

杨光,高阳,崔忆馨,等. 医疗器械大动物实验研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(1): 149–156.

YANG G, GAO Y, CUI Y X, et al. Research progress in large-scale animal experimental research on medical devices [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(1): 149–156.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.01.015

医疗器械大动物实验研究进展

杨光¹, 高阳², 崔忆馨², 朱怀利¹, 胡佳伟², 杨倩², 崔超越², 魏旭峰^{2*}

(1. 无锡明慈心血管病医院, 江苏 无锡 214000; 2. 江苏美凤力医疗科技有限公司, 江苏 泰州 225316)

【摘要】 随着我国成为全球医疗器械的第二大市场, 国产医疗器械行业也随之不断发展。大动物研究作为医疗器械临床前评价的重要环节, 直接影响着医疗器械的研究和应用。大动物因其体型、解剖结构、生理功能等方面与人类更加接近, 被广泛用于医疗器械安全性和可行性评估。在大动物实验研究中, 选择适合的实验动物和建立合适的动物疾病模型是保证实验顺利进行的基础。本文对医疗器械大动物实验研究中实验动物的选择和疾病模型的建立进行了系统梳理, 指出了现有问题和不足, 为医疗器械大动物实验研究提供了参考。

【关键词】 医疗器械; 大动物实验; 实验动物选择; 疾病模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 01-0149-08

Research progress in large-scale animal experimental research on medical devices

YANG Guang¹, GAO Yang², CUI Yixin², ZHU Huaili¹, HU Jiawei²,
YANG Qian², CUI Chaoyue², WEI Xufeng^{2*}

(1. Wuxi Mingci Cardiovascular Hospital, Wuxi 214000, China; 2. Jiangsu Medphoenix
Medical Technology Co., Ltd, Taizhou 225316, China)

Corresponding author: WEI Xufeng. E-mail: 493451257@qq.com

【Abstract】 As China has become the second largest market for medical devices in the world, the domestic medical device industry has been growing. As an important part of preclinical evaluation of medical devices, large animal research directly affects the research and application of medical devices. Large animals are widely used in the evaluation of safety and feasibility of medical devices because they are closer to humans in terms of body size, anatomical structure and physiological functions. In large animal experimental research, the selection of suitable experimental animals and the establishment of suitable animal disease models are the basis for ensuring the smooth progress of experiments. In this paper, the selection of experimental animals and the establishment of disease models in medical device large animal experimental research are systematically sorted out, and the existing problems and deficiencies are pointed out.

【Keywords】 medical devices; large animal experiments; selection of laboratory animals; disease models

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

【基金项目】 泰州市科技支撑计划(社会发展)项目(TS202205)。

Funded by Taizhou Science and Technology Support Program (Social Development) Project(TS202205).

【作者简介】 杨光, 男, 博士, 教授, 研究方向: 心脏和大血管外科工作以及相关医疗器械的设计研发。Email: 1298014629@qq.com

【通信作者】 魏旭峰, 男, 博士, 副教授, 研究方向: 人工心脏、瓣膜等医疗器械的临床前评价和临床。Email: 493451257@qq.com

医疗器械的研发和应用是保障人类健康的重要环节。然而,由于起步晚、技术落后等原因,我国的医疗器械产业长期以来处在发展缓慢、创新能力不足的阶段,尤其是在高端医疗器械领域的占有率较低。随着“十二五”以来国家出台了一系列政策^[1]以及“中国制造 2025”^[2]、“健康中国 2030 战略”^[3]等国家战略规划后,中国的医疗器械行业整体保持了稳步的发展态势,市场规模从 2001 年的 179 亿元快速增长到了 2019 年的 5800 亿元^[4],为国产创新医疗器械的发展提供了更为广阔的平台。伴随着心血管支架、医疗手术机器人、人工心脏瓣膜等国产Ⅲ类医疗器械的相继上市,我国高端医疗器械严重依赖进口的现象也得到了一定改善。

在医疗器械产品从实验室研究向临床应用转化的过程中,动物实验是不可或缺的环节之一。大动物因其与人类更加接近的体型和生理结构而被广泛应用于医疗器械的研究和评估。目前,关于医疗器械大动物实验研究的报道日渐增多,应用范围涵盖了实验动物的选择、疾病模型的建立、医疗器械手术评估等方面。这些研究为医疗器械的研发和临床应用提供了重要的支持。本文将对用于医疗器械研究的大动物实验进行综述。

