

疝疾病动物模型研究及新型疝修补材料应用进展

费彬¹, 郭文科², 郭建平²

(1. 山西医科大学汾阳学院, 汾阳 032200; 2. 山西医科大学附属汾阳医院, 汾阳 032200)

[摘要] 疝是普外科常见病和多发病, 指体内器官整体或一部分离开正常的解剖位置, 通过先天或后天形成的薄弱点、缺损或空隙进入其他部位。疝的发生机制复杂, 与腹壁薄弱或腹腔内压增高等多种因素有关, 临床表现多样, 因类型、部位和严重程度的不同而有所差异。随着老龄化社会进程不断加剧, 疝的发病率呈逐年上升趋势。动物模型作为研究疝疾病的重要手段, 一方面能够检验新修补材料和新技术的安全性和有效性; 另一方面有助于临床医师探索新的手术方式, 并对某些疝疾病及其并发症的发生机制和新疗法展开研究。由于不同类型的疝疾病在病理生理机制上存在显著差异, 其动物模型的建立方法和评价标准也呈现出明显的多样性。此外, 动物模型的建立方法与实验目的密切相关, 不同的实验目的对动物模型的要求各不相同。因此, 根据不同的实验目的精准选择动物模型的建立方法, 是确保研究顺利开展并取得可靠成果的关键。为此, 本文综述了建立腹外疝(包括腹壁切口疝、腹股沟疝、脐疝、造口旁疝、嵌顿疝及盆底疝)、先天性膈疝、食管裂孔疝及脑疝动物模型的有效方法, 详细分析了这些模型的优缺点及相关的评价标准; 同时, 总结了一些新型疝修补材料在临床前疝疾病动物模型研究中的应用, 以期对疝疾病相关研究及治疗提供有价值的参考。

[关键词] 疝; 动物模型; 修补材料; 研究进展

[中图分类号] Q95-33; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2025)01-0055-12



Research Progress on Animal Models for Hernia Diseases and New Hernia Repair Materials

FEI Bin¹, GUO Wenke², GUO Jianping²

(1. Fenyang College, Shanxi Medical University, Fenyang 032200, China; 2. Fenyang Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Fenyang 032200, China)

Correspondence to: GUO Jianping (ORCID: 0009-0005-2655-7127), E-mail: gjphr@126.com

[ABSTRACT] Hernia is a common and frequently occurring condition in general surgery, referring to the displacement of an organ or part of an organ from its normal anatomical position through a congenital or acquired weak point, defect, or space into another area. Its pathogenesis is complex, involving multiple factors such as abdominal wall weakness or increased intra-abdominal pressure. The clinical manifestations of hernia vary depending on its type, location, and severity. As the aging of the population continues to advance, the incidence of hernia has been increasing annually. Animal models serve as an important tool in hernia research. They enable the evaluation of the safety and efficacy of new repair materials and techniques, as well as assisting clinicians in developing new surgical methods and investigating the mechanisms and novel therapies for certain hernia diseases and their complications. Given the significant differences in the pathophysiological mechanisms of different types of hernia diseases, the methods and evaluation criteria for establishing animal models are highly diverse. Furthermore, the methods for establishing animal models are closely related to experimental objectives, and different experimental goals require different animal models. Therefore, selecting appropriate animal models based on experimental objectives is crucial for ensuring the smooth progress of research and obtaining reliable results. To this end, this review summarizes effective methods for establishing animal

[基金项目] 山西省教育厅高校科技创新项目“铜绿假单胞菌注射液对腹腔镜疝修补术后血清肿治疗的探索”(2022L177)

[第一作者] 费彬(1999—),男,硕士研究生,研究方向:胃肠、疝外科疾病的诊疗。E-mail: feibin2022@163.com。ORCID: 0009-0007-9428-4890

[通信作者] 郭建平(1964—),男,本科,主任医师,研究方向:胃肠、疝外科疾病的诊疗。E-mail: gjphr@126.com。ORCID: 0009-0005-2655-7127

models for external abdominal hernias (including incisional hernia, inguinal hernia, umbilical hernia, parastomal hernia, incarcerated hernia, and pelvic floor hernia), congenital diaphragmatic hernia, hiatal hernia, and cerebral hernia. It provides a detailed analysis of the advantages, disadvantages, and evaluation criteria of these models. Additionally, this review summarizes recent preclinical applications of new hernia repair materials, aiming to provide references for animal experimental research in the field of hernia studies.

[Key words] Hernia; Animal model; Repair material; Research progress

疝是指组织或器官的一部分因组织薄弱、缺损或异常的腔内压力升高,而离开正常的解剖位置,并向组织薄弱、缺损处突出而形成的结构,俗称疝气。临床中常见的腹外疝包括腹股沟疝、切口疝、脐疝、造口旁疝及嵌顿疝等,其他疝还有先天性膈疝、食管裂孔疝、脑疝和脊髓疝等。随着现代外科的发展,疝修补手术已从传统张力修补发展到目前广泛开展的开放无张力修补术和腹腔镜疝修补术,甚至出现了机器人手术系统的运用。此外,材料科学的不断创新和发展,能够帮助临床医师进行更加精简的手术,以提炼出更加安全可靠的手术方式^[1]。在修补材料和技术不断创新的过程中,动物实验发挥了不可替代的作用。新型手术方式和修补材料需要基于大量动物实验才能进入临床使用,而一个良好的动物模型是实验成功的关键因素。本综述通过总结各种疝疾病相关动物模型的建立方法、优缺点,以及一些新型疝修补材料的临床前应用情况,归纳了建立稳定疝模型的有效方法,以期对疝疾病的动物实验研究提供参考。

1 腹外疝动物模型

腹外疝(external abdominal hernia)是临床上一种常见外科疾病,主要指腹腔内脏器或组织通过腹壁薄弱点或缺损处向外突出,形成可见或可触及的肿块。常见的腹外疝包括切口疝、腹股沟疝、脐疝、造口旁疝及嵌顿疝等。腹外疝动物模型是研究腹外疝发病机制、治疗方法和新型修补技术的重要工具,为临床转化提供了关键支持。每种腹外疝发生发展过程不同,其动物模型构建方法亦不同,现总结如下。

1.1 腹壁切口疝动物模型

切口疝(incisional hernia)是由于切口表面的皮肤虽愈合,但切口部位的肌肉或筋膜未愈合或仅部分愈合,导致组织或内脏从切口膨出,从而继发的一系列病理生理学变化。切口疝的发生,一方面与患者的自身因素有关,如年龄、体重、吸烟与否、营养状况及基础疾病等;另一方面,外科医师对各种手术细节的

把控也起到至关重要的作用,如切口的选择、术中对切口的保护及切口的缝合关闭技术等^[2]。

腹部手术后切口疝发生率高达12.7%~23%,因此,在腹壁疝动物模型中以腹壁切口疝为主^[3]。为了更好地模拟实际临床,此动物模型均为手术诱发模型。造模层次和方法大致可分为3种:腹膜前全层肌肉切开但不切除肌肉组织(方法1);切除部分肌层,即去除腹膜前部分腹直肌层,缺损面积较大的也会去除部分腹外斜肌和腹内斜肌(方法2);腹膜前全层肌肉缺损或全层腹壁切除(含腹膜)(方法3)。目前,尚无评价腹壁切口疝模型的统一标准,但一般应满足以下几点:形成明显包块;无死亡或体重改变;无自愈倾向。此外,腹壁缺损大小,目前也无统一标准,不同学者对此有不同的理解,或根据实验目的而定标准。目前,该模型常用的实验动物有猪、兔和鼠等,相关总结如表1所示。

1.1.1 猪模型

猪具有体型大,在腹壁厚度、强度和组织构成方面与人类腹壁比较接近等优势,常被用作腹壁疝修补术的临床前模型^[3]。但也存在成本高,手术及麻醉操作难度大等缺点,导致近几年其使用率呈逐渐下降趋势^[4]。

