

刘学凯,钟祥,张娟娟,等. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压大鼠模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(10): 1531-1538.

LIU X K, ZHONG X, ZHANG J J, et al. Research progress on rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(10): 1531-1538.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.10.014

## 慢性血栓栓塞性肺动脉高压大鼠模型研究进展

刘学凯<sup>1,4</sup>, 钟祥<sup>2,5</sup>, 张娟娟<sup>2,6</sup>, 孙小龙<sup>1,7</sup>, 吴盼<sup>3</sup>, 庞振川<sup>1</sup>, 谢萍<sup>1,2,3,5\*</sup>

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学中西医结合学院, 兰州 730000;  
3. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; 4. 陇西县第一人民医院, 甘肃 陇西 748100;  
5. 甘肃省人民医院, 兰州 730000; 6. 甘肃省康复中心医院, 兰州 730000;  
7. 通渭县中医医院, 甘肃 通渭 743300)

**【摘要】** 慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) 是一种严重的肺动脉高血压 (pulmonary hypertension, PH) 形式, 属于肺动脉高压的第四大类, 主要由于慢性血栓形成导致肺动脉血流受阻, 进而引发肺动脉压力的持续升高, 由于其发病机制至今尚未阐明, 因此会导致早期诊断困难、治疗选择受限和预后评估不准确。深入研究这些机制不仅有助于了解 CTEPH 的病理生理过程, 也为开发新的治疗策略提供了理论基础。本文主要综述了当前 CTEPH 大鼠模型的制备方法及其优缺点, 以便研究者对 CTEPH 大鼠模型的选取和构建提供一定的参考。

**【关键词】** CTEPH; 造模方法; 大鼠模型; 研究进展

**【中图分类号】** Q95-33    **【文献标志码】** A    **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 10-1531-08

## Research progress on rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

LIU Xuekai<sup>1,4</sup>, ZHONG Xiang<sup>2,5</sup>, ZHANG Juanjuan<sup>2,6</sup>, SUN Xiaolong<sup>1,7</sup>,  
WU Pan<sup>3</sup>, PANG Zhenchuan<sup>1</sup>, XIE Ping<sup>1,2,3,5\*</sup>

(1. the First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. College of Integrated Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;  
3. the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 4. the First People's Hospital of Longxi Country, Longxi 748100, China; 5. Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China;  
6. Gansu Province Hospital Rehabilitation Center, Lanzhou 730000, China; 7. Tongwei County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tongwei 743300, China)

Corresponding author: XIE Ping. E-mail: Pingxie66@163.com

**【Abstract】** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a severe form of pulmonary hypertension (PH), and is classified as the fourth major category of pulmonary arterial hypertension. CTEPH is

[基金项目] 甘肃省2024年度第五批省级科技计划(联合科研基金)项目(24JRRRA886)。

Funded by 2024 Gansu Province 5th Batch of Provincial Science and Technology Plan (Joint Research Fund) Project (24JRRRA886).

[作者简介] 刘学凯,男,在读硕士研究生,研究方向:心血管疾病(冠心病、高血压及心力衰竭)的基础与临床;肿瘤心脏病学基础与临床。Email:gslxlk@163.com

[通信作者] 谢萍,女,博士,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:心血管疾病(冠心病、高血压及心力衰竭)的基础与临床;肿瘤心脏病学基础与临床。Email:Pingxie66@163.com

primarily caused by chronic thrombosis, leading to the obstruction of blood flow in the pulmonary arteries and resulting in a sustained increase in pulmonary artery pressure. The unclear pathogenesis of CTEPH, however, means that its early diagnosis is challenging, treatment options are limited, and prognosis assessment is often inaccurate. In-depth research into these mechanisms will thus improve our understanding of the pathophysiological processes of CTEPH, and also provide a theoretical basis for developing new therapeutic strategies. This review focuses on the current method of establishing CTEPH rat models and their advantages and disadvantages, offering researchers a reference for selecting and constructing CTEPH rat models.

