a-1 Na ⁺ /K ⁺ ATPase a-1	-	肺泡灌洗液总蛋白 Total BAL protein
	-	-	-	白三烯 E4 LTE4	-	-	-	白三烯 B4 LTB4

原暴露等^[68]。HAPE 作为肺水肿的一部分,至今仍缺乏标准、可靠的实验模型,随着新技术的发展与普及,转基因工程小鼠模型已经出现并适用于炎症 HAPE 研究^[50]。另外,动物实验难以像临床一样通过肺部 CT 或超声^[69]检查诊断 HAPE。因此,并没有明确的评价指标证实 HAPE 动物模型建立成功,可通过完善 CT 检查以进行优化。

总的来说,标准的 HAPE 动物模型的缺失仍然是阻碍 HAPE 研究发展的关键原因之一。HAPE 动

物模型发展至今,取得了可喜的成果,但仍然存在很多难题与痛点,包括动物对高原的耐受性、高原条件限制、无明确的评价指标、指向性不强、重现性不好等,有待进行更多的基础研究。

参 考 文 献 (References)

[1] Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M, et al. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine [J]. N Engl J Med, 1991, 325(18): 1284-1289.
[2] Cruden NL, Newby DE, Webb DJ. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema [J]. N Engl J Med, 2002, 347

- (16): 1282–1285.
- [3] Schoene RB. Unraveling the mechanism of high altitude pulmonary edema [J]. *High Alt Med Biol*, 2004, 5(2): 125–135.
- [4] Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness [J]. *Lancet*, 1976, 2(7996): 1149–1155.
- [5] Cremona G, Asnaghi R, Baderna P, et al. Pulmonary extravascular fluid accumulation in recreational climbers: a prospective study [J]. *Lancet*, 2002, 359(9303): 303–309.
- [6] Scherrer U, Rexhaj E, Jayet PY, et al. New insights in the pathogenesis of high-altitude pulmonary edema [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52(6): 485–492.
- [7] 向兴利, 杜智敏, 马志习, 等. 高原肺水肿的 CT 诊断 [J]. *中华放射学杂志*, 2002, 36(2): 41–52.
Xiang XL, Du ZM, Ma ZX, et al. CT diagnosis of high altitude pulmonary edema [J]. *Chin J Radiol*, 2002, 36(2): 41–52.
- [8] 王玮, 陈辉武, 魏经国, 等. 高原肺水肿的 CT 表现及动态观察 [J]. *中华放射学杂志*, 2004, 38(11): 52–55.
Wang W, Chen HW, Wei JG, et al. CT manifestations and dynamic observation of high altitude pulmonary edema [J]. *Chin J Radiol*, 2004, 38(11): 52–55.
- [9] 石建国, 季华庆, 陈想贵, 等. 高原肺水肿患者血流动力学变化研究 [J]. *中国全科医学*, 2021, 34(17): 2192–2197.
Shi JG, Ji HQ, Chen XG, et al. Hemodynamic changes in patients with high altitude pulmonary edema [J]. *Chin J Gen Pract*, 2021, 34(17): 2192–2197.
- [10] Swenson ER, Bärtsch P. High-altitude pulmonary edema [J]. *Compr Physiol*, 2012, 2(4): 2753–2773.
- [11] 格日力. 2019 年诺贝尔生理学或医学奖对高原医学研究的启示 从氧感知通路的新发现谈未来高原医学研究的机遇 [J]. *中国高原医学与生物学杂志*, 2020, 41(1): 2–5.
Ge RL. Inspiration of Nobel Prize in physiology or medicine in 2019 on plateau medicine research. Opportunities for future plateau medicine research from the new discovery of oxygen sensing pathway [J]. *Chin J Plateau Med Biol*, 2020, 41(1): 2–5.
- [12] 马四清, 宋青. 高原肺水肿防治研究进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(6): 603–608.
Ma SQ, Song Q. Research progress on prevention and treatment of high altitude pulmonary edema [J]. *Med J Chin PLA*, 2021, 46(6): 603–608.
- [13] 吴刚, 高文祥, 高钰琪. HIF-1: 高原肺水肿防治的新靶点 [J]. *中国高原医学与生物学杂志*, 2020, 41(1): 8–10, 16.