有学者通过方法1,于体重为20~25 kg的雌性小型猪上腹部中线造10 cm切口,再分离腹白线两侧肌层形成疝缺损,结果于术后1周可形成典型的切口疝;但也有学者认为此法仅行单纯腹壁切口,由于肌肉交错容易使伤口自愈,导致造模成功率低^[3,5]。Sahoo等^[6]通过方法2和方法3创建了3种不同损伤程度的疝模型:腹直肌部分厚度缺损(10 cm×5 cm),保留腹直肌后鞘;腹膜前全层肌肉缺损(15 cm×7.5 cm),同时制造腹膜切口缺损并缝合关闭腹膜缺损;腹膜前全层肌肉缺损(11 cm×10 cm)。以上3种模型均在术后2周出现明显切口疝。但有学者认为术中腹壁肌肉层次较难判断,且术后动物的运动导致各层腹壁肌肉受力改变,导致疝形成率和疝环的尺寸不稳定^[3]。仲洁

等^[3]按照人类平均身高170 cm,大腹壁疝的腹壁缺损最大径>12 cm的比例,设计大小约4 cm×2 cm椭圆形猪下腹部腹壁全层缺损,结果术后1个月所有实验猪均出现明显腹壁切口疝;术后3个月行疝环单纯修补术后又均出现疝复发,这表明该模型无自愈倾向,可推荐使用。

1.1.2 犬模型

犬体型相对适中,腹壁解剖结构在很多方面与人类较为相似,也被用作腹壁切口疝动物模型。国外学者通过切除腹壁全层组织构建切口疝模型,缺损大小不一,多用于修补材料的组织学评估^[7-8]。但由于犬饲养管理和手术麻醉复杂等原因,近年来很少使用。

1.1.3 兔模型

家兔腹壁结构与人体大致相似,存在腹内斜肌、腹外斜肌及腹横肌等组织结构,具有体型小、易操作等优点,也是常用的动物模型,但近几年其使用率也呈逐渐下降趋势^[4]。国内学者根据人类平均身高170 cm,大腹壁疝的腹壁缺损最大径>12 cm的比例,设计缺损大小,经实验验证,制造大小约3 cm×3 cm的缺损是一种可靠的方法^[9-10];而在国外的研究中,形成疝缺损大小不一,如Benito-Martínez等^[11]和Pérez-Köhler等^[12]的研究中实验人员于侧腹部制造大小为5 cm×2 cm缺损、大小6 cm×4 cm缺损等。在这些研究中,研究重点在修补材料,可能忽略了这种造模方法是否可行的问题。

1.1.4 大鼠模型

国内外学者通过同样的手术方法制备出大鼠腹壁切口疝模型,该模型不仅简单有效、重复性好,还兼顾经济性和易行性,其使用率呈逐年上升趋势^[4,13-14]。Sahin等^[15]比较了单纯腹壁切口与腹壁肌肉切除造模效果,发现通过腹壁肌肉切除形成的大鼠疝模型,在疝囊大小、张力和延伸值方面,都是统计学上最理想的切口疝模型。此外,国内有学者通过在大鼠腹部切除3 cm×0.6 cm全层腹壁肌肉组织,再使用商业化聚丙烯补片对腹壁缺损进行无张力修复评估,结果同样表明,这一制作切口疝小动物模型的方法操作简便,成功率高且可重复性好^[13]。

1.2 腹股沟疝动物模型

腹股沟疝(inguinal hernia)是指发生在腹股沟区域的腹外疝,其发病机制目前尚不明确,可能与性别、年龄、家族史、先天因素如鞘状突未闭、腹股沟管发育短等,及后天因素如机体生长发育及一些慢性病,

如肝病、腹水、肾病等相关^[16]。目前,腹股沟疝的手术技术已十分成熟,难以从无张力疝修补术的理念方面进行突破,当前更多聚焦于修补材料的研发。在这个不断创新的领域中,腹股沟疝动物模型发挥着重要作用。腹股沟疝动物模型分为自发型、转基因型及手术诱发型。目前尚无统一评价标准,理想的腹股沟疝动物模型应具有与人类腹股沟区相似的解剖结构,能够形成大小适中,又便于进行观察和手术修复的疝缺损。该模型常用的实验动物有猪、兔和鼠等,相关总结如表1所示。

1.2.1 自发模型

常用的自发模型有猪模型和兔模型。猪的腹股沟区解剖结构与人类非常接近,其动物模型更加贴合临床。有报道称小型猪腹股沟阴囊疝发生率可达51.6%。小型猪腹股沟阴囊疝是由于小型猪小肠及网膜经腹股沟管进入鞘膜腔内引起,这与人类腹股沟斜疝在解剖结构与发病机制上十分相似,可作为一种自发型腹股沟疝模型^[17]。缺点是饲养经济成本高和实验操作复杂。

家兔先天具有腹股沟管内环口永不闭合的特点,即使家兔并不能自发形成疝,仍被大多数研究者采用^[18],故笔者将其归纳为自发模型。有研究表明,兔模型更适合小儿微创手术训练模型^[19],其缺点是腹股沟管内部空间小,局部解剖差异较大,适用条件有限。

1.2.2 转基因模型

腹股沟疝发生的一个潜在原因是作用于腹壁肌肉的性类固醇激素水平的改变,下腹肌组织中的芳香化酶将睾酮转化为雌二醇,会引起强烈的纤维化,导致肌肉萎缩和腹股沟疝^[20]。Zhao等^[21]的研究中,构建了含有完整的人类芳香化酶编码区,一个>75 kb的启动子区,包括启动子I.4、I.7、I.f、I.6、I.3和P II以及3'-聚腺苷化位点的芳香化酶转基因小鼠。在12周时,90%以上的雄性芳香化酶转基因小鼠可观察到双侧腹股沟阴囊疝。此模型主要用于性激素在疝疾病发病机制的相关研究。

1.2.3 手术诱发模型

手术诱发模型指通过外科手术在动物的腹股沟区制造缺损或薄弱区,模拟腹股沟疝的发生。通过切除或破坏腹股沟管的壁层结构,在精索旁、皮肤和腹腔之间形成缺损,缺损的内部被认为是深环(内口),外部被认为是浅环(外口),腹腔内容物可通过内口突出而形成疝^[22]。但此模型与人类腹股沟疝的形成差距较

大, 适用条件有限。

1.3 脐疝动物模型

脐疝 (umbilical hernia) 是常见的腹壁疝之一, 主要症状为肠管等腹腔内容物通过脐部薄弱区域突出体外。有研究表明, 脐疝的病因主要与腹壁结构发育和胶原代谢有关^[23]。脐疝动物模型为自发模型, 目前此模型尚无统一评价标准, 但一般包括以下几点: 脐部出现局限性的球形、半球形或椭圆形突起, 大小适中, 可重复性好; 疝内容物为正常腹壁脏器组织。该模型常用实验动物为大鼠, 相关总结如表1所示。

恽时锋等^[24]首次在SD大鼠繁育过程中发现3例大鼠自发性脐疝。另一项研究发现, 通过近交繁殖先天性脐疝大鼠获得能稳定遗传的大鼠脐疝模型, 随着近交系数增大, 大鼠脐疝发生率升高, F12、F13代脐疝发生率可达100%^[25]。孙天奇等^[26]的进一步研究表明, 遗传性脐疝大鼠模型表型特征明确, 生物学特性有别于SD大鼠, 可用于研究脐疝致病机制及其易感基因。

1.4 造口旁疝动物模型

造口旁疝 (parastomal hernia) 是一种特殊类型的切口疝, 由小肠或者结肠经造口侧方脱出所致。其病因主要与造口位置位于腹膜外, 腹壁筋膜开口过大, 造口肠段与腹膜、腹壁筋膜固定或愈合不良及持续性腹腔高压等有关^[27]。为了更好地评估修补补片在造口旁疝修补术中的生物相容性及力学性能, 临床前动物模型实验是不可或缺的环节。造口旁疝动物模型为手术诱发模型, 目前尚无统一评价标准, 但一个理想和典型的造口旁疝动物模型应该有明显的疝环、突出的疝囊以及一个造口。该模型常用实验动物为大鼠, 相关总结如表1所示。