**【Keywords】** CTEPH; modeling method; rat model; research progress

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

慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) 是一种以肺动脉内慢性血栓形成及其引发的肺血管重塑为主要病理特征的疾病。该病理过程导致肺动脉管腔发生狭窄和/或闭塞, 从而引起肺血管阻力的逐渐增加。随着病情的进展, 患者可能出现右心衰竭, 甚至危及生命。这种疾病通常是由急性肺栓塞抗凝不充分所发展而成, 未溶解的血栓逐渐机化, 导致肺动脉进行性狭窄并继发远端微血管病变, 阻碍血液流动<sup>[1]</sup>。一项来自北京朝阳医院的研究对 614 名急性肺栓塞患者进行了随访, 结果表明, 急性肺栓塞患者在 1 年后发展为 CTEPH 的累积发病率为 0.8%<sup>[2]</sup>。CTEPH 发病机制涉及凝血和纤溶机制异常、炎症机制、遗传易感因素、血管生成、原位血栓形成、血管重塑等方面<sup>[3]</sup>, 但是具体机制至今仍未明确。目前的治疗对于慢性血栓涉及段及以上水平的肺动脉通常采取肺动脉血栓内膜剥脱术 (pulmonary artery endarterectomy, PEA), 涉及亚段 (直径为 3 mm 的血管) 采取球囊肺动脉成形术 (balloon pulmonary angioplasty, BPA), 涉及更远端的血管 (直径 0.1 ~ 0.5 mm) 通常采取药物治疗。目前认为 PEA 是最有效的治疗办法, 有望达到临床治愈, 手术技术的进步使得更多远端肺动脉血栓内膜剥脱术能够成功进行。然而, 超过三分之一的患者可能被认为无法手术, 这些患者只能接受 BPA 和药物治疗<sup>[4]</sup>, 但是 BPA 术后肺损伤发生率极高, 一项来自法国肺动脉高压专业中心的数据显示, BPA 术后肺损伤发生率为 35%<sup>[5]</sup>, 限制了其在临床上的大规模开展, 同样, 对于 BPA 术后肺损伤的机制仍不明确, 缺乏早期诊断标记物, 尚无有效的防治策略。因此, CTEPH 大鼠模型的建立至关重要。这些模型不仅能够重现 CTEPH

的关键特征, 如肺动脉压力升高、心室重构及肺组织病理变化, 还为研究潜在的药物治疗提供了实验平台。本文综述现有的 CTEPH 大鼠模型的制备方法及特点, 来理解该疾病的发病机制及探索新的治疗策略。

## 1 构建大鼠模型的优势

大鼠与人类在基因组<sup>[6-8]</sup>有一定的相似性, 使其成为研究 CTEPH 及其相关机制的合适模型。大鼠的肺血管结构与人类相似, 可以较好地模拟 CTEPH 的发病过程和病理变化。大鼠体型适中, 便于在实验室环境中饲养和管理。其繁殖周期短、生命周期相对较短, 使得研究者能够在较短的时间内进行多代实验, 便于实验结果的控制和可重复性。大鼠是广泛使用的实验动物, 已有大量文献报道和成熟的实验技术。研究者可以利用现有的知识和技术快速构建和优化 CTEPH 模型, 降低研究的技术难度和时间成本。由于大鼠模型在药物研发和评估中应用广泛, 研究者可以在这些模型中测试新药物的疗效和安全性, 为未来的临床应用提供初步数据支持。相比于大型动物模型 (如狗或猪), 大鼠在伦理方面的争议较小, 实验成本低, 适合进行基础研究和初步的药物筛选。使用大鼠可以有效减少对其他动物的需求, 符合减少实验动物使用的原则。大鼠在生物医学研究中广泛应用, 获取相对容易, 这使得进行大规模实验和重复实验成为可能, 支持更大范围的研究。综上, 大鼠作为 CTEPH 动物模型具有生物学相似性、实验控制能力、标准化条件、成熟技术、药物评估潜力及伦理考量等多方面的优点。这些优势使得大鼠成为研究 CTEPH 及其潜在治疗策略的理想实验动物。

## 2 大鼠 CTEPH 常用造模方法简述

建立符合临床研究的 CTEPH 大鼠模型,对于研究的推进至关重要。常用的大鼠 CTEPH 模型构建方法主要包括自体血栓注入法、体外栓子注入法、左肺动脉结扎法和下腔静脉结扎法,由于下腔静脉结扎法在构建 CTEPH 大鼠模型中目前尚未报道,以下将重点从制作方法、模型评价和科研应用的角度,对自体血栓注入法、体外栓子注入法和左肺动脉结扎法构建 CTEPH 大鼠模型进行分析和对比,希望能够为临床 CTEPH 发病机制的研究、治疗药物的开发以及动物实验模型的精确选择和构建提供有价值的参考。在模型构建和后续的动物实验过程中,研究人员需严格遵循实验动物使用的减少 (reduce)、替代 (replace) 和优化 (refine) 原则,以确保对实验动物的伦理关怀和人道待遇。

