

张雨, 苏春元, 吴昌淘, 等. HBOC 循环内性能评价模型应用进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(2): 71-79.

Zhang Y, Su CY, Wu CT, et al. Progress in application of performance-evaluation models for hemoglobin-based oxygen carriers in the circulation [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(2): 71-79.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.02.008

HBOC 循环内性能评价模型应用进展

张 雨¹, 苏春元², 吴昌淘², 杨 康³, 赵会民^{2*}

(1. 广西医科大学附属肿瘤医院 胃肠外科, 南宁 530021; 2. 广西医科大学附属肿瘤医院 急诊中心, 南宁 530021;
3. 柳州市人民医院 急诊科, 广西 柳州 545006)

【摘要】 全球血红蛋白氧载体 (HBOC) 研发方兴未艾, 循环内性能评价模型作为重要研发工具日益引起国内外学者重视。以下重点围绕失血性休克模型、等容血液置换模型、循环超载模型、缺血再灌注模型等主要 HBOC 循环内性能评价模型的造模方法、观察指标、性能评价、选择建议以及其他仿生模型发展等进行综述。

【关键词】 红细胞替代品; 血红蛋白氧载体; 实验动物; 失血性休克; 等容血液置换; 稀释性贫血; 再灌注损伤; 循环超载

【中图分类号】 R318.1; R457.1; R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2026) 02-0071-09

Progress in application of performance-evaluation models for hemoglobin-based oxygen carriers in the circulation

ZHANG Yu¹, SU Chunyuan², WU Changtao², YANG Kang³, ZHAO Huimin^{2*}

(1. Department of Gastrointestinal surgery, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China.
2. Emergency Center, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021.
3. Department of Emergency, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006)

【Abstract】 Continuing global research into and the development of hemoglobin-based oxygen carriers (HBOC) has led to increasing attention on ways by which to evaluate their performance in the circulation. This article reviews the preparation method, observation indicators, performance evaluation, and selection suggestions of the main HBOC circulatory performance-evaluation models, including the hemorrhagic shock, isovolumetric blood exchange, circulatory top load, and ischemia-reperfusion models, together with the development of other biomimetic models.

【Keywords】 red blood cell substitutes; hemoglobin-based oxygen carrier; laboratory animals; hemorrhagic shock; isovolumetric blood exchange; dilutional anemia; ischemia-reperfusion injury; circulatory topload

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

【基金项目】 国家自然科学基金地区项目 (82260047); 广西自然科学基金面上项目 (2023GXNSFAA026168); 柳州市急危重症救治医学研究重点实验室及广西临床疾病生物技术研究重点实验室 (柳州市人民医院) 联合开放课题 (2025LZECKF013)。

【作者简介】 张雨 (2001—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 血红蛋白氧载体。E-mail: yzhang010418@163.com

【通信作者】 赵会民 (1975—), 男, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 休克机理及复苏新材料研发。

E-mail: hmzhao2006@163.com

血红蛋白氧载体(hemoglobin based oxygen carrier, HBOC)是以血红蛋白为基础,通过生物工程技术改造获得的红细胞替代品(red blood cell substitutes, RBCs),在全球医疗市场和灾难救援领域均有巨大需求^[1,2]。然而,现有 HBOC 产品在循环内很快降解为 Hb 分子亚单位,可能导致严重缩血管反应、肝肾毒性、凝血功能障碍等多种不良反应,因此,建立适当的动物模型以评估新型 HBOC 在循环内的有效性和安全性非常重要^[3]。近年来国内 HBOC 研发报道逐渐增多,但针对不同动物模型性能评测的研究尚未见到,以下围绕实验动物选择及 4 种常用模型(失血性休克模型、等容血液置换模型、循环超载模型、缺血再灌注模型)的造模方法、观察指标、性能优缺点、选用建议及其他仿生模型发展等进行综述。

1 实验动物选择

HBOC 循环内性能评价模型常用实验动物包括鼠、兔、犬、猪、羊、猴等,从种属来源来看均为哺乳动物,分别归属啮齿目、兔形目、食肉目、偶蹄目、灵长目等。在医学研究实践中,习惯依据实验动物体形大小归为小型、中型、大型评价模型,在 HBOC 循环内性能评价方面各具优点和缺点。