Zhu等^[28]首次建立了造口旁疝动物模型, 在研究过程中发现造口旁疝评分与切除肌肉的位置和形状显著相关, 而非切除肌肉的体积。在动物选择方面, 发现兔对结肠造口手术表现出不耐受, 表现为持续腹泻并最终死亡; 而大鼠对结肠造口术的耐受性良好, 推荐使用。通过设计4种不同手术方式进行比较, 该研究结果发现, 通过在造口周围建立大小约 (纵) 3 cm× (横) 2 cm椭圆形腹直肌缺损形成造口旁疝模型, 其评分显著高于其他组, 可推荐作为建立大鼠造口旁疝模型的最佳方法。

1.5 嵌顿疝动物模型

嵌顿疝 (incarcerated hernia) 是指肠管等疝内容物

进入疝囊后无法自行还纳回腹腔的一种状态, 若疝内容物不能及时复位, 进而会发生血运障碍形成绞窄疝。建立嵌顿疝动物模型对于进一步研究其病理生理反应、探索早期诊断和治疗方法有重要意义。嵌顿疝动物模型为手术诱发模型, 目前尚无统一评价标准, 一般根据观察不同时间节点的肠管形态及组织学观察来模拟临床中疝内容物从嵌顿到较窄再到坏死的变化。该模型常用实验动物为大鼠, 相关总结如表1所示。

模型构建方法为腹部纵行切口进腹, 取回盲部近端肠管约4 cm并标记嵌顿部位, 测量嵌顿部位肠管直径分别为 d_1 、 d_2 , 将肠管置于皮肤与腹壁肌肉间的间隙, 确保皮肤缝合后对脱出肠管无压迫; 设定疝环直径为 D , 腹腔内注射生理盐水2 mL, 然后从上至下连续缝合腹膜及腹壁肌肉, 将肠管嵌顿于切口远心端, 形成人工疝环口, 直径为 $D=0.8 \times [(d_1+d_2)/2]$, 最后连续缝合皮肤。此造模操作简单易行, 已被多数学者应用并认可^[28-29]。

1.6 盆底疝动物模型

盆底疝 (pelvic floor hernia) 是指疝囊在骨盆盆缘以下的腹外疝, 主要分为闭孔疝、坐骨孔疝、盆底腹膜疝及会阴疝。盆底疝形成的病因有两方面: 各种原因导致的腹内压或盆腔内压力升高; 手术或非手术因素造成的盆底筋膜组织损伤^[30]。

盆底疝动物模型可分为手术诱发模型和转基因模型, 目前无统一评价标准, 一般应包括可还纳的疝囊并可触及疝环, 或通过再次解剖观察疝囊与疝环位置进一步验证。该模型常用实验动物有犬和小鼠, 相关总结如表1所示。

1.6.1 犬手术诱发模型

模型建立首先通过外科手术游离犬盆底肌肉筋膜组织间隙 (肛门外括约肌、坐骨尾骨肌和肛提肌、闭孔内肌间的间隙), 然后围手术期诱导便秘以提高实验犬腹内压。术后1个月, 实验犬均出现盆底疝, 经局部解剖进一步证实^[31]。

1.6.2 小鼠转基因模型

有研究发现, 一种源自野生C57BL/6品系的尿激酶型纤溶酶原激活剂缺陷转基因小鼠的直肠脱垂发生率很高, 可观察到直肠黏膜不可逆的脱出和整个会阴区域的肿胀现象; 经组织学检查发现, 该小鼠的周围肌组织出现不同程度的损伤和纤维化^[32]。此模型为盆底疝的发病机制研究提供了一种可选方法。

表1 腹外疝动物模型的构建方法及优缺点

Table 1 Methods for establishing animal models of external abdominal hernia, and their advantages and disadvantages

疝疾病类型 Types of hernia	构建方法 Establishment Methods	实验动物 Laboratory Animals	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
腹壁切口疝 Incisional hernia	手术诱发	猪	腹壁结构、生理功能与人类相似程度高, 临床转化率较高 ^[3-4]	成本较高, 手术、麻醉操作复杂 ^[3-4]
		犬	腹壁结构、腹腔压力变化规律等与人类相似 ^[7-8]	成本较高, 饲养管理和手术麻醉操作复杂 ^[7-8]
		兔	成本较低, 体型小, 操作简单 ^[4,11-12]	腹壁厚度、强度与人类差异较大 ^[4,11-12]
		鼠	成本低, 操作简单, 模型重复性好 ^[4,13-15]	腹壁厚度、强度与人类差异较大 ^[4,13-15]
腹股沟疝 Inguinal hernia	自发	猪	疝的发生机制更贴合临床实际, 可研究疾病自然发生过程 ^[17]	发生率低, 样本获取难度大; 遗传背景不明确 ^[17]
		兔	成本较低; 存在永不闭合内环口; 体积大小适中, 更适合腹腔镜手术操作训练 ^[18-19]	腹股沟区解剖与人类差距较大; 不能形成疝, 适用条件有限 ^[18-19]
	转基因	小鼠	可重复性强, 多用于机制研究 ^[20]	技术难度及成本高, 适用条件有限 ^[21]
	手术诱发	大鼠	可控制疝种类及严重程度, 快速成模型 ^[22]	与临床实际差距较大, 应用较少
脐疝 Umbilical hernia	自发	大鼠	发生机制更贴合临床, 可用于基因的研究 ^[26]	个体差异大 ^[24]
造口旁疝 Parastomal hernia	手术诱发	大鼠	成本低, 操作简单; 模型重复性好 ^[28]	腹壁厚度、强度与人类差异较大
嵌顿疝 Incarcerated hernia	手术诱发	大鼠	简单易行, 可控性和重复性好 ^[28-29]	疝内容物、疾病进展速度及治疗效果等多方面与临床存在一定差异 ^[28-29]
盆底疝 Pelvic floor hernia	手术诱发	犬	疝的发生机制更贴合临床实际情况 ^[31]	盆底局部解剖复杂, 不易识别, 与人类存在差异 ^[31]
	转基因	小鼠	可用于盆底疝的发病机制研究 ^[32]	技术难度及成本高, 适用条件有限 ^[32]

2 先天性膈疝动物模型

先天性膈疝 (congenital diaphragmatic hernia) 是一种出生缺陷, 每 2 000~4 000 例活产新生儿中就会出现 1 例^[33]。其特点是膈肌闭合不全, 胎儿腹腔器官疝入胸腔, 导致肺发育不良和血管重塑, 引起出生后肺动脉高压和心功能不全, 致死率可达到 50%^[34]。先天性膈疝的病因尚不清楚, 但约有三分之一的病例被认为与多基因遗传有关^[35]。除了手术方法外, 先天性膈疝的治疗选择很有限。因为对其病因知之甚少, 因此需要更好的实验模型来阐明其发病机制, 同时测试新的治疗方法。

先天性膈疝动物模型尚无统一评价标准, 不同学者根据自己的研究目的和方法, 采用不同的评价指标。一般来说, 膈疝发生率及与人类先天性膈疝发生的相似程度 (如膈肌缺损位置, 及临床表现等) 是重点观察指标。膈疝动物模型可分为转基因模型、药物诱发模型及外科手术诱发模型, 相关总结如表 2 所示。

2.1 转基因模型

先天性膈疝转基因模型指通过基因敲除而诱发先天性膈疝的啮齿类动物模型。迄今为止, 大约 30% 的

先天性膈疝新生儿已被确定为遗传因素所致^[35-36]。随着近年来创新分子技术的出现, 先天性膈疝转基因动物模型越来越普遍, 为膈缺损及相关肺异常的发病机制和病因提供了新的候选基因和信号通路^[37]。目前, 小鼠基因组数据库 (<http://www.informatics.jax.org>) 中已列出了 18 种与人类先天性膈疝表型相似的小鼠模型。先天性膈疝转基因动物模型不仅可以模拟膈疝的自然发生, 而且有助于人们了解其所涉及的基因以及这些基因的修饰如何改变疾病的进程, 是研究产前治疗先天性膈疝最常用的动物模型^[38], 但这种模型也存在技术难度和成本高的缺点。