### 2.1 自体血栓注入法

LI 等<sup>[9]</sup>在栓塞前 1 d 首先从健康成年 SD 大鼠的尾静脉采集自体血液,无菌管中过夜后随后制成大小为  $3 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$  的血凝块。在注入血栓之前,研究人员对大鼠进行麻醉。然后暴露大鼠的右颈外静脉,将约 15 个血凝块与 2 mL 的生理盐水混合后,以 0.5 mL/min 的注射速度,将该混合物通过大鼠的颈静脉进行注入。抗纤溶药物氨甲环酸 ( $12.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ) 腹膜注射。该模型 2 周内向大鼠颈静脉注射自体血栓 2 次,总共持续 4 周。DENG 等<sup>[10]</sup>采用内径为 1 mm 的毛细玻璃管从大鼠眶静脉吸取血液,凝固后用生理盐水从毛细玻璃管中冲洗出凝块,并将其修剪至  $3 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$  的血凝块。在进行实验时,先对大鼠进行麻醉,随后在无菌条件下分离左颈外静脉,将血凝块与生理盐水以及氨甲环酸的混合物缓慢注入大鼠颈静脉。在第一次注射后 4 d 进行重复注射。在实验过程中,通过对大鼠腹腔注射氨甲环酸 ( $200 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ) 以抑制内源性纤溶,同时,口服吲哚美辛肠溶片 ( $0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ , 每天 3 次, 持续 3 d) 以缓解疼痛,并注射青霉素 ( $10\,000 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ , 持续 3 d) 以防止感染的发生。WU 等<sup>[11]</sup>采用 8 周龄的雄性 SD 大鼠作为实验模型,对大鼠进行麻醉后,在无菌条件下暴露左颈外静脉。在实验的第 1 天,制备的血凝块(每只动物

( $32 \pm 5$ ) 个) 以  $0.5 \text{ mL}/\text{min}$  的速率注入左颈静脉。在第一次栓塞后的第 4 和 11 天,研究者在相同条件下重复该过程,并通过腹腔注射氨甲环酸来抑制内源性纤溶。此外,给予大鼠腹腔注射 0.2% 的卡拉胶 ( $20 \text{ mg}/\text{kg}$ , 每周 1 次)。为预防感染,在肺栓塞后对大鼠进行为期 3 d 的肌内注射青霉素。研究结果表明,注射自体血栓联合卡拉胶的大鼠表现出更高的肺动脉压。解剖学观察显示,注射自体血栓和卡拉胶的大鼠表现出更加明显的病理变化,包括显著的血管壁增厚、血管重塑和内膜增生,同时发现了洋葱皮样增生现象。这些病理特征与人类的疾病状态相似。因此,这一模型非常适合用于研究炎症因素在 CTEPH 病理生理过程中的作用。

### 2.2 体外栓子注入法

#### 2.2.1 不可降解材料

自体血栓制备 CTEPH 大鼠模型在研究中存在若干弊端。例如,模型的构建要求对每只大鼠进行自体血栓的制备,操作烦琐,可能延长整个实验周期,这促使研究人员考虑引入体外栓塞法。ARIAS-LOZA 等<sup>[12]</sup>对 10 周龄的雄性 Wistar 大鼠作为实验模型。在干预前,对大鼠进行了体质量称量和麻醉处理 (1.5% 异氟烷)。通过尾静脉连续 3 次注射含有凝血酶的纤维蛋白原/胶原蛋白涂层微球的血栓形成混合物,以实现肺栓塞。NETO-NEVES 等<sup>[13]</sup>向大鼠颈静脉注射聚苯乙烯微球,同时注射 SU5416 以抑制血管内皮生长因子受体,通过为期 6 周的连续观察,本研究发现大鼠肺动脉压持续升高、右心室肥大和运动耐量下降等临床表现。这些结果与 CTEPH 的特征性临床表现相符。

#### 2.2.2 可降解材料

由于栓子的绝对不溶性,聚苯乙烯微球的引入并不能完全反映 CTEPH 的发病机制。因此,为了更全面地探讨 CTEPH 的发病机制,需进一步研究不同类型的栓塞物,特别是那些能够部分降解的材料,以便建立更为准确的动物模型。这将为深入理解 CTEPH 的病理生理提供新的视角,并为未来的治疗策略奠定基础。KARPOV 等<sup>[14]</sup>以 4 d 的间隔海藻酸钠静脉给药 8 次,持续观察 18 周,通过经胸超声心动图、运动试验、右心室导管插入术以及肺和心脏的组织学检查证实