小型 HBOC 循环内性能评价模型通常选用啮齿类,如 SD 大鼠、叙利亚仓鼠、Hartley 豚鼠等。小型实验动物优势在于价格低廉,容易获得,尤其是专门用于科学实验的纯种品系(如 SD 大鼠等),生理指标基线一致性较高,实验结果更有可比性;缺点是解剖结构和生理功能参数与人类差异较大,实验结果很难直接应用于临床,且由于体形较小,循环血量有限,因此不适合长时间血流动力学和药代动力学评价^[4,5]。该模型常用于 HBOC 安全性与有效性的初级评价。

中型 HBOC 循环内性能评价模型通常选用家兔如新西兰白兔,也有研究者使用家养短毛猫。中型实验动物优势在于解剖结构和生理指标较啮齿类更接近人类,体质量 2.5~6.0 kg,循环血量更多,血管直径更粗,便于多时间点获取血液,具备开展复杂血流动力学监测条件,从而较好地克服了小型啮齿类实验动物的局限性;缺点是需耗费更多 HBOC,相应研究成本显著增加。该模型常用于进一步评价 HBOC 的安全性

效性。

大型 HBOC 循环内性能评价模型包括犬、猪、羊、猴等。大型实验动物优势在于解剖结构和生理指标进一步接近人类,特别是神经系统和血液循环系统很发达,适合开展失血性休克、弥漫性血管凝血、急性心肌梗死、急性肺动脉高血压、条件反射等实验,在 HBOC 毒理学、免疫学评价、药代动力学、携氧性能评价方面有显著优势^[2];缺点是大型动物价格高,且体质量高达十几甚至几十千克,需使用更多 HBOC,从而导致研究花费更高^[6-8]。该模型更加适合 HBOC 临床前试验全面评估或免疫、凝血、神经、心理等方面的专项研究^[9]。

2 失血性休克模型

2.1 造模方法

2.1.1 操作步骤

常用实验动物为大鼠、兔、猪、犬。一般通过股动脉(控制性)或脾动脉(非控制性)放血,使平均动脉压降至 40~50 mmHg^[10,11],进入严重失血性休克阶段。放血量根据动物种类有一定差异,约为实验动物总体血容量的 20%~50%^[11-14]。模型建立后,维持休克状态 30~60 min,开始分组实验^[15]。实验组一般通过静脉输注不同浓度的 HBOC,阳性对照输注自体全血,阴性对照输注晶体和胶体液,常用晶体液为乳酸林格液,常用胶体液为羟乙基淀粉或白蛋白等。

2.1.2 典型模型示例

以美国陆军外科研究所 WEAVER 等^[11]的研究为例,选用 6 只 1~3 岁犬,经静脉注射丙泊酚+咪达唑仑+芬太尼进行联合麻醉并置入气管插管机械通气,随后经颈静脉置入三腔导管缓慢放血,放血量约为总血容量的 40%,放血过程持续约 60 min,直到平均动脉压降为 35~50 mmHg,维持休克状态 45 min 后,研究人员经原颈静脉导管在 30 min 内输注含 HBOC 液体或其他对照液体。

2.2 观察指标

2.2.1 血液生理指标

血细胞比容,反映实验过程中血液稀释程度,用于调控红细胞携氧代偿能力;血浆 HBOC 浓度,反映循环内 HBOC 存量,用于调控 HBOC 携氧作用干预程度或测定血药动力学指标;血浆

高铁血红蛋白浓度,反映 HBOC 抗氧化性能或失能程度,用于评价 HBOC 稳定性;血浆白蛋白浓度,反映血浆胶体渗透压,用于监测和调控渗透压对组织供氧的影响。

2.2.2 血流动力学指标

平均动脉压、心率,反映休克程度,部分反映 HBOC 携氧能力,是该模型基本观察指标。部分研究进一步监测了循环血容量、血流量、血管阻力、心输出量、心脏指数、左室收缩压、左室压力上升最大速率等^[13],这些指标直接反映休克缺氧时心脏泵功能代偿程度,间接反映 HBOC 携氧能力,也可以考察休克缺氧或 HBOC 对心脏的抑