2.2 药物诱发模型

药物诱发模型指将硝基酚用于受孕啮齿动物, 其会导致动物后代出现先天性膈疝和肺发育不良的情况^[39]。通常情况下, 将 100 mg 硝基酚溶解在 1 mL 橄榄油中, 在妊娠第 9.5 天给药时, 40%~60% 的后代出现左侧先天性膈疝; 而在妊娠第 11 天给药时, 出现右侧先天性膈疝更为常见^[40]。这种模型经济、方便, 同时可模拟人类膈疝不同严重程度的肺和膈胚胎发育研究^[41], 但也存在一些缺点: 首先, 硝基酚仅应用于啮齿动物, 尚无研究显示其对大型动物有效; 其次, 硝

基酚干预的无先天性膈疝胎儿也出现肺发育不良, 因为其致畸作用涉及多个器官, 特别是对各种肺细胞的影响; 因此, 无法区分肺发育不良是由于疝内容物的机械压迫还是致畸作用所致^[39]。

2.3 手术诱发模型

手术模型的优点在于手术诱导的先天性膈疝模型几乎不受致畸物诱导效应的影响, 可以在大、小型动物上进行研究; 但手术模型仅限于从小管期开始的对胎儿肺的研究, 因为早期进行手术死亡率为100%^[40]。

2.3.1 羊模型

第一个手术模型是在绵羊胎儿中进行的, Harrison等^[42]在妊娠晚期肺发育的假腺期, 通过在左侧肋间隙打开胎儿胸部, 切除部分横膈肌, 制造膈疝缺损。实验分析观察了肺大小和体积在不同手术胎龄(从98 d到138 d, 妊娠期共145~150 d)的变化。目前, 手术先天性膈疝羊模型已标准化, 手术在妊娠60~63 d(肺发育的伪腺体阶段)之间进行^[43]。羊模型的主要优点是胎儿尺寸更大, 更容易形成疝缺损; 其缺点主要是绵羊成本高、妊娠周期长以及窝产仔数量少^[44]。

2.3.2 兔模型

兔模型具有成本较低、妊娠期较短、窝产仔数较多及肺部生理学与人类具有一定的相似性等优点。一研究中, 兔先天性膈疝手术模型是在妊娠23~26 d的兔胎进行的(肺发育假腺期, 兔胎儿足月需31~32 d), 结果死亡率>45%, 且无明显肺发育不全^[45]。另一研究, 在妊娠第20天造模, 死亡率100%^[46]; 在妊娠第24天和第25天造模, 胎儿成活率达70%, 发生明显肺发育不全及肺血管厚度增加。此外, 有研究在妊娠第23天进行手术, 并在妊娠第25、27、29、30天采集胎儿样本, 发现肺发育不全随时间延长而加重^[47]。手术过程大致如下: 剖开孕兔腹部和子宫, 在胎儿胸侧血管之间的标志处行一侧胸廓切开术, 当肺收缩显露横膈膜时造成膈肌缺损。

2.3.3 大鼠模型

由于硝基酚诱导的先天性膈疝模型仅限于啮齿动物, 因此Sbragia等^[40]首次在大鼠中建立先天性膈疝模型, 这有助于使用新的组学技术来探索先天性膈疝环境下肺异常发育的机制, 而不受致畸物的干扰。在Sbragia等^[40]的报告中, 手术在妊娠第18.5天(相当于人类肺小管发育阶段)进行, 方法与兔先天性膈疝模型类似, 研究结果表明, 在肺重比(总肺肿瘤/胎儿体重)和肺组织学上的变化均与硝基酚诱导的先天性

膈疝模型相似。大鼠先天性膈疝模型的其他优点是存在足够大的疝缺损, 这与在人类身上发现的一致。而大鼠先天性膈疝模型的局限性包括: 手术为显微操作, 术者需要有显微操作基础; 手术在肺发育假腺期后, 因此不能观察膈肌缺损对之前肺发育的影响。

3 食管裂孔疝动物模型

食管裂孔疝(hiatal hernia)是指胃和(或)其他腹部脏器通过食管裂孔从腹腔突出并进入胸腔。该病的发病机制尚不清楚, 可能主要是由膈肌食管裂孔周围韧带结构弹性降低或胃内压力增加, 导致腹腔内容物疝入胸腔, 因此老年及肥胖是该病的主要危险因素^[48]。

食管裂孔疝动物模型分为自发模型和手术诱发模型, 目前尚无统一评价标准。理想的食管裂孔疝动物模型应具有与人类相似的食管裂孔及其周围组织结构, 并且体积适中, 能够提供足够视野进行腹腔镜手术等操作。常用实验动物有猪、犬和兔等, 相关总结如表2所示。

3.1 自发模型

3.1.1 猪模型

猪的食管裂孔较大, 相当于较小的食管裂孔疝, 并且左右膈肌脚清楚, 各解剖标志与人体基本相似, 不需要特殊干预就可以建立动物训练模型^[49]。有学者认为, 在进行猪模型手术时, 其立体感、方向感与进行人体腹腔镜手术时基本一致^[50]。同样, 在猪模型上进行机器人食管裂孔疝修补联合胃底折叠手术安全可行。该模型为外科医师提供了机器人手术系统缝合打结技术以及不同折叠术式的操作训练平台^[49], 但也存在一定缺点, 如: 猪的肝左叶大、胃底宽、膈肌位置深, 这给手术区域的显露造成了一定的困难; 猪的脾脏狭长、质地脆、游离胃底时易发生出血, 术中应谨慎操作。

3.1.2 鼠和兔发模型

有学者在鼠和兔体内进行食管裂孔疝修补术, 用于研究不同补片在食管裂孔处对膈肌的影响及其组织学变化^[51-52], 但这种模型与人类解剖差异较大, 因此, 适用条件有限, 近年来较少使用。

3.2 食管裂孔疝手术诱发模型

3.2.1 猪模型

Brody等^[53]经胸入路游离了5头家猪的食管裂孔区, 并切断胃短血管, 使胃底上升至胸腔内, 成功复

刻了食管裂孔疝模型。此外, Smith等^[54]通过切除猪的左膈肌脚和部分左膈, 建立了两种缺损尺寸的大裂孔疝模型, 包括40 mm×30 mm的标准大小缺损和40 mm×50 mm的更大缺损, 为后续进行巨大食管裂孔疝的相关研究提供了可靠的参考依据。

3.2.2 犬模型

Desai等^[55]通过左侧胸腔镜入路, 首先离断下肺韧带, 在辨认出食管和迷走神经后, 将膈食管膜切开, 并对胃食管连接处进行环形解剖, 后将食管下段和胃底牵拉至后纵隔, 将胃体固定在膈肌的左后脚处, 成功建立食管裂孔疝模型, 为食管裂孔疝的相关研究提供了一种可选的动物模型。

4 脑疝动物模型

脑疝(cerebral hernia)是由颅内压增高引起的部分脑组织移位, 当移位超过一定的解剖界限时则称之为脑疝。其基本病因有颅脑损伤、急性脑血管病、颅内肿瘤及囊肿等^[56]。为了进一步研究其病理生理机制, 并探索诊断及治疗方法, 脑疝动物模型应运而生。目前, 脑疝动物模型有广西巴马小型猪急性颅内高压合并脑疝模型和兔脑中心疝模型。二者均为手术诱发模型, 分别具有各自的评价标准, 相关总结如表2所示。

4.1 广西巴马小型猪急性颅内高压合并脑疝模型

此模型通过向右侧顶叶、颞叶和额叶内注射自体股动脉血以制备颅内出血, 注血速度为1 mL/min, 致急性颅内高压致脑疝症状出现^[57]。其诊断标准为: 颅内压 ≥ 50 mmHg; 呼吸频率明显减慢(≤ 6 次/min)或呼吸停止或出现潮式呼吸; 心率 ≥ 200 次/min, 或 ≤ 50 次/min和/或伴心律失常; 单侧或双侧瞳孔散大至边缘; 头颅CT或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可见颅内血肿形成、中线偏移。符合以上3条及以上即可做出诊断。此模型具有稳定性和重复性好的优点, 且与啮齿动物相比, 猪脑的解剖结构和生理学特性与人类更为相似。同时, 猪脑容积大, 更易于影像学检查明确血肿占位及颅内压的监测等, 但也存在麻醉、手术操作技术难度大等不足。