1 医疗器械实验中大动物的选择

选择合适的实验动物是决定医疗器械实验价值的基础,直接影响着实验结果的可靠性和可信度^[5]。实验动物选择一般遵照以下 3 个原则:(1)实验动物是否符合产品的实验目的;(2)优先选用与人体相似的实验动物,如解剖结构、血流动力学、电生理学等;(3)尽量避免选用伦理争议较大的实验动物。

目前用于医疗器械研究的实验动物可分为小型动物和大型动物。常见的小型动物包括小鼠、大鼠和兔子,此类动物饲养成本低且手术难度较小,通常应用于医疗器械早期可行性评估,然而,小型动物与人类在神经系统、免疫系统和新陈代谢系统等方面存在较大差异,限制了其在医疗器械研究中的应用^[6]。相比之下,大型动物如猪、犬、绵羊、非人灵长类等更接近人类,在评估医疗器械的安全性和可行性方面具有优势;首

先,大型动物的解剖结构和生理功能与人类更为相近,更适合进行外科手术操作和长期监测,更适合模拟人体的生理环境和疾病状态;其次,大型动物相较于小型动物更加长寿,在安全性和可行性的评估中,大型动物能提供的可观察的时间窗口更长,有利于测试医疗器械是否存在潜在的副作用;最后,大型动物的体型和力学特征使其更适合评估和测试需要机械适应性的医疗器械,如人工心脏、骨支架等。尽管大动物模型在医疗器械中具有优势,但仍然面临着成本高、实验伦理等问题,因此需要综合考虑研究目的、实验经费等因素。

1.1 实验猪

猪的基因组序列与人类同源性极高,基因相似度高达 95%^[7],且具有与人类相似的心血管、代谢、呼吸和消化系统,因此被广泛应用于心血管疾病、异种移植、口腔医学、胃肠疾病研究相关的医疗器械研究开发中^[8]。

巴马小型猪的心血管尺寸与人体十分相近,常被选作植入性心血管材料的评价动物,如 MIYAGI 等^[9]在猪体内进行实验,评估了左心房辅助装置(left atrial assist device, LAAD)的安全性。猪也被广泛用于心脏瓣膜类产品的评价,通过在猪体内植入人造瓣膜,对其生物相容性、免疫反应、耐久性以及其他病理特征进行长期观察评估^[10]。由于与人的心脏相似度很高,猪心异种移植一直是研究的热点。2023 年马里兰大学医学院完成了首例动物心脏移植手术,在心脏病患者体内移植了一颗经过基因编辑后的猪心脏^[11],虽然患者在 2 个月后死亡,但这也成为器官移植发展道路上新的里程碑。

猪也是口腔医学类医疗器械经常选择的实验动物。早在 1976 年, BIVIN 等^[12]就发现小型猪的食性、牙齿排列和替换模式上都与人类具有较高的相似性。SONOYAMA 等^[13]将小型猪自体根尖牙干细胞(stem cells from the apical papilla, SCAPs)和牙周膜干细胞(periodontal stem cells, PDLSCs)与生物支架复合,实现了生物牙根再生,并用异体牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs)实现了冠修复。

此外,猪同样可以作为手术模型动物来评估新型的手术方法及策略。例如,王洋等^[14]使用达

芬奇手术机器人分别在巴马小型猪的心脏、肺、肝和胃中进行了微创手术,成功评估了达芬奇手术机器人手术期间的麻醉管理策略。

1.2 实验犬

犬类是目前基础医学研究和教学中最常用大型动物之一。根据实验需求可以选择不同年龄、性别和体重的实验用犬,相较于其他大型实验动物,犬类价格低廉易得、便于饲养和管理。在所有实验用犬中,比格犬因其具有遗传信息清晰、实验均一性好、环境适应性强、性格温顺等优点而成为国际上公认的实验用犬,国家新药评价规定,国家二类以上药物必须用实验比格犬进行实验研究^[15]。

除了可用于药物评价,犬类也经常作为外科手术的模型动物,医生可以在犬类中模拟真实临床情况下的手术操作过程,以熟悉新型医疗方法和医疗器械,积累实际临床操作经验。同时,这种模拟手术也可以发现新型医疗方法和医疗器械的不足之处并加以改进。例如,BUOTE 等^[16]使用手术机器人在犬类尸体中评估了腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)和机器人胆囊切除术(robotic cholecystectomy, RC)之间的差异,发现手术机器人提供的关节自由度能够进行更加精确的解剖和缝合,但是也具有机器人手臂与端口对接困难、手术过程中机械手臂偶尔发生碰撞等缺点,这些发现为手术机器人的改进提供了方向。