Wu G, Gao WX, Gao YQ. HIF-1: a new target for prevention and treatment of high altitude pulmonary edema [J]. *Chin J Plateau Med Biol*, 2020, 41(1): 8–10, 16.
- [14] Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, et al. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1 [J]. *Blood*, 2005, 105(2): 659–669.
- [15] Frede S, Fandrey J. Cellular and molecular defenses against hypoxia [J]. *Springer New York*, 2014, 2014: 23–35.
- [16] Shih HM, Wu CJ, Lin SL. Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells [J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(11): 955–963.
- [17] Bai C, She J, Goolaerts A, et al. Stress failure plays a major role in the development of high-altitude pulmonary oedema in rats [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(3): 584–591.
- [18] Höschele S, Mairbäurl H. Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? [J]. *News Physiol Sci*, 2003, 18: 55–59.
- [19] 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.
- [20] Wang T, Hou J, Xiao W, et al. Chinese medicinal plants for the potential management of high-altitude pulmonary oedema and pulmonary hypertension [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 815–827.
- [21] 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.
Lin X, Lei YF, Pu XY. Comparative study on SD rat models of high altitude pulmonary edema under different hypoxia stress [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2020, 40(5): 367–373.
- [22] 石继鹏, 李晓琳, 陈乐乐, 等. 藏麻多糖对大鼠高原脑水肿和肺水肿的保护作用 [J]. *国际药学研究杂志*, 2020, 47(7): 542–548.
Shi JP, Li XL, Chen LL, et al. Protective effect of *Potentilla anserina* polysaccharide on high altitude brain edema and pulmonary edema in rats [J]. *J Int Pharm Res*, 2020, 47(7): 542–548.
- [23] 海乐, 胡昌华. 七叶皂苷钠对大鼠高原肺水肿的干预研究 [J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2010, 3(2): 102–105.
Hai L, Hu CH. Intervention of sodium aescinate on high altitude pulmonary edema in rats [J]. *Chin J Lung Dis (Electronic Edition)*, 2010, 3(2): 102–105.
- [24] Bartlett D Jr, Remmers JE. Effects of high altitude exposure on the lungs of young rats [J]. *Respir Physiol*, 1971, 13(1): 116–125.
- [25] 刘士群, 高京生, 李德勤, 等. 大白鼠实验性高原肺水肿 [J]. *第三军医大学学报*, 1983, 5(4): 257–262, 348.
Liu SQ, Gao JS, Li DQ, et al. Experimental high altitude pulmonary edema in rats [J]. *Acta Acad Med Mil Tert*, 1983, 5(4): 257–262, 348.
- [26] 刘士群, 高京生, 李德勤, 等. 大、小白鼠在模拟 6000 米高原七天肺含水量变化 [J]. *第三军医大学学报*, 1984, 6(2): 111–115.
Liu SQ, Gao JS, Li DQ, et al. Changes of lung water content in rats and mice at simulated altitude of 6000 m for seven days [J]. *Acta Acad Med Mil Tert*, 1984, 6(2): 111–115.
- [27] Colice GL, Lee YJ, Chen J, et al. Susceptibility to high-altitude pulmonary edema in Madison and Hilltop rats. I. Ventilation and fluid balance [J]. *J Appl Physiol* (1985), 1995, 78(6): 2279–2285.