4.2 兔脑中心疝模型

脑中心疝又称经小脑幕疝或小脑幕疝, 通常由肿瘤特别是额叶、顶叶或枕叶肿瘤引起。模型构建方法为通过带导丝的可注水球囊沿大脑镰于前纵裂范围内, 向前插入直至颅底中线部位并固定, 深度2.5 cm, 然

后以0.01 mL/min向球囊内注入生理盐水^[58]。该模型构建成功的标准为出现典型的脑中心疝生命体征变化, 经MRI检查后可观察到额底注水球囊占位, 解剖形态学可见脑中线结构向后下移位。此模型使用水球囊可将初始病灶局限于额底区域, 相较于输入自体血, 具有可控性高、干扰因素较少等优点。但该模型也存在手术操作技术复杂、难度大等缺点。

5 新型疝修补材料的应用

5.1 液体修补材料

East等^[59]提出, 液体纳米纤维支架是一种液体形式的外科修补材料。该支架由纤维蛋白密封胶和聚- α -己内酯纳米纤维组成, 在家兔腹壁正中行5 cm切口并一期缝合, 将液体纳米纤维支架均匀平铺于术区。于术后6周时处死动物, 对其腹壁进行组织学和生物力学评价。结果发现, 该支架能够改善愈合筋膜的生物力学特性, 表明这种“液体补片”可能对切口疝形成有预防作用。

5.2 超细单丝新型聚对苯二酯防粘连网片

腹腔内置补片容易引起肠粘连和瘘管等并发症, 目前已有各种防粘连的复合补片被开发应用。有研究表明, 腹腔内粘连形成除了与补片材料有关外, 还与孔隙大小和表面积有关, 且带有超细单个聚对苯二酯链的多丝可以减弱异物反应, 形成较小的异物肉芽肿。因此, Helmedag等^[14]开发了一种具有超细单丝直径的新型聚对苯二酯网, 通过将其植入大鼠皮下和在腹腔镜下固定于家兔腹膜内, 分别评估其生物相容性和防粘连效果, 结果表明, 新型聚对苯二酯网具有更轻的异物反应及粘连形成情况。

5.3 计算机体层摄影可检测的复合补片

补片疝修补术后, 可能出现肠道粘连、瘘管, 甚至网状物侵入输精管, 导致生育障碍等并发症, 可能的原因是宿主组织的收缩和折叠使补片发生移位。因此, 开发一种通过常规成像技术可检测的补片, 该补片在并发症的预防及早期诊断中发挥着重要作用。Ding等^[60]研发了一种由硫酸钡纳米颗粒与聚丙烯熔融而成的聚合物, 其硫酸钡浓度为30%, 细胞毒性试验表明, 其不影响细胞活性和增殖。观察兔腹壁切口疝模型可知, 该聚合物在CT下成像清楚而且生物相容性良好。

表2 先天性膈疝模型、食管裂孔疝模型及脑疝动物模型的构建方法及优缺点

Table 2 Methods for establishing animal models of congenital diaphragmatic hernia, hiatal hernia, and cerebral hernia, and their advantages and disadvantages

疝疾病类型 Types of hernia	构建方法 Establishment methods	实验动物 Laboratory animals	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
先天性膈疝 Congenital diaphragmatic hernia	转基因	小鼠	可模拟疾病自然发生;特定基因的功能研究 ^[37-38]	技术难度及成本高 ^[37-38]
	药物诱发	大鼠、小鼠	经济易行;可模拟人类膈疝不同严重程度的肺和膈胚胎发育研究 ^[39-41]	缺乏对大型动物的实验研究;存在硝基酚本身致畸作用的影响 ^[39]
	手术诱发	羊	胎儿尺寸大,易形成疝缺损 ^[44]	成本高,妊娠周期长,窝产仔数少;仅限于从小管期开始的胎儿肺的研究 ^[44]
		兔	成本较低,妊娠期短,窝产仔数多,肺部生理学与人类相似 ^[45-47]	仅限于从小管期开始的胎儿肺的研究 ^[45-47]
		大鼠	成本低,妊娠期短,窝产仔数多 ^[40]	手术操作难度大,需显微操作基础;仅限于从小管期开始的胎儿肺的研究 ^[40]
食管裂孔疝 Hiatal hernia	自发	猪	重要解剖结构与人类相似;多用作手术训练模型 ^[49-50]	成本高;麻醉、围术期监护等复杂 ^[49-50]
		鼠、兔	简单易行 ^[51-52]	与临床差距较大;适用条件有限,近年来较少使用 ^[51-52]
	手术诱发	猪	重要解剖结构与人类相似;可作为手术训练模型 ^[53-54]	成本高;麻醉、围术期监护等复杂 ^[53-54]
脑疝 Cerebral hernia	手术诱发	犬	重要解剖结构与人类相似 ^[55]	成本高;麻醉、围术期监护等复杂 ^[55]
		广西巴马小型猪	大脑解剖及生理与人类相似;脑容积较大,易于影像学评估 ^[57]	成本高;麻醉、围术期监护等复杂 ^[57]
		兔	病灶局限,可控性高 ^[58]	手术操作技术难度较大 ^[58]

5.4 3D打印器官源脱细胞外基质血管支持补片

3D打印作为一种新型制造技术,可以有效减少材料浪费,并根据体内缺陷的不同结构,制备出合适形状的组织工程支架^[61]。张海光等^[62]以脱细胞真皮基质和聚乳酸为材料,制备3D打印血管支撑补片,体外实验表明,其缝合载荷、抗拉强度、亲水性和降解率均显著高于猪小肠黏膜下层补片和聚乳酸补片,且细胞相容性良好。将其植入大鼠腹壁切口疝模型中,术后4周观察发现,缺损区域修复良好,无明显感染、血清肿、血肿等情况发生,表明其生物相容性良好,在未来有望应用于腹壁重建。

5.5 新型网状缝合线

传统缝合线有明显的缺点,即在高张力闭合中切割和拉穿组织会导致切口疝发生。一种新的由多根聚丙烯细线组成的网状缝线,其设计具有灵活大孔外壁和中空的核心,允许组织生长进入到缝线中,从而提高早期伤口强度,减少缝线撕裂^[63]。选择单纯腹中线切口的猪或鼠腹壁切口疝模型进行实验验证,结果表明,腹壁强度明显增强,病理组织学发现,网状缝线的中空部分充满成纤维细胞、胶原蛋白及血管^[64]。此

外, Scheiber等^[65]使用离体的猪腹壁通过循环应力球破裂模型比较网状缝线与常规缝线,结果发现,网状缝线最大牵引力明显高于常规缝合线(850.1 N *v.s* 714.7 N, $P<0.009\ 5$)。这表明,用合理的缝线设计来改善缝线-组织界面的力分布可能是防止缝线拉穿组织导致切口疝的可行策略。

6 总结与展望

腹壁切口疝的动物模型已较为成熟,但缺乏手术操作规范和模型评估标准。因此,在未来,首先应建立手术操作和模型评估标准;其次应建立长期慢性模型及合并症模型,以模拟临床实际情况。腹股沟疝动物模型由于腹股沟区解剖结构的特殊性,与临床存在较大差异,因此,应根据实验目的灵活选择和设计模型,以满足实验要求。在未来,还需优化动物模型设计,开发出更加贴合临床实际的模型。脐疝动物模型可用于脐疝致病机制及易感基因的研究,但由于小儿先天性脐疝自愈率高且修复技术简单,所以脐疝并未受到普遍重视,因此其相关动物模型的研究和应用较少。未来,需进一步开发脐疝相关的动物模型。造口