犬类在医疗器械的开发过程中同样发挥重要的作用,在左心耳封堵器 Amplatzer Cardiac Plug 的研发过程中,MUÑOZ 等^[17]使用犬类作为实验动物完成了安全性和可行性的评估,为进一步进行人体实验奠定了基础;KAR 等^[18]在犬类中比较了两款左心耳封堵器 Watchman 和 Amplatzer Cardiac Plug 在犬左心耳模型中的愈合反应,发现 Watchman 不会影响左心耳临近结构,表面组织恢复良好,而 Amplatzer Cardiac Plug 可能危及左心耳临近结构从而导致愈合时间延长。由于传统的金属介入性封堵器会导致心脏穿孔、房室传导阻滞等疾病,因此可降解封堵器的研发迫在眉睫,GUO 等^[19]研发了一种可降解的室间隔缺损(vaccine safety datalink, VSD)封堵器,在犬类中植入后进行了评估实验,在 24 个月的随访期

间显示出了良好的闭塞性,并且没有出现相应的并发症。急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)是最常见的脑卒中,使用取栓支架进行治疗相比于传统的静脉溶栓治疗具有压倒性的优势,ZHOU 等^[20]比较了 Tonbridge 与 Solitaire 取栓支架在 AIS 犬模型中的有效性和安全性,结果表明两组产品在各方面表现均无差异,可以用于进一步的临床检测。

1.3 实验羊

羊有着与人类近似的血流动力学特征和实验室指标,在常见的哺乳动物中羊的药理反应最接近人类。绵羊性格温顺、易于管理、术后不易感染、手术耐受性好,因此常被用于长期的植入型医疗器械的评估。

成年羊的体型、心率、心输出量和心内压力等指标与健康的年轻人相似,心脏的大小及结构也几乎相同,在评估心血管植入装置方面具有天然的优势,用于评估的材料及器械无需进行尺寸改造便可直接适配^[21]。CARNEY 等^[22]在绵羊主动脉处植入狭窄环构建了主动脉狭窄模型,随后将其用于主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)装置的在体长期评估,评价了 TAVR 装置的安全性和有效性。

羊的后置骨骼结构和骨密度与人类下肢的变化趋势有诸多相似性。在羊所有的承重关节中,股骨、膝关节以及下肢运动节段的与人类最为相似,因此常被用于骨科植入物的评价。例如,WILLIAMSON 等^[23]在绵羊中评估了用于骨肿瘤切除的机器人系统,证明该系统可以重复且精确地切除骨肿瘤,并且可以实现高精度地植入物放置,植入物与骨骼之间的间隙极小。KAISER 等^[24]在绵羊的体内比较了 3 种骨水泥的使用效果,结果表明新型纽贝利水泥在凝结时间以及降解性上具有明显优势。

1.4 非人灵长类动物

非人灵长类动物(non human primates, NHPs)与人类具有 98% 以上的同源^[25],在遗传、行为、认知、解剖结构等方面都与人类极为相似,因此被视为最理想的实验动物,研究结果往往容易推广到实际临床应用中^[26]。非人灵长类动物具有高级的脑功能结构,其高度发达的前额叶皮质控制着其他实验动物所不具备的高级认知功能^[27],是

精神类疾病研究首选的实验动物。

目前在医学研究中广泛应用的非人类灵长类动物主要有恒河猴(*Macaca mulatta*)和食蟹猴(*Macaca fascicularis*)两种。作为人源化程度最高的动物,非人类灵长类动物在医疗器械的开发过程中扮演着重要角色,被广泛应用于呼吸系统^[28]、影像学系统^[29]和神经植入装置^[30]等各个方面的研究。虽然非人灵长类动物在医疗器械研究领域具有先天的优势,但是其成本高昂且数量有限,因此一般被用于临床前研究的最后阶段,美国的食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和中国的食品药品监督管理局(State Food and Drug Administration, SFDA)都已明确要求二类以上的新药在进入临床实验前,必须取得非人灵长类动物实验^[31]的可靠数据。