了该模型的有效性, CTEPH 组动物的右心室收缩压 (right ventricular systolic pressure, RVSP) 稳定升高, 运动耐量降低。由于 KARPOV 等<sup>[14]</sup> 的第 1 次造模方法没有自体血栓的干预, 不能够很好地模拟体内的病理生理机制, 所以 KARPOV 等<sup>[15]</sup> 研究者在第 2 次造模过程中开发了一种涂覆生物可降解膜的天然血栓作为栓塞物, 以期降低血栓的溶解率, 同时有效释放调节无菌炎症和血管重塑过程的化合物。在实验过程中, 实验人员用可降解生物材料包裹住自体血栓, 缓慢地注入到大鼠静脉, 在最后一次注射栓塞颗粒后经过 6 周的观察, 评估了心脏和肺的形态及功能参数。此次 CTEPH 模型表现出显著且稳定的血压升高、小循环血管重塑以及运动耐受性的降低。

### 2.3 左肺动脉结扎法

YUN 等<sup>[16]</sup> 将 SD 大鼠在第三肋间进行左侧胸廓切开术, 然后切开肋间肌肉以暴露左肺。将左肺向后移动, 使左肺动脉位于气道顶部。小心地使用钳子将左肺动脉与左主干支气管在其自然边界的门处分离。用缝线结扎左肺动脉, 并在动物处于呼气末正压时用缝线闭合胸廓切开术。在切口部位注射利多卡因 (2 mg / kg) 用于镇痛, 然后将动物与呼吸机断开连接, 当呼吸稳定时拔管并使其恢复, 从而模拟 CTEPH 患者的动物模型。结果显示, 术后右心室收缩压与 D- 二聚体水平明显高于对照组, 实验组大鼠出现了右心室肥厚与远端肺血管重塑, 成功地再现了模拟 CTEPH 发病机制的血管张力变化。

## 3 大鼠 CTEPH 常用造模方法比较

根据成功建立的 CTEPH 大鼠模型所表现出的病理生理学特征, 评估各类模型的优势与局限性。同时, 对各模型在实验室应用中的适用性进行深入分析与比较, 明确其适合的研究领域, 以期为后续研究提供参考依据。通过系统性评估不同模型在模拟 CTEPH 相关病理变化方面的有效性, 探讨其在药物筛选、机制研究及治疗方法评估等科研领域的适用性, 为今后的相关研究奠定基础。

### 3.1 自体血栓注入法

#### 3.1.1 模型评价

LI 等<sup>[9]</sup> 采用自体血栓通过右颈外静脉注射

入大鼠体内, 是一种有效诱导 CTEPH 大鼠模型的方法。优点是该模型选择用自体血栓进行血凝块的制备, 使用自体血栓减少了免疫排斥反应的风险, 使得模型更接近人类病理状态, 增强了研究的临床相关性。缺点是尽管应用氨甲环酸抑制纤溶系统, 但个体差异可能导致对血栓溶解的反应不同, 从而影响模型的稳定性。需要进行多次颈部解剖手术操作, 增加了实验的复杂性和对实验动物的压力, 该模型从大鼠右颈外静脉注入血栓, 由于后期血管和周围组织的粘连和机化, 可能会影响右心静脉导管的插入, 给术者带来一定的困难, 进而影响结果的可靠性, 为了解决这一问题, DENG 等<sup>[10]</sup> 采用左颈静脉注射血凝块, 有效地避免了这一问题, 由于大鼠具有强大的纤溶系统, SD 大鼠体内的自体血凝块在 5 d 内几乎完全被溶解<sup>[17]</sup>, 这一现象反映了大鼠在生理层面上对血凝块的有效清除能力, 表明其纤溶机制在维持血液流动性和防止血栓形成方面的重要作用。为延长自体血凝块在动物体内的持续时间并诱发肺动脉血管病变, 该团队采取了 4 d 后再次将自体血凝块注入颈外静脉的策略<sup>[10]</sup>, 第 1 次注射的血栓溶解之际再次注入血栓, 首次将氨甲环酸和血凝块同时注入到颈静脉以延缓血栓的溶解。该模型首次应用了吲哚美辛, 以减轻实验鼠在研究过程中的疼痛和不适, 同时应用青霉素预防感染, 进一步提升了实验的伦理标准和动物福利, 缺点是该模型与临床 CTEPH 患者之间仍然存在一些不同, 比如反复栓塞后肺动脉压力逐渐升高, 肺动脉压升高的程度与 CTEPH 患者不平行, 血栓溶解仍然明显, 可以在注射前在 70 ℃ 水浴中加热自体血凝块 10 min, 以抑制血栓溶解<sup>[18]</sup>。

#### 3.1.2 科研应用

可用于临幊上 CTEPH 药物干预研究 (如, 减轻肺血管的重构重塑, 抑制内皮细胞增殖等方面的研究)。国内的一项研究人参皂苷 Rg 1 对慢性血栓栓塞性肺动脉高压大鼠心肌重构的影响及初步机制<sup>[9]</sup>, 最后得出每日补充人参皂苷 Rg 1 被证明能够有效减轻右心室肥大及心肌重塑。尽管目前的研究是在一个动物模型中进行的, 这一结果并不能直接推断人类对该治疗的反应, 但为 CTEPH 患者提供了一个潜在的新治疗