旁疝动物模型可用于评估修补材料, 致力于降低造口旁疝修补术后的复发率。目前, 仅有少量实验研究建立了大鼠造口旁疝动物模型, 为了更好地模拟临床实际情况, 未来应尝试在大型动物体内建模。嵌顿疝动物模型主要用于研究缺血肠道的病理生理变化和药物干预对缺血肠道的影响。现有的造模方法简单易行, 能够较好地模拟临床嵌顿疝的病理生理变化, 但是, 目前主要依赖于大鼠模型, 未来应补充建立其他实验动物模型。

先天性膈疝动物模型构建方法多样, 在机制研究中具有互补优势。但与临床实际情况仍存在一定差异。未来, 应致力于开发更接近临床的模型构建技术, 并制定相关的建模标准和操作规范, 提高模型的质量和可重复性, 加速临床转化。

近年来, 食管裂孔疝动物模型主要作为食管裂孔疝修补术和胃底折叠术手术训练的模型。由于大型动物猪腹腔内空间和解剖结构与人类相似, 手术效果好, 因此受到多数研究者青睐。

脑疝动物模型有统一的评价标准。在颅脑损伤的相关研究中, 发挥着重要作用。常用实验动物为猪, 能够最大程度地模拟临床实际情况。

综上所述, 各种疝疾病的动物模型都发挥着不可替代的作用, 是连接基础研究和临床应用的重要桥梁。但其仍存在缺陷与不足, 因此, 需要不断完善和更新疝疾病动物模型, 这需要所有专科医师及相关生物学工作者的共同努力。

[作者贡献 Author Contribution]

费彬负责构思设计内容、检索文献和撰写论文;
郭文科和郭建平负责修改和核定内容。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] 陈静宇, 洪阁, 郭宁, 等. 疝修复补片: 材料设计与应用的最新进展[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(16): 3494-3502. DOI: 10.12307/2025.437.
- CHEN J Y, HONG G, GUO N, et al. Hernia repair patch: recent advances in material design and application[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2025, 29(16): 3494-3502. DOI: 10.12307/2025.437.
- [2] 陈双, 江志鹏. 切口疝、腹壁力学与外科技术[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(10): 1453-1459. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.002.
- CHEN S, JIANG Z P. Incision hernia, abdominal wall mechanics and surgical techniques[J]. China J Gen Surg, 2023, 32(10): 1453-1459. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.002.
- [3] 仲洁, 逮景辉, 林振华, 等. 模拟临床的猪腹壁切口疝模型建立研究[J/OL]. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版), 2024, 18(2): 168-172. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-392X.2024.02.008.
- ZHONG J, LU J H, LIN Z H, et al. Study on the establishment of porcine abdominal incisional hernia model simulating clinical practice[J/OL]. Chin J Hernia Abdom Wall SurgElectron Ed, 2024, 18(2): 168-172. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-392X.2024.02.008.
- [4] LIU H, GIELEN M M, BOSMANS J M, et al. Inadequate awareness of adherence to ARRIVE guidelines, regarding reporting quality of hernia models repaired with meshes: a systematic review[J]. Hernia, 2022, 26(2): 389-400. DOI: 10.1007/s10029-020-02351-y.
- [5] 邓美海, 林楠, 胡昆鹏, 等. 猪切口疝模型的建立及使用生物型补片修补的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2008, 25(10): 1260-1261. DOI: 10.3321/j.issn:1001-9030.2008.10.014.
- DENG M H, LIN N, HU K P, et al. Empirical study of establishing piglet model of incisional hernia and repairing the hernia with biotic patch[J]. Chin J Exp Surg, 2008, 25(10): 1260-1261. DOI: 10.3321/j.issn:1001-9030.2008.10.014.
- [6] SAHOO S, BAKER A R, HASKINS I N, et al. Development of a critical-sized ventral hernia model in the pig[J]. J Surg Res, 2017, 210: 115-123. DOI: 10.1016/j.jss.2016.10.026.
- [7] ZHARIKOV A N, LUBYANSKY V G, GLADYSHEVA E K, et al. Early morphological changes in tissues when replacing abdominal wall defects by bacterial nanocellulose in experimental trials[J]. J Mater Sci Mater Med, 2018, 29(7): 95. DOI: 10.1007/s10856-018-6111-z.
- [8] NAKAYAMA Y, OSHIMA N, TATSUMI E, et al. iBTA-induced bovine Biosheet for repair of abdominal wall defects in a beagle model: proof of concept[J]. Hernia, 2018, 22(6): 1033-1039. DOI: 10.1007/s10029-018-1799-8.
- [9] 周岩. 新型兔腹壁疝模型建立及评价的研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2018.
- ZHOU Y. Research on the establishment and evaluation of a new rabbit abdominal wall hernia model [D]. Kunming: Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [10] 邹振玉, 杨硕, 王明刚, 等. 新型巨大腹壁疝及腹腔高压动物模型的实验研究[J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(6): 900-904. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2018.06.019.
- ZOU Z Y, YANG S, WANG M G, et al. Experimental study on a novel rabbit model of giant ventral hernia and intraabdominal hypertension[J]. J Cap Med Univ, 2018, 39(6): 900-904. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2018.06.019.
- [11] BENITO-MARTÍNEZ S, PÉREZ-KÖHLER B, RODRÍGUEZ M, et al. Antibacterial biopolymer gel coating on meshes used for abdominal hernia repair promotes effective wound repair in the presence of infection[J]. Polymers, 2021, 13(14): 2371. DOI: 10.3390/polym13142371.
- [12] PÉREZ-KÖHLER B, PASCUAL G, BENITO-MARTÍNEZ S, et al. Thermo-responsive antimicrobial hydrogel for the *in situ* coating of mesh materials for hernia repair[J]. Polymers, 2020, 12(6): 1245. DOI: 10.3390/polym12061245.