2 大动物疾病模型的建立

对于大部分医疗器械,由于疾病的复杂性,仅在健康的动物体内实验不足以评价产品的特性,因此需要根据医疗器械针对的疾病建立相应的疾病模型。建立动物模型需要遵守以下 5 个原则:(1)相似性:基于人类疾病复制的动物疾病模型,目的是从中推广应用于人体的有关规律;(2)可重复性:理想的动物模型应该是可重复的,甚至是可标准化的;(3)可靠性:建立的动物模型应该力求可靠地反映人类疾病,即可特异地反映某种疾病或某种机能、代谢以及结构变化,应具备该种疾病地主要症状和体征;(4)适用性和可控性:供医学研究用的动物模型,在建立时应考虑到今后临床应用和便于控制该疾病的发展;(5)易行性和经济性:建立动物模型的方法应尽量做到容易执行和合乎经济原则。根据建立模型的方法可以将动物疾病模型分为以下 3 类:自发性模型动物、转基因模型动物以及诱发性模型动物。

2.1 自发性模型动物

自发性模型动物是指在自然条件下受到先天性或遗传性因素而发生疾病的动物。自发性模型动物疾病发生和发展的过程与人类疾病相似,可以观察到遗传因素以及环境因素对疾病发生造成的影响。但自发性模型动物同样具有缺点:造模周期过长、实验动物数量需求较大,因此这类模型动物往往价格高昂,且自发性模型动物

大都具有异质性,存在较大的个体差异,难以获得大量性状均匀的疾病模型,在国内的实际应用较少。

目前国内自发性模型动物的研究主要集中在鼠、兔等小型动物,主要是由于大型动物模型的成本高昂且难以获取,限制了其广泛应用。关于自发性模型动物获取主要有 2 种方法:(1)从自然繁殖的动物中挑选出与人类疾病症状近似的动物疾病模型,例如,新生猪中大约有 1%会出现先天的异常或者缺陷,包括主动脉瓣下狭窄(subaortic stenosis, SS)、三尖瓣发育不良(dysplasia of the tricuspid valve, DPTV)、房室隔缺损(atrioventricular septal defect, AVSD)、右心室畸形(malformation of the moderator band, MFMB)、肺动脉瓣狭窄(pulmonary stenosis, PS)等^[32-33];(2)则是利用筛选出的自发性疾病动物进行育种,从后代中持续获得稳定的疾病模型。这种方法通常只适用于受遗传因素影响的疾病建模,如自发性 II 型糖尿病动物模型^[34]。但这种方法同样存在缺点,频繁的同系繁殖会导致后代的疾病发生^[35]。

2.2 转基因模型动物

转基因模型动物是指通过实验方法敲除内源基因或者转入外源基因的动物,通过这种方式构建的疾病模型可以为疾病的基因治疗提供理论基础,但是不能完全真实地反映临床患者的病因以及病理情况。

随着 CRISPR-Cas9 等基因编辑技术的发展,转基因模型动物的研究越来越普遍,多见于啮齿类动物,在猪、猴等动物中也有报道。JIANG 等^[36]通过敲除小鼠心肌细胞中的 Rhau 基因成功建立了小鼠心衰模型。LIU 等^[37]和 QIU 等^[38]在食蟹猴中敲除了 *BMAL1* 基因从而构建了生物节律紊乱模型,建模后的动物表现出昼夜活动异常、环境探索行为减少以及面对新事物出现负面反应,与抑郁症患者症极为相似。日本学者 UMEYAMA 等^[39]通过体细胞核移植的方式制造了携带 HNF1 α 基因的转基因猪,成功获得了糖尿病猪模型,出现高血糖、低胰岛素分泌等糖尿病的病理特征。

2.3 诱发性模型动物

诱发性模型动物是指通过使用不同的致病

因素(物理、化学、生物等)作用于动物,从而得到特定疾病动物模型的动物,即通过手术、药物或饮食等诱导方式建立动物疾病模型。诱发性模型动物造模成本较低、耗时较短、造模难度更低、造模具有均一性且更容易控制,是国内外使用最多的模型动物。

手术造模是医疗器械开发过程中使用较多的动物模型。与药物研究不同,许多医疗器械受限于尺寸大小,无法在小鼠等小型动物中进行评价。猪、羊等大型动物在器官尺寸上更贴近人类,因此,这些大型动物被广泛应用于医疗器械评价。LOUKANOV 等^[40]通过心肺分流术和结扎左肺动脉成功在猪体内建立了肺动脉高血压,并伴随肺循环血管阻力。LI 等^[41]则对猪进行外科开胸手术,通过断裂腱索的方式成功建立了猪二尖瓣反流模型,与假手术组相比,实验组的左心房扩大,心肌纤维化明显增加,左心房收缩功能明显下降,超声结果显示出现了重度二尖瓣反流。这些建模成功的动物后续可以用于新型人造瓣膜的在体植入评价^[42]。绵羊也是心血管类医疗器械广泛使用的实验动物,BUSZMAN 等^[43]首先建立了 21 只主动脉狭窄羊模型,随后对其进行经导管主动脉植入术,用以评价新型球囊扩张导管。类似的评价方法也适用于其他方面的医疗器械研究。VARGA 等^[44]通过手术在绵羊体内制造髌骨软骨缺损,用于评价新型骨水泥的治疗效果。结果显示新型骨水泥与关节软骨具有高度的生物相容性,能够用于软骨缺损的治疗。通过手术建立的疾病模型症状相对均一,造模方法成熟可控,因此实际应用比例较高。