靶点,即通过 Rg1 进行干预。该发现为未来临床研究奠定了基础,强调了探索人参皂苷在心血管疾病治疗中的应用潜力。另外一项研究白藜芦醇通过调节氧化应激、炎症和自噬减轻慢性肺栓塞相关的内皮细胞损伤<sup>[19]</sup>,得出白藜芦醇能够有效改善肺血栓栓塞诱导的肺动脉内皮细胞损伤,从而降低肺动脉压。

可用于 CTEPH 发病机制的研究。一项研究发现,组织因子(tissue factor, TF)和自噬可能在 CTEPH 的血管重塑过程中扮演关键角色<sup>[10]</sup>。研究表明,TF 通过调节肺血管内皮细胞的自噬活动,参与了肺动脉的结构重建。另一项研究探讨了叉头盒转录因子 O1(forkhead box transcription factor O1, FoxO1)和组织因子在慢性血栓栓塞性肺动脉高压大鼠模型中的表达<sup>[20]</sup>。结果表明,TF 和 FoxO1 共同调控血管重塑过程,FoxO1 在调节内皮细胞和血管平滑肌细胞功能方面起到重要作用。FoxO1 还与细胞凋亡密切相关,一项研究显示,FoxO1 通过上调凋亡相关蛋白 Bad 并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2,干扰了肺血管的重塑<sup>[21]</sup>。这些发现表明,FoxO1 可能在 CTEPH 的发病过程中通过调控细胞凋亡来影响血管结构的改变。慢性炎症反应被认为是 CTEPH 发病机制中的一个重要因素。一项研究发现,在角叉菜胶诱导的 CTEPH 大鼠模型中,炎症反应通过抑制内皮细胞凋亡,促进血管重塑,从而加剧了病情进展<sup>[11]</sup>。 $\beta$ -catenin 在肺动脉内皮间质转化中的作用也引起了关注。一项研究表明, $\beta$ -catenin 信号通路在 CTEPH 的发生和发展中起到关键作用,抑制  $\beta$ -catenin 信号可改善肺动脉内皮间质转化过程,成为潜在的治疗策略<sup>[22]</sup>。另外,研究还发现,TF 通过 p38 MAPK-FoxO1 信号通路调节肺动脉内皮细胞的自噬过程,这一机制可能在 CTEPH 的发病中发挥着重要作用<sup>[23]</sup>。一项基于单细胞 RNA 测序的研究发现,CD16<sup>+</sup>单核细胞是 CTEPH 发病过程中的重要参与者,并可能成为未来治疗的潜在靶点<sup>[24]</sup>。最后,FENG 等<sup>[25]</sup>的一项研究表明 GAS5/miR-382-3p 轴在 CTEPH 肺动脉重构和自噬的调控中也显示出重要作用,进一步为研究人员理解 CTEPH 的发病机制提供了新的分子层面的见解。综上所述,CTEPH 的发病机制涉及多个关键因子和细胞通路,包括 TF、FoxO1、p38

MAPK、 $\beta$ -catenin、GAS5/miR-382-3p 轴以及炎症反应。这些研究为理解 CTEPH 的病理过程提供了重要的分子基础,并为未来的治疗策略提供了可能的方向。

### 3.2 体外栓子注入法

#### 3.2.1 模型评价

与以往的研究相比,ARIAS-LOZA 等<sup>[12]</sup>对生物惰性的聚苯乙烯微球进行了改进,采用了包含纤维蛋白原和胶原蛋白的生物覆盖材料。其基本原理是模拟自体血栓与细胞环境之间可能的相互作用。在实验中,使用了已知与肺栓塞相关的蛋白质,主要包括纤维蛋白原(这是人类肺栓塞的主要成分)和胶原蛋白,后者在内皮细胞剥脱后会暴露出来,并已知能促进血小板的粘附和活化。此外,研究中还将凝血酶添加到栓塞材料中,以促进纤维蛋白原的裂解并诱导凝血。该混合物有效模拟了凝血反应的最后阶段,其中凝血酶分解纤维蛋白原,促使纤维蛋白聚合和凝结。由于凝血酶在注射进入动物体内后仍能保持活性,因此可以推测,凝血酶和纤维蛋白可能会促进其他血液成分的活化并使其粘附到凝块上,从而更准确地模拟肺栓塞的病理过程。涂覆有纤维蛋白原的聚苯乙烯微球诱导的 CTEPH 大鼠模型在模拟肺动脉血栓形成、肺动脉高压等病理特征方面具有较好的效果,优点是操作相对简便、成本较低,适合高通量筛选和基础研究。然而,这一模型也有其局限性,如血栓分布不均、可能出现异物反应以及不完全符合人类疾病的病理特征。因此,在使用该模型时,研究人员需要充分考虑其优缺点,并结合其他模型或临床研究结果,综合评估实验的可靠性和适用性。NETO-NEVES 等<sup>[13]</sup>使用聚苯乙烯微球与 SU5416 联合注射诱导 CTEPH 大鼠模型是一种相对较为可靠的实验模型,能够模拟 CTEPH 的核心病理特征,并提供研究该疾病及其治疗的有效平台。然而,它也存在一些限制,如依赖药物干预、难以模拟完整的 CTEPH 病理过程等问题。因此,使用这种模型时需要仔细控制实验变量,合理解释其局限性,并与其他模型或研究方法结合使用,以更全面地研究 CTEPH 的发生机制和治疗策略。