- [13] 朱佳琳.大鼠切口疝腹膜前间隙补片修补术对腹壁肌肉病理变化的影响研究[D].成都:成都医学院,2023. DOI:10.27843/d.cnki.gcdyy.2023.000149.
ZHU J L. Study on the influence of preperitoneal mesh repair of incisional hernia on the pathological changes of abdominal wall muscles in rats [D]. Chengdu: Chengdu Medical College, 2023. DOI: 10.27843/d.cnki.gcdyy. 2023. 000149.
- [14] HELMEDAG M J, HEISE D, EICKHOFF R M, et al. Ultra-fine polyethylene hernia meshes improve biocompatibility and reduce intraperitoneal adhesions in IPOM position in animal models[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6): 1294. DOI: 10.3390/biomedicines10061294.
- [15] SAHIN M, SAYDAM M, YILMAZ K B, et al. Comparison of incisional hernia models in rats: an experimental study[J]. *Hernia*, 2020, 24(6): 1275-1281. DOI: 10.1007/s10029-020-02234-2.
- [16] 祁伟伟, 黄博. 成人腹股沟疝危险因素及外科治疗的研究进展[J]. *国际外科学杂志*, 2024, 51(4):283-288. DOI:10.3760/cma.j.cn115396-20240103-00006.
QI W W, HUANG B. Research progress on risk factors and treatment of adult inguinal hernia[J]. *Int J Surg*, 2024, 51(4): 283-288. DOI:10.3760/cma.j.cn115396-20240103-00006.
- [17] 何永平, 陈德威, 于梅芳. 小型猪自发性腹股沟疝模型[J]. *上海实验动物科学*, 1992, 12(1):14-15.
HE Y P, CHEN D W, YU M F. Spontaneous inguinal hernia model in miniature pigs[J]. *Shanghai Lab Anim Sci*, 1992, 12(1): 14-15.
- [18] TAKEGAWA Y, TSUTSUMI N, YAMANAKA K, et al. Impact of different fibrin glue application methods on inguinal hernia mesh fixation capability[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 12773. DOI: 10.1038/s41598-024-63682-9.
- [19] FUNG A C H, CHUNG P H Y, CHAN I H Y, et al. Enhancing neonatal thoracoscopic surgical training with rabbit model [J]. *Heliyon*, 2024, 10(10): e31498. DOI:10.1016/j.heliyon. 2024. e31498.
- [20] POTLURI T, TAYLOR M J, STULBERG J J, et al. An estrogen-sensitive fibroblast population drives abdominal muscle fibrosis in an inguinal hernia mouse model[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(9): e152011. DOI:10.1172/jci.insight.152011.
- [21] ZHAO H, ZHOU L, LI L, et al. Shift from androgen to estrogen action causes abdominal muscle fibrosis, atrophy, and inguinal hernia in a transgenic male mouse model[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(44): E10427-E10436. DOI:10.1073/pnas.1807765115.
- [22] 陈昊强, 程军胜, 张旭升, 等. 骨髓间充质干细胞覆膜聚乳酸-羟基乙酸/ I 型胶原蛋白支架补片在腹股沟疝模型中的作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2022, 39(2):377. DOI:10.3760/cma.j.cn421213-20210808-00599.
CHEN H Q, CHENG J S, ZHANG X S, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-coated polylactic acid-hydroxyacetic acid/type I collagen scaffold patches in an inguinal hernia model[J]. *Chin J Exp Surg*, 2022, 39(2):377. DOI:10.3760/cma.j.cn421213-20210808-00599.
- [23] MORADIAN S, KLOSOWIAK J L, BOCTOR M J, et al. Novel approach for umbilical hernia repair using mesh strips[J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2023, 11(4): e4947. DOI: 10.1097/GOX.0000000000004947.
- [24] 恽时锋, 孙敬方. 大鼠自发性脐疝观察初报[J]. *畜牧与兽医*, 1998 (3):30-31. DOI:CNKI:SUN:XMYS.0.1998-03-015.
YUN S F, SUN J F. Preliminary report on observation of spontaneous umbilical hernia in rats[J]. *Anim Husb Vet Med*, 1998(3): 30-31. DOI:CNKI:SUN:XMYS.0.1998-03-015.
- [25] 张涛, 尚世臣, 张广州, 等. 遗传性大鼠脐疝模型的选育[J]. *中国实验动物学报*, 2014, 22(5):84-86,8. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2014.05.019.
ZHANG T, SHANG S C, ZHANG G Z, et al. Selective breeding of a rat model of congenital umbilical hernia[J]. *Acta Lab Animalis Sci Sin*, 2014, 22(5):84-86, 8. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2014.05.019.
- [26] 孙天奇, 秦佟童, 张睿, 等. 遗传性脐疝大鼠生物学特性的初步研究[J]. *实验动物科学*, 2022, 39(1):38-43. DOI:10.3969/j.issn.1006-6179.2022.01.008.
SUN T Q, QIN T T, ZHANG R, et al. Preliminary study on biological characteristics of umbilical hernia rats[J]. *Lab Anim Sci*, 2022, 39(1):38-43. DOI:10.3969/j.issn.1006-6179.2022. 01.008.
- [27] 李明磊, 傅晓键, 姚琪远. 造口旁疝修补的技术发展[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(11):1033-1038. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20220421-00170.
LI M L, FU X J, YAO Q Y. Dechnical development of parastomal hernia repair techniques[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2022, 25(11): 1033-1038. DOI: 10.3760/cma. j. cn441530-20220421-00170.
- [28] ZHU X, LIU J, LIU Z, et al. Establishment and evaluation of rat models of parastomal hernia[J]. *Hernia*, 2024, 28(5):1657-1665. DOI:10.1007/s10029-024-03010-2.
- [29] CHEN Y, QIN C F, WANG G H, et al. Contribution of heparin to recovery of incarcerated intestine in a rat incarcerated hernia model[J]. *Hernia*, 2019, 23(6): 1155-1161. DOI: 10.1007/s10029-019-01985-x.
- [30] 曹迪, 张玉茹. 经腹腔镜生物补片修补直结肠癌根治术后盆底疝1例[J/OL]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2024, 18(1):115-116. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2024.01.030.
CAO D, ZHANG Y R. A case of pelvic floor hernia repaired by laparoscopic biological patch after radical resection of rectal cancer[J/OL]. *Chin J Oper Proced Gen Surg (Electron Ed)*, 2024, 18(1): 115-116. DOI: 10.3877/cma. j. issn. 1674-3946.2024. 01.030.
- [31] 杨硕, 陈杰, 申英末, 等. 犬盆底疝动物模型的建立[J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(1):163-164. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2013.01.057.
YANG S, CHEN J, SHEN Y M, et al. Establishment of dog pelvic floor hernia model[J]. *Chin J Exp Surg*, 2013, 30(1):163-164. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2013.01.057.
- [32] YIOU R, DELMAS V, CARMELIET P, et al. The pathophysiology of pelvic floor disorders: evidence from a histomorphologic study of the perineum and a mouse model of rectal prolapse

- [J]. *J Anat*, 2001, 199(Pt 5): 599-607. DOI: 10.1046/j. 1469-7580.2001.19950599.x.
- [33] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎儿先天性膈疝临床管理指南(2022)[J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(10):721-732. DOI:10.3760/cma.j.cn112141-20220421-00261. Department of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Clinical management guideline for fetal congenital diaphragmatic hernia (2022) [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2022, 57(10): 721-732. DOI: 10.3760/cma.j. cn112141-20220421-00261.
- [34] PULIGANDLA P, SKARSGARD E, BAIRD R, et al. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a 2023 update from the Canadian Congenital Diaphragmatic Hernia Collaborative[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2024, 109(3):239-252. DOI:10.1136/archdischild-2023-325865.
- [35] ZANI A, CHUNG WK, DEPREST J, et al. Congenital diaphragmatic hernia[J]. *Nat Rev Dis Primers*. 2022, 8(1): 37. DOI:10.1038/s41572-022-00362-w.
- [36] PUGNALONI F, CAPOLUPO I, PATEL N, et al. Role of microRNAs in congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6656. DOI:10.3390/ijms24076656.
- [37] GÜRÜNLÜOĞLU K, DÜNDAR M, UNVER T, et al. Global gene expression profiling in congenital diaphragmatic hernia (CDH) patients[J]. *Funct Integr Genomics*, 2022, 22(3): 359-369. DOI:10.1007/s10142-022-00837-9.
- [38] MARULANDA K, TSIHLIS N D, MCLEAN S E, et al. Emerging antenatal therapies for congenital diaphragmatic hernia-induced pulmonary hypertension in preclinical models[J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(7): 1641-1649. DOI: 10.1038/s41390-020-01191-x.
- [39] JANK M, SCHWARTZ J, MIYAKE Y, et al. Dysregulation of CITED2 in abnormal lung development in the nitrofen rat model[J]. *Pediatr Surg Int*, 2024, 40(1):43. DOI:10.1007/s00383-023-05607-7.
- [40] SBRAGIA L, ORIA M, SCORLETTI F, et al. A novel surgical toxicological-free model of diaphragmatic hernia in fetal rats [J]. *Pediatr Res*, 2022, 92(1): 118-124. DOI: 10.1038/s41390-021-01702-4.
- [41] DE BIE F R, REGIN Y, DUBOIS A, et al. Prenatal treprostinil improves pulmonary arteriolar hypermuscularization in the rabbit model of congenital diaphragmatic hernia[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 115996. DOI: 10.1016/j. biopha. 2023. 115996.
- [42] HARRISON M R, BRESSACK M A, CHURG A M, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. II. Simulated correction permits fetal lung growth with survival at birth[J]. *Surgery*, 1980, 88(2):260-268.
- [43] RUSSO F M, DA CUNHA M G M C M, JIMENEZ J, et al. Complementary effect of maternal sildenafil and fetal tracheal occlusion improves lung development in the rabbit model of congenital diaphragmatic hernia[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(3): e586-e595. DOI:10.1097/SLA.0000000000003943.
- [44] GILLEY J, HANNEMAN S K, OTTOSEN M J, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition in human and murine models of congenital diaphragmatic hernia[J]. *Neonatology*, 2024, 121(4): 512-518. DOI:10.1159/000537802.
- [45] OHI R, SUZUKI H, KATO T, et al. Development of the lung in fetal rabbits with experimental diaphragmatic hernia[J]. *J Pediatr Surg*, 1976, 11(6):955-959. DOI:10.1016/s0022-3468(76) 80073-5.
- [46] FAUZA D O, TANNURI U, AYOUB A A, et al. Surgically produced congenital diaphragmatic hernia in fetal rabbits[J]. *J Pediatr Surg*, 1994, 29(7):882-886. DOI:10.1016/0022-3468(94) 90008-6.
- [47] WU J, YAMAMOTO H, GRATACOS E, et al. Lung development following diaphragmatic hernia in the fetal rabbit[J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(12): 2483-2488. DOI: 10.1093/humrep/ 15.12.2483.
- [48] 赵颖, 胡海清. 食管裂孔疝的治疗进展[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2023, 28(10): 1318-1323. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-2159.2023. 10.026. ZHAO Y, HU H Q. Progress in treatment of esophageal hiatal hernia[J]. *Mod Interv Diagn Treat Gastroenterol*, 2023, 28(10): 1318-1323. DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2023.10.026.
- [49] 艾克拜尔·艾力, 黎鑫, 克力木·阿不都热依木, 等. 机器人食管裂孔疝修补联合胃底折叠术动物模型实验研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(7):829-831. DOI: 10.19538/j. cjps. issn1005-2208. 2024.07.21. Aikebaier Aili, LI X, Kelimu Abudureyimu, et al. Experimental study on an animal model of robotic esophageal hiatal hernia repair combined with fundoplication[J]. *Chin J Pract Surg*, 2024, 44(7): 829-831. DOI: 10.19538/j. cjps. issn1005-2208.2024. 07.21.
- [50] 古丽帕丽·哈里甫, 克力木·阿不都热依木, 阿力木江·麦提斯依提. 腹腔镜下食管裂孔疝补片修补+短松Nissen胃底折叠术在猪动物模型中的应用[J]. *中华胃食管反流病电子杂志*, 2016, 3(4):176-178. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2016.04.010. Gulipali Halifu, Kelimu Abudureyimu, Alimujiang Maisiyiti. The application of laparoscopic hiatal hernia repair and short fold Nissen fundoplication in swine models[J]. *Chin J Gastroesoph Reflux Dis (Electron Ed)*, 2016, 3(4):176-178. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2016.04.010.
- [51] JANSEN M, OTTO J, LYNEN JANSEN P, et al. Mesh migration into the esophageal wall after mesh hiato-plasty: comparison of two alloplastic materials[J]. *Surg Endosc*, 2007, 21(12):2298-2303. DOI:10.1007/s00464-007-9514-3.
- [52] 买买提·依斯热依力, 阿力木江·麦斯依提, 艾克拜尔·艾力, 等. 不同材质补片固定大鼠膈肌后的炎症反应、粘连及补片皱缩情况对比研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(4):548-556. DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.009. MAIMAITI-Yisireyili, ALIMUJIANG-Maisiyiti, AIKEBAIER-Aili, et al. Comparative study of inflammatory reaction, adhesion and mesh shrinkage following diaphragmatic fixation with different types of meshes in rats[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(4):548-556. DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.009.
- [53] BRODY F J, HUNT J, SACKIER J. Transthoracic induction of a hiatal hernia in domestic swine[J]. *Surg Endosc*, 1998, 12(8):