药物诱导同样应用广泛,通过选择适合的化学药物诱导剂对动物进行处理,从而得到特定的疾病模型。由于成本等因素的限制,药物诱导模型多见于小型动物中。ZAMBRASKI 等^[45]使用醋酸脱氧皮质酮(deoxycorticosterone acetate, DOCA)或者高盐处理 21 d,建立了稳定的小型猪高血压(hypertension)模型,平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)增加了大约 32%,肾皮质内血流量明显增高。使用糖皮质激素可以成功建立小鼠骨质疏松模型,使其形成骨受损并且骨折风险以剂量依赖性的方式增加^[46]。TALAVERA 等^[47]发现每隔 7 d 对兔进行静脉注射柔红霉素 4 mg/kg,

持续 6 周后可以提高扩张性心肌病的发生概率。

饮食诱导造模适用于建立肥胖症、动脉粥样硬化、高血脂、糖尿病等疾病模型。这种建模方式能够在病因和病理上最大程度地还原人体疾病模型,被广泛应用于疾病发病机制和医疗器械治疗的研究中^[48]。HOLVOET 等^[49]通过对小型猪进行持续的高脂饮食喂养,发现高脂饮食组的高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)都显著上升,喂养 4 个月后变化趋于稳定,形成了高胆固醇症。饮食诱导建模的时间相对较长,但是成功构建的动物模型更接近临床患者的疾病特征。例如,GUERRATY 等^[50]对通过为期 6 个月的高胆固醇饮食(12%脂肪、1.5%胆固醇)饲养成功建立了主动脉钙化猪模型,解剖结果显示猪的主动脉瓣局部增厚且不透明,组织学切片可见瓣膜组织中存在脂质沉淀以及钙结节,为研究猪瓣膜作为生物工程瓣膜材料来源的可行性提供了理论基础。

3 不足与展望

随着动物实验的迅速增加,实验动物的质量控制和实验管理成为急需解决的问题。从实验动物的质量控制到实验操作过程中的操作规范,都需要更加严格地控制把关,以避免动物遗传背景不统一或人为实验操作不规范对动物实验结果和医疗器械评价的可靠性产生影响。

相较于使用健康的实验动物,更多的医疗器械实验更倾向于选择疾病动物模型作为实验动物,但大动物疾病模型的研究报道相对较少,并且疾病种类的多样性以及实验需求的差异性导致了难以制定统一的造模方法。例如,在建立二尖瓣关闭不全的疾病模型时,虽然都是通过手术建模,但是从具体的方法又可以分为破坏二尖瓣腱索^[51]、损伤二尖瓣瓣叶^[52]、扩大二尖瓣瓣环^[53]、冠状动脉结扎^[54]等方式,这些手术方法的不同直接导致疾病模型的效果具有差异。此外,模型建立完成后的评价也存在问题。由于动物的疾病耐受性与人类有所差异,人为诱导下产生的疾病与自然发病也有不同,因此大动物疾病模型建立之后的评价标准是否应该沿用人类疾病

的评判标准尚无定论。以二尖瓣反流程度判定为例,不同研究中的评价标准有所区别。LI 等^[41]建立的二尖瓣关闭不全模型以反流面积与左心房面积(regurgitant area/left atrial area, RA/LAA)的比率作为评价轻重程度标准,与临床中常用的反流分数(regurgitant fraction, RF)有所不同;而有些研究仅通过比较术前术后超声指标的变化来判断,却没有具体的评价标准^[55]。这些问题都在一定程度上影响了疾病模型的发展。只有建立起标准化的造模方法和统一的疾病模型评价标准,才能进一步推动疾病模型在医疗器械研究中的应用。

随着国产医疗器械的发展,需要对用于临床前评估的大动物研究进行优化。在疾病模型的建立过程中,应确保建模方法标准统一,以保证入组模型的均一性和稳定性。解决了以上问题,医疗器械大动物研究将迈向新的高度,也会进一步促进医疗器械研发和临床应用的发展,提升我国医疗器械产业的创新能力和国际竞争力。

参 考 文 献(References)

[1] 蔡天智. 我国医疗器械产业发展前景 [J]. 中国医疗器械信息, 2012, 18(12): 19–22, 26.
CAI T Z. The trade development prospects of China's medical device industry [J]. Chin Med Device Inf, 2012, 18(12): 19–22, 26.