- [28] Tomlinson LA, Carpenter TC, Baker EH, et al. Hypoxia reduces airway epithelial sodium transport in rats [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(5): L881-L886.
- [29] Berg JT. Ginkgo biloba extract prevents high altitude pulmonary edema in rats [J]. *High Alt Med Biol*, 2004, 5(4): 429-434.
- [30] 王雷琛, 王剑波. 新型化合物 BZ-1 对大鼠实验性高原肺水肿的预防作用 [J]. *中南药学*, 2015, 13(2): 124-127.
Wang LC, Wang JB. Preventive effect of new compound BZ-1 on experimental high altitude pulmonary edema in rats [J]. *Central South Pharm*, 2015, 13(2): 124-127.
- [31] Richalet JP. High altitude pulmonary oedema: still a place for controversy? [J]. *Thorax*, 1995, 50(9): 923-929.
- [32] 李福祥, 夏前明, 李鸿雁, 等. 低氧习服对模拟高原低氧大鼠肺组织的影响 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2008, 7(3): 199-204, 242.
Li FX, Xia QM, Li HY, et al. Effects of hypoxia acclimatization on lung tissue of rats with simulated high altitude hypoxia [J]. *Chin J Respir Crit Care Med*, 2008, 7(3): 199-204, 242.
- [33] Tsai MC, Lin HJ, Lin MT, et al. High-altitude pulmonary edema can be prevented by heat shock protein 70-mediated hyperbaric oxygen preconditioning [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 77(4): 585-591.
- [34] 李苗, 赵立明, 王丛, 等. 高压氧预处理对高原肺水肿大鼠肺水通道蛋白-5 的影响 [J]. *武警医学*, 2011, 22(11): 938-942.
Li Z, Zhao LM, Wang C, et al. Effect of hyperbaric oxygen pretreatment on lung aquaporin-5 in rats with high altitude pulmonary edema [J]. *Med J Chin PAPF*, 2011, 22(11): 938-942.
- [35] Bland RD, Demling RH, Selinger SL, et al. Effects of alveolar hypoxia on lung fluid and protein transport in unanesthetized sheep [J]. *Circ Res*, 1977, 40(3): 269-274.
- [36] Landolt CC, Matthay MA, Albertine KH, et al. Overperfusion, hypoxia, and increased pressure cause only hydrostatic pulmonary edema in anesthetized sheep [J]. *Circ Res*, 1983, 52(3): 335-341.
- [37] Lockhart A, Saiag B. Altitude and the human pulmonary circulation [J]. *Clin Sci (Lond)*, 1981, 60(6): 599-605.
- [38] Reeves JT, Wagner WW Jr, McMurtry IF, et al. Physiological effects of high altitude on the pulmonary circulation [J]. *Int Rev Physiol*, 1979, 20: 289-310.
- [39] Design of the mammalian respiratory system [J]. *Respir Physiol*, 1981, 44(1): 161-164.
- [40] Hansen TN, Hazinski TA, Bland RD. Effects of asphyxia on lung fluid balance in baby lambs [J]. *J Clin Invest*, 1984, 74(2): 370-376.
- [41] 王雷琛, 姜艳, 张迪, 等. 虎杖苷对模拟高原低氧环境所致小鼠脑、肺损伤的保护作用 [J]. *中南药学*, 2015, 13(4): 343-348.
Wang LC, Jiang Y, Zhang D, et al. Protective effect of polydatin on brain and lung injury induced by simulated high altitude hypoxia environment in mice [J]. *Central South Pharm*, 2015, 13(4): 343-348.
- [42] Kleinsasser A, Levin DL, Loeckinger A, et al. A pig model of high altitude pulmonary edema [J]. *High Alt Med Biol*, 2003, 4(4): 465-474.
- [43] Paul S, Gangwar A, Patir H, et al. Reverse translating SULT1A1, a potential biomarker in roentgenographically tested rat model of rapid HAPE induction [J]. *Life Sci*, 2019, 229: 132-138.
- [44] Hazelrig CG, Osmundson PJ, Schirger A, et al. Pathology of high altitude pulmonary edema [J]. *JAMA*, 1963, 186: 508-509.
- [45] Scott KW, Barer GR, Leach E, et al. Pulmonary ultrastructural changes in hypoxic rats [J]. *J Pathol*, 1978, 126(1): 27-33.
- [46] Sobin SS, Tremmer HM, Hardy JD, et al. Changes in arteriole in acute and chronic hypoxic pulmonary hypertension and recovery in rat [J]. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1983, 55(5): 1445-1455.
- [47] Heath D, Moosavi H, Smith P. Ultrastructure of high altitude pulmonary oedema [J]. *Thorax*, 1973, 28(6): 694-700.
- [48] Wayne TF Jr, Severinghaus JW. Experimental hypoxic pulmonary edema in the rat [J]. *J Appl Physiol*, 1968, 25(6): 729-732.
- [49] Gokjovic M, Darmasaputra GS, Veliça P, et al. Deregulated hypoxic response in myeloid cells: A model for high-altitude pulmonary oedema (HAPE) [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 229(2): e13461.
- [50] Nikinmaa M. Finally, a promising model for high-altitude pulmonary edema (HAPE)-A Mountaineers' Malady [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 229(2): e13472.
- [51] Swenson ER, Bartsch P. The search for a model of high-altitude pulmonary oedema must continue [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 231(1): e13485.
- [52] Schoene RB, Goldberg S. The quest for an animal model of high altitude pulmonary edema [J]. *Int J Sports Med*, 1992, 13: S59-S61.
- [53] Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness [J]. *Lancet*, 2003, 361(9373): 1967-1974.
- [54] 霍妍, 赵安鹏, 李雪, 等. 急性高原病的动物模型研究现状 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(1): 26-30.
Huo Y, Zhao AP, Li X, et al. Research status of animal models of acute mountain sickness [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2021, 37(1): 26-30.
- [55] 陈有, 高钰琪, 李素芝, 等. 高原肺水肿动物模型的初步研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2006, 11(28): 1176-1177.
Chen Y, Gao YQ, Li SZ, et al. Preliminary study on animal model of high altitude pulmonary edema [J]. *Acta Acad Med Mil Tert*, 2006, 11(28): 1176-1177.
- [56] 王义和, 薄海, 刘静, 等. 高原肺水肿大鼠模型的建立与研究 [J]. *武警医学*, 2008, 19(6): 489-491, 577.
Wang YH, Bo H, Liu J, et al. Establishment and study of rat model of high altitude pulmonary edema [J]. *Med J Chin Peop Arm Pol For*, 2008, 19(6): 489-491, 577.