- 1061-1063. DOI:10.1007/s004649900781.
- [54] SMITH G S, HAZEBROEK E J, ECKSTEIN R, et al. Evaluation of DualMesh for repair of large hiatus hernia in a porcine model [J]. *Surg Endosc*, 2008, 22(7):1625-1631. DOI: 10.1007/s00464-007-9669-y.
- [55] DESAI K M, DIAZ S, DORWARD I G, et al. Histologic results 1 year after bioprosthetic repair of paraesophageal hernia in a canine model[J]. *Surg Endosc*, 2006, 20(11): 1693-1697. DOI: 10.1007/s00464-006-0680-5.
- [56] 谭波, 张钺, 杨佳强, 等. 创伤性脑病患者去骨瓣减压术后脑积水危险因素分析以及贝叶斯网络模型构建[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2024, 24(6):442-449. DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.06.005.
- TAN B, ZHANG Y, YANG J Q, et al. Risk factors analysis and Bayesian network model construction of Hydrocephalus after decompressive craniectomy in patients with cerebral hernia after traumatic brain injury[J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2024, 24(6):442-449. DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.06.005.
- [57] 吴红月, 朱晓玲, 牟思瞳, 等. 超声测量视神经鞘直径评估猪急性颅内高压合并脑疝的研究[J]. *蛇志*, 2022, 34(2):163-166. DOI:10.3969/j.issn.1001-5639.2022.02.005.
- WU H Y, ZHU X L, MOUS T, et al. Evaluation of acute intracranial hypertension with cerebral hernia in swine by ultrasonic measurement of optic sheath diameter[J]. *J Snake*, 2022, 34(2):163-166. DOI:10.3969/j.issn.1001-5639.2022.02.005.
- [58] 胡旭, 董吉荣, 蔡学见, 等. 脑中心疝动物模型的建立[J]. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(9):953-956. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2012.09.030.
- HU X, DONG J R, CAI X J, et al. Animal Models of brain central herniation[J]. *Chin J Neurosurg*, 2012, 28(9):953-956. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2012.09.030.
- [59] EAST B, WOLESKY J, DIVÍN R, et al. Liquid resorbable nanofibrous surgical mesh: a proof of a concept[J]. *Hernia*, 2022, 26(2):557-565. DOI:10.1007/s10029-022-02582-1.
- [60] DING X Z, ZHU J C, LIU A N, et al. Preparation and biocompatibility study of contrast-enhanced hernia mesh material[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2022, 19(4):703-715. DOI: 10.1007/s13770-022-00460-6.
- [61] 夏建福, 袁航, 陈浩, 等. 三维打印技术在腹部外科的应用与局限性[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2021, 26(5):388-391. DOI:10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2021.05.388.
- XIA J F, YUAN H, CHEN H, et al. Application and limitation of three-dimensional printing technology in abdominal surgery [J]. *J Laparosc Surg*, 2021, 26(5):388-391. DOI:10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2021.05.388.
- [62] 张海光, 汪辉, 胡庆夕. 3D打印器官源脱细胞外基质血管支持补片重建腹壁的组织工程方法[J]. *上海大学学报(自然科学版)*, 2023, 29(2):234-243. DOI:10.12066/j.issn.1007-2861.2468.
- ZHANG H G, WANG H, HU Q X. Tissue engineering approach for abdominal wall reconstruction using 3D printed vascular supportive patches made of organ-derived decellularized extracellular matrix[J]. *J Shanghai Univ Nat Sci Ed*, 2023, 29(2): 234-243. DOI:10.12066/j.issn.1007-2861.2468.
- [63] BHARADWAJ S N, RAIKAR C H, DUMANIAN G A, et al. Novel mesh suture may resist bone cutting seen with wire-based sternal closures[J]. *JTCVS Tech*, 2023, 20:130-137. DOI:10.1016/j.jxjtc.2023.06.002.
- [64] DUMANIAN G A. Suturable mesh demonstrates improved outcomes over standard suture in a porcine laparotomy closure model[J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2021, 9(10): e3879. DOI:10.1097/GOX.0000000000003879.
- [65] SCHEIBER C J, KURAPATY S S, GOLDMAN S M, et al. Suturable mesh better resists early laparotomy failure in a cyclic ball-burst model[J]. *Hernia*, 2020, 24(3): 559-565. DOI: 10.1007/s10029-020-02133-6.
- (收稿日期:2024-08-21 修回日期:2024-12-03)
(本文责任编辑:丁宇菁)

[引用本文]

费彬, 郭文科, 郭建平. 疝疾病动物模型研究及新型疝修补材料应用进展 [J]. *实验动物与比较医学*, 2025, 45(1): 55-66. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.121.

FEI B, GUO W K, GUO J P. Research progress on animal models for hernia diseases and new hernia repair materials[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2025, 45(1): 55-66. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.121.