[2] 中华人民共和国国务院. 中国制造 2025 [EB/OL]. (2015-05-19) [2024-12-17]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2015-05/19/content_9784.htm.
State Council of the People's Republic of China. Made in China 2025 [EB/OL]. (2015-05-19) [2024-12-17]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2015-05/19/content_9784.htm.

[3] 中华人民共和国国务院. “健康中国 2030”规划纲要 [EB/OL]. (2016-10-25) [2024-12-17]. https://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content_5124174.htm.
State Council of the People's Republic of China. Outline of the “Healthy China 2030” plan [EB/OL]. (2016-10-25) [2024-12-17]. https://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content_5124174.htm.

[4] 史新立, 田佳鑫, 骆庆峰, 等. 如何积极推进高端创新医疗器械发展 [J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(21): 15–18.
SHI X L, TIAN J X, LUO Q F, et al. How to actively promote the development of high-end innovative medical devices [J]. Chin Med Device Inf, 2020, 26(21): 15–18.

[5] 秦川, 魏泓. 实验动物学 [M]. 北京: 人民卫生出版社; 2015.
QIN C, WEI H. Laboratory animal science [M]. Beijing: People's Medical Publishing House; 2015.

[6] MCGONIGLE P, RUGGERI B. Animal models of human disease: challenges in enabling translation [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 87(1): 162–171.

[7] 吴丰春, 魏泓, 甘世祥, 等. 巴马小型猪与贵州小型香猪遗传多样性的 RAPD 分析 [J]. 实验生物学报, 2001, 34(2): 115–119.
WU F C, WEI H, GAN S X, et al. Analysis on genetic diversity to Bama miniature pigs and Guizhou miniature pigs by rapid [J]. Acta Biol Exp Sin, 2001, 34(2): 115–119.

[8] 王芳, 牛冬, 余旭平, 等. 猪生物医学模型研究进展 [J]. 动物医学进展, 2009, 30(4): 99–102.
WANG F, NIU D, YU X P, et al. Progress on swine biomedical model [J]. Prog Vet Med, 2009, 30(4): 99–102.

[9] MIYAGI C, FUKAMACHI K, MIYAMOTO T, et al. Characterization of left atrial assist device implantation: Early results of *ex vivo* anatomical assessment [J]. Artif Organs, 2023, 47(1): 129–137.

[10] ZHANG B L, BIANCO R W, SCHOEN F J. Preclinical assessment of cardiac valve substitutes: current status and considerations for engineered tissue heart valves [J]. Front Cardiovasc Med, 2019, 6: 72.

[11] MOHIUDDIN M M, SINGH A K, SCOBIE L, et al. Graft dysfunction in compassionate use of genetically engineered pig-to-human cardiac xenotransplantation: a case report [J]. Lancet, 2023, 402(10399): 397–410.

[12] BIVIN W S, MCCLURE R C. Deciduous tooth chronology in the mandible of the domestic pig [J]. J Dent Res, 1976, 55(4): 591–597.

[13] SONOYAMA W, LIU Y, FANG D, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine [J]. PLoS One, 2006, 1(1): e79.

[14] 王洋, 陈克研, 张贺, 等. 巴马小型猪在达芬奇机器人手术系统中的麻醉管理 [J]. 中国畜牧兽医, 2012, 39(6): 227–230.
WANG Y, CHEN K Y, ZHANG H, et al. Anesthetic management in Bama minipigs with da vinci robotic operating system [J]. Chin Anim Husbandry Vet Med, 2012, 39(6): 227–230.

[15] LIM S, OH Y I, JEONG J W, et al. Pharmacokinetics of intravenous administered two different high doses of ascorbic acid in healthy beagle dogs [J]. J Adv Vet Anim Res, 2019, 6(4): 481–485.