#### 3.2.2 科研应用

可用于 CTEPH 发病机制的研究。一项研究

探讨了肺栓塞与血管内皮生长因子 (pulmonary embolism and vascular endothelial growth factor, VEGF) 受体抑制在 CTEPH 中的作用<sup>[13]</sup>。研究发现, 在该模型中, 肺动脉的阻塞与 VEGF 受体抑制的相互作用, 能够概括临床 CTEPH 的主要特征, 并与“双重肺损伤”概念相一致。这表明, 肺动脉的阻塞不仅导致肺动脉压的升高, 还与肺血管化不足之间存在密切关系。该研究提供了实验证据, 支持 CTEPH 病理生理学中肺动脉压升高与肺血管化不足之间的相关性, 并揭示了肺血管扩张作为治疗靶点的潜力。这为在未解决的肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 背景下, 预防 CTEPH 的发展提供了新的思路。另外, 一项研究针对可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 的调节作用进行了探索<sup>[26]</sup>, 并发现通过刺激血管生成可以改善慢性血栓栓塞性肺动脉高压大鼠模型中的肺动脉高压。研究报告表明, 使用可溶性鸟苷酸环化酶激动剂治疗 CTEPH 大鼠显著促进了肺血管生成, 并改善了模型中的心脏缺陷。这一结果为人类 CTEPH 的治疗发展提供了有价值的启示, 尤其是针对血管生成的调节策略, 可能成为未来治疗 CTEPH 的新方向。总体来看, 这些研究揭示了 CTEPH 的复杂病理机制, 强调了肺动脉阻塞、血管生成缺陷以及 VEGF 受体抑制在疾病进展中的作用, 并为未来治疗 CTEPH 提供了新的靶点和策略。

### 3.2.3 模型评价

KARPOV 等<sup>[14]</sup> 通过海藻酸钠注射建立 CTEPH 大鼠模型具有操作简便、可重复性高等优点, 海藻酸钠的优良生物相容性和可降解性使其成为理想的栓塞材料, 且能有效模拟无菌炎症环境下肺动脉栓塞引起的高压和右心室肥大等关键特征, 适用于 CTEPH 发病机制研究及潜在治疗手段的筛选, 此外, 该应用也促进了生物材料科学与医学的交叉融合, 激励了多学科合作的可能性。然而, 该模型也有一定的局限性, 如无法完全模拟血栓性形成的生物学过程、肺血管重塑和新生的缺乏等。因此, 在使用该模型时, 研究人员需要充分考虑其优缺点, 并可能结合其他模型或实验方法来补充和验证研究结果。第二次 KARPOV 等<sup>[15]</sup> 开发的微球中封闭血栓性团块, 该模型具有血小板分泌的生物活性物质 (血清素、

β-血小板球蛋白、血小板反应蛋白、钙离子等) 延迟释放的效果, 和纤维蛋白降解产物, 这使得有可能进一步增加发病机理与模拟病理的顺应性。藻酸盐涂层血栓结合了人工血栓的特点, 能够有效释放纤维蛋白降解产物以及多种血小板生长因子, 例如血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 和转化生长因子 β (transforming growth factor β, TGF-β) 等。此外, 通过调节包裹的海藻酸钠的密度, 研究人员能够精确控制藻酸盐膜的降解速率和程度, 从而制备出具有特定性质的栓塞物质。这些特性为该模型的开发提供了良好的前景, 使其成为测试新型药物的有效工具。