- [57] She J, Goolaerts A, Shen J, et al. KGF-2 targets alveolar epithelia and capillary endothelia to reduce high altitude pulmonary oedema in rats [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(12): 3074-3084.
- [58] Ono S, Westcott JY, Chang SW, et al. Endotoxin priming followed by high altitude causes pulmonary edema in rats [J]. *J Appl Physiol* (1985), 1993, 74(4): 1534-1542.
- [59] Carpenter TC, Reeves JT, Durmowicz AG. Viral respiratory infection increases susceptibility of young rats to hypoxia-induced pulmonary edema [J]. *J Appl Physiol* (1985), 1998, 84(3): 1048-1054.
- [60] Durmowicz AG, Noordewier E, Nicholas R, et al. Inflammatory processes may predispose children to high-altitude pulmonary edema [J]. *J Pediatr*, 1997, 130(5): 838-840.
- [61] 曾南阳. 在海拔 5200 米模拟肺水肿模型. 第六届国际高原医学大会专刊 [C]. 2004: 363-364.
- Zeng NY. Simulating pulmonary edema model at 5200 m, Special issue of the 6th International Conference on high altitude medicine [C]. 2004: 363-364.
- [62] 陈有, 李素芝, 高钰琪, 等. 输液诱导建立肺泡型高原肺水肿动物模型 [J]. *西南国防医药*, 2011, 21(8): 835-837.
- Chen Y, Li SZ, Gao YQ, et al. Establishment of alveolar high altitude pulmonary edema animal model induced by infusion [J]. *Med J National Defending Forces Southwest Chin*, 2011, 21(8): 835-837.
- [63] 高文祥, 吴刚, 徐立聪, 等. 高原肺水肿发生机制与临床转化的现状与展望 [J]. *生物医学转化*, 2021, 2(2): 1-7, 71.
- Gao WX, Wu G, Xu LC, et al. Current situation and Prospect of pathogenesis and clinical transformation of high altitude pulmonary edema [J]. *Biomed Transform*, 2021, 2(2): 1-7, 71.
- [64] 许永华, 张琼, 曹金军, 等. 创建大型复合低压舱扩大医学实验平台种类 [J]. *中国比较医学杂志*, 2012, 22(7): 60-63.
- Xu YH, Zhang Q, Cao JJ, et al. Create a large composite low pressure cabin and expand the types of medical experimental platforms [J]. *Chin J Com Med*, 2012, 22(7): 60-63.
- [65] Ryan J, Bloch K, Archer SL. Rodent models of pulmonary hypertension; harmonisation with the world health organisation's categorisation of human PH [J]. *Int J Clin Pract Suppl*, 2011, 172: 15-34.
- [66] Stepanek J, Klocke D, Malvin G, et al. The piglet as an animal model for hypobaric hypoxia [J]. *Wilderness Environ Med*, 1998, 9(1): 8-13.
- [67] Scherrer U, Sartori C, Lepori M, et al. High-altitude pulmonary edema; from exaggerated pulmonary hypertension to a defect in transepithelial sodium transport [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 474: 93-107.
- [68] 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]. *解放军药科学学报*, 2018, 34(3): 258-260.
- Wu WM, Zhang JH, Yang Y, et al. Research overview of acute high altitude pulmonary edema and brain edema in rats simulated by high altitude cabin [J]. *Pharm J Chin PLA*, 2018, 34(3): 258-260.
- [69] 马德花, 鲍海咏, 张宏, 等. 肺部超声监测在严重高原肺水肿中的应用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(9): 815-820.
- Ma DH, Bao HY, Zhang H, et al. Application of lung ultrasound examination in severe high altitude pulmonary edema [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29(9): 815-820.

[收稿日期] 2021-07-09