[16] BUOTE N, CHALON A, MAIRE J, et al. Preliminary experience with robotic cholecystectomy illustrates feasibility

- in a canine cadaver model [J]. Am J Vet Res, 2023, 84(10): 1–8.
- [17] MUÑOZ F, LÓPEZ-PEÑA M, MIÑO N, et al. Topical application of melatonin and growth hormone accelerates bone healing around dental implants in dogs [J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2012, 14(2): 226–235.
- [18] KAR S, HOU D, JONES R, et al. Impact of Watchman and Amplatzer devices on left atrial appendage adjacent structures and healing response in a canine model [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(7): 801–809.
- [19] GUO G, HU J, WANG F, et al. A fully degradable transcatheter ventricular septal defect occluder: Towards rapid occlusion and post-regeneration absorption [J]. Biomaterials, 2022, 291: 121909.
- [20] ZHOU G, LI M H, LU H T, et al. No inferiority of Tonbridge thrombectomy device for acute thrombus retrieval compared with Solitaire device: an experimental evaluation with a canine distal external carotid-maxillary artery occlusion model [J]. J Neurointerv Surg, 2018, 10(11): 1085–1091.
- [21] WAKSMAN R, PICHARD A D. Will TAVR become the default treatment for patients with severe aortic stenosis? [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(2): 122–124.
- [22] CARNEY J P, SCHAPPA FAUSTICH J, LAHTI M T, et al. New model for the assessment of transcatheter aortic valve replacement devices in sheep [J]. J Invest Surg, 2022, 35(2): 371–377.
- [23] WILLIAMSON T, RYAN S, BUEHNER U, et al. Robot-assisted implantation of additively manufactured patient-specific orthopaedic implants: evaluation in a sheep model [J]. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2023, 18(10): 1783–1793.
- [24] KAISER F, SCHRÖTER L, WOHLFAHRT P, et al. Exploring the potential of magnesium oxychloride, an amorphous magnesium phosphate, and newberyite as possible bone cement candidates [J]. J Biomater Appl, 2023, 38(3): 438–454.
- [25] OKANO H, KISHI N. Investigation of brain science and neurological/psychiatric disorders using genetically modified non-human primates [J]. Curr Opin Neurobiol, 2018, 50: 1–6.
- [26] CHAN A W. Progress and prospects for genetic modification of nonhuman primate models in biomedical research [J]. ILAR J, 2013, 54(2): 211–223.
- [27] 李乙江, 肖文娟, 赵玲, 等. 灵长类动物在人类神经系统疾病动物模型中的应用 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2022, 49(5): 849–857.
- LI Y J, XIAO W X, ZHAO L, et al. Application of Primates in human nervous system diseases animal models research [J]. Prog Biochem Biophys, 2022, 49(5): 849–857.
- [28] CABRERA M, PENNEC D L, GUELLEC S L, et al. Influence of mesh nebulizer characteristics on aerosol delivery in non-human Primates [J]. Eur J Pharm Sci, 2023, 191: 106606.
- [29] CHU W T, CASTRO M A, REZA S, et al. Novel machine-learning analysis of SARS-CoV-2 infection in a subclinical nonhuman primate model using radiomics and blood biomarkers [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 19607.
- [30] 张少辉, 米莉莉. 论中美两国在药品监督管理方面的差异性 [J]. 中国药房, 2003, 14(7): 423–425.
- ZHANG S H, MI L L. Discussion on the difference between FDA and SDA in drug administration [J]. Chin Pharm, 2003, 14(7): 423–425.
- [31] PRINS N W, MYLAVARAPU R, SHOUP A M, et al. Spinal cord neural interfacing in common marmosets (*Callithrix jacchus*) [J]. J Neural Eng, 2020, 17(1): 016031.
- [32] SWINDLE M M, THOMPSON R P, CARABELLO B A, et al. Congenital cardiovascular disease. in biomedical research [M]. Ames IA: Iowa State University Press, 1992, 176–1841.
- [33] MITCHELL S E, ANDERSON J H, SWINDLE M M, et al. Atrial septostomy: stationary angioplasty balloon technique-experimental work and preliminary clinical applications [J]. Pediatr Cardiol, 1994, 15(1): 1–7.
- [34] ASRAFUZZAMAN M, CAO Y, AFROZ R, et al. Animal models for assessing the impact of natural products on the aetiology and metabolic pathophysiology of Type 2 diabetes [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89: 1242–1251.
- [35] SRINIVASAN K, RAMARAO P. Animal models in type 2 diabetes research: an overview [J]. Indian J Med Res, 2007, 125(3): 451–472.
- [36] JIANG M, HU H, ZHAO K, et al. The G4 resolvase RHAU modulates mRNA translation and stability to sustain postnatal heart function and regeneration [J]. J Biol Chem, 2021, 296: 100080.
- [37] LIU Z, CAI Y, LIAO Z, et al. Cloning of a gene-edited macaque monkey by somatic cell nuclear transfer [J]. Natl Sci Rev, 2019, 6(1): 101–108.
- [38] QIU P, JIANG J, LIU Z, et al. BMAL1 knockout macaque monkeys display reduced sleep and psychiatric disorders [J]. Natl Sci Rev, 2019, 6(1): 87–100.
- [39] UMEYAMA K, WATANABE M, SAITO H, et al. Dominant-negative mutant hepatocyte nuclear factor 1alpha induces diabetes in transgenic-cloned pigs [J]. Transgenic Res, 2009, 18(5): 697–706.
- [40] LOUKANOV T, GEIGER R, AGRAWAL R. Animal models