### 3.2.4 科研应用

可用于 CTEPH 发病机制的研究。一项研究表明, JAK1/2 抑制剂能够有效预防 CTEPH 大鼠模型中的肺血管床纤维化及血管重构, 并改善病理预后<sup>[27]</sup>。具体而言, JAK1/2 抑制剂通过减少肺血管的重构过程, 从而有效地抑制了 CTEPH 的发生与进展。此外, 另一项研究发现, 通过去除交感神经和刺激副交感神经系统, 能够显著减轻慢性血栓栓塞性肺动脉高压大鼠模型中的肺血管床重构<sup>[28]</sup>。该研究表明, 自主神经系统在 CTEPH 的发病机制中起着重要作用, 其中去交感神经支配及副交感神经的刺激均能有效减弱肺血管重构的程度。

## 3.3 左肺动脉结扎法

### 3.3.1 模型评价

左肺动脉结扎是构建 CTEPH 大鼠模型的方法之一。该方法通过结扎大鼠的左肺动脉, 模拟了人类 CTEPH 中的血栓形成和肺血管重构, 能够引起肺动脉高压和相应的肺血管病理改变。然而, 像所有动物模型一样, 左肺动脉结扎模型也具有其特定的优缺点。左肺动脉结扎大鼠模型在 CTEPH 相关的血管病理变化以及药物干预的研究中, 具有显著的优势。这一模型能够有效地再现肺动脉高压和肺血管重构等 CTEPH 的关键病理特征。然而, 该模型在病理进展速度较慢和病理变化局限性方面也存在一定的不足, 尤其是它未能完全模拟人类 CTEPH 患者的复杂病理过程, 同时未能模拟临床病理过程中出现的内皮功能障碍与无菌性炎症环境等。因此, 在开展

CTEPH 相关研究时,为了获得更加全面和精确的研究结果,研究者往往需要结合其他动物模型或实验方法,以弥补单一模型的局限性。

### 3.3.2 科研应用

可用于 CTEPH 发病机制的研究。一项研究慢性血栓栓塞性肺动脉高压大鼠模型肺动脉平滑肌典型瞬时受体电位通道的上调<sup>[16]</sup>,在这项研究中,通过结扎大鼠左肺动脉模拟 CTEPH 建立了一个稳定的大鼠模型,并首次发现在肺动脉平滑肌细胞中左肺动脉结扎术可以在 mRNA 和蛋白水平上显著上调典型瞬时感受器电位通道蛋白 1 (canonical transient receptor potential channel 1, TRPC1) 和典型瞬时感受器电位通道蛋白 6 (canonical transient receptor potential channel 6, TRPC6) 的表达,同时还可以升高钙库操纵性钙内流 (store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  entry, SOCE) 和胞浆内基础  $\text{Ca}^{2+}$ ,由于典型瞬时感受器电位通道蛋白 (canonical transient receptor potential channel, TRPC) 的上调,可能至少部分解释了 CTEPH 的发病机制,并可能是未来治疗 CTEPH 的潜在靶点。

## 4 小结与展望

本综述详细地描述了自体血栓注入法、体外栓子注入法和左肺动脉结扎法建立大鼠 CTEPH 模型的可行性,但是到目前为止尚无任何一种动物模型能够真正反映 CTEPH 的病理生理机制。为了使实验进一步简单化,研究人员可以进一步优化栓塞材料的选择和使用方法,比如可以将自体血液和可降解的新型材料进行液态混合直至凝固后制作微球,这样既保留了新型材料可降解的特性,还保留了自体血栓制造的自身炎症环境,将有助于更准确地模拟人类 CTEPH 的病理状态。这一研究方向不仅有助于阐明 CTEPH 的复杂病理生理机制,还为未来的临床应用提供了潜在的实验依据,推动该领域的进一步发展。