- related to congenital heart disease and clinical research in pulmonary hypertension [J]. *Cardiology*, 2010, 116(1): 18–25.
- [41] LI B, CUI Y, ZHANG D, et al. The characteristics of a porcine mitral regurgitation model [J]. *Exp Anim*, 2018, 67(4): 463–477.
- [42] SAZZAD F, KOLLENGODE R, BEVERLY C L X, et al. Preclinical large animal *in vivo* experiments for surgically implanted atrioventricular valve: reappraisal and systematic review [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2023, 19(1): e170622206130.
- [43] BUSZMAN P P, KACHEL M, MILEWSKI K P, et al. Long-term bio-functional performance of a novel, self-positioning balloon expandable transcatheter biological aortic valve system in the ovine aortic banding model [J]. *Cardiol J*, 2024, 31(1): 124–132.
- [44] VARGA M, KRESAKOVA L, DANKO J, et al. Tetracalcium phosphate biocement hardened with a mixture of phytic acid-phytase in the healing process of osteochondral defects in sheep [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15690.
- [45] ZAMBRASKI E J, CICCONE C D. Effects of aortic constriction and renal denervation in DOCA-hypertensive swine [J]. *Am J Physiol*, 1987, 253(6): F1223–F1231.
- [46] COMPSTON J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update [J]. *Endocrine*, 2018, 61(1): 7–16.
- [47] TALAVERA J, GIRALDO A, FERNÁNDEZ-DEL-PALACIO M J, et al. An upgrade on the rabbit model of anthracycline-induced cardiomyopathy: shorter protocol, reduced mortality, and higher incidence of overt dilated cardiomyopathy [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 465342.
- [48] YIN W, LIAO D, XI S, et al. NO-1886 (ibrolipim) decreases ectopic lipids deposition, protects pancreatic β cell in high fat, high sucrose diet-fed mini-pig [J]. *J Endocrinol*, 2004, 180: 399–408.
- [49] HOLVOET P, THEILMEIER G, SHIVALKAR B, et al. LDL hypercholesterolemia is associated with accumulation of oxidized LDL, atherosclerotic plaque growth, and compensatory vessel enlargement in coronary arteries of miniature pigs [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(3): 415–422.
- [50] GUERRATY M A, GRANT G R, KARANIAN J W, et al. Hypercholesterolemia induces side-specific phenotypic changes and peroxisome proliferator-activated receptor- γ pathway activation in swine aortic valve endothelium [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(2): 225–231.
- [51] KUNZELMAN K S, LINKER D T, SAI S, et al. Acute mitral valve regurgitation created in sheep using echocardiographic guidance [J]. *J Heart Valve Dis*, 1999, 8(6): 637–643.
- [52] CIRERA S, MOESGAARD S G, ZOIS N E, et al. Plasma proANP and SDMA and microRNAs are associated with chronic mitral regurgitation in a pig model [J]. *Endocr Connect*, 2013, 2(3): 161–171.
- [53] YAMAUCHI H, FEINS E N, VASILYEV N V, et al. Creation of nonischemic functional mitral regurgitation by annular dilatation and nonplanar modification in a chronic *in vivo* swine model [J]. *Circulation*, 2013, 128(11): S263–S270.
- [54] SCHMITTO J D, COSKUN K O, COSKUN S T, et al. Hemodynamic changes in a model of chronic heart failure induced by multiple sequential coronary microembolization in sheep [J]. *Artif Organs*, 2009, 33(11): 947–952.
- [55] 钟丽珊, 杨燕晨, 黄燕莹, 等. 采用经心尖人工腱索植入装置建立二尖瓣反流动物模型 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2023, 31(4): 570–575.
- ZHONG L S, YANG Y C, HUANG Y Y, et al. Establishment of mitral regurgitation model by a transapical artificial chordae tendineae implantation device in swines [J]. *Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 31(4): 570–575.

[收稿日期] 2024-01-23