### 参考文献(References)

- [1] HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER M M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. Eur Respir J, 2023, 61 (1): 2200879.
- [2] YANG S, YANG Y, ZHAI Z, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism [J]. J Thorac Dis, 2015, 7(11): 1927–1938.
- [3] YAN L, LI X, LIU Z, et al. Research progress on the pathogenesis of CTEPH [J]. Heart Fail Rev, 2019, 24 (6): 1031–1040.
- [4] YANG J, MADANI M M, MAHMUD E, et al. Evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Chest, 2023, 164(2): 490–502.
- [5] JAÏS X, BRENOT P, BOUVAIST H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study [J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(10): 961–971.
- [6] GIBBS R A, WEINSTOCK G M, METZKER M L, et al. Genome sequence of the brown norway rat yields insights into mammalian evolution [J]. Nature, 2004, 428(6982): 493–521.
- [7] SHIMOMYAMA M, SMITH J R, BRYDA E, et al. Rat genome and model resources [J]. ILAR J, 2017, 58(1): 42–58.
- [8] MEEK S, MASHIMO T, BURDON T. From engineering to editing the rat genome [J]. Mamm Genome, 2017, 28(7/8): 302–314.
- [9] LI C Y, DENG W, LIAO X Q, et al. The effects and mechanism of ginsenoside Rg1 on myocardial remodeling in an animal model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Eur J Med Res, 2013, 18(1): 16.
- [10] DENG C, WU D, YANG M, et al. The role of tissue factor and autophagy in pulmonary vascular remodeling in a rat model for chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Respir Res, 2016, 17(1): 65.
- [11] WU D, CHEN Y, WANG W, et al. The role of inflammation in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension induced by carrageenan [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(7): 492.
- [12] ARIAS-LOZA P A, JUNG P, ABEßER M, et al. Development and characterization of an inducible rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Hypertension, 2016, 67(5): 1000–1005.
- [13] NETO-NEVES E M, BROWN M B, ZARETSKAIA M V, et al. Chronic embolic pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism and vascular endothelial growth factor inhibition [J]. Am J Pathol, 2017, 187(4): 700–712.
- [14] KARPOV A A, ANIKIN N A, MIHAJOVA A M, et al. Model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in rats caused by repeated intravenous administration of partially biodegradable sodium alginate microspheres [J].

- Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1149.
- [15] KARPOV A A, MIHAILOVA A M, CHEREPANOV D E, et al. The use of microencapsulated autologous thrombi for modelling chronic thromboembolic pulmonary hypertension in rats [J]. Bull Exp Biol Med, 2023, 175(5): 616–619.
- [16] YUN X, CHEN Y, YANG K, et al. Upregulation of canonical transient receptor potential channel in the pulmonary arterial smooth muscle of a chronic thromboembolic pulmonary hypertension rat model [J]. Hypertens Res, 2015, 38(12): 821–828.
- [17] RUNYON M S, GELLAR M A, SANAPAREDDY N, et al. Development and comparison of a minimally-invasive model of autologous clot pulmonary embolism in Sprague-Dawley and Copenhagen rats [J]. Thromb J, 2010, 8: 3.
- [18] ZHANG X, JIN Y, XIA L, et al. Hsp90 mediates the balance of nitric oxide and superoxide anion in the lungs of rats with acute pulmonary thromboembolism [J]. Int Immunopharmacol, 2009, 9(1): 43–48.
- [19] LIU X, ZHOU H, HU Z. Resveratrol attenuates chronic pulmonary embolism-related endothelial cell injury by modulating oxidative stress, inflammation, and autophagy [J]. Clinics (Sao Paulo), 2022, 77: 100083.
- [20] DENG C, WU D, YANG M, et al. Expression of tissue factor and forkhead box transcription factor O-1 in a rat model for chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 42(4): 520–528.
- [21] DENG C, ZHONG Z, WU D, et al. Role of FoxO1 and apoptosis in pulmonary vascular remodeling in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2270.
- [22] ZENG M, CHEN S, LI H, et al. The role of  $\beta$ -catenin in pulmonary artery endothelial-mesenchymal transformation in rats with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 52(2): 454–465.
- [23] WU D, LIN Y, YANG M, et al. Tissue factor regulates autophagy in pulmonary artery endothelial cells from chronic thromboembolic pulmonary hypertension rats via the p38 MAPK-FoxO1 pathway [J]. Respir Res, 2024, 25(1): 261.
- [24] CHEN M, WU Q, SHAO N, et al. The significance of CD16<sup>+</sup> monocytes in the occurrence and development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: insights from single-cell RNA sequencing [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1446710.
- [25] FENG X, WANG K, YANG T, et al. LncRNA-GAS5/miR-382-3p axis inhibits pulmonary artery remodeling and promotes autophagy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Genes Genomics, 2022, 44(4): 395–404.
- [26] ZAGORSKI J, NETO-NEVES E, ALVES N J, et al. Modulation of soluble guanylate cyclase ameliorates pulmonary hypertension in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension by stimulating angiogenesis [J]. Physiol Rep, 2022, 10(1): e15156.
- [27] KARPOV A A, MIHAILOVA A M, SHILENKO L A, et al. Inhibition of JAK1, 2 prevents fibrotic remodeling of pulmonary vascular bed and improves outcomes in the rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(24): 15646.
- [28] KARPOV A A, VACHRUSHEV N S, SHILENKO L A, et al. Sympathetic denervation and pharmacological stimulation of parasympathetic nervous system prevent pulmonary vascular bed remodeling in rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2023, 10(2): 40.

[收稿日期] 2025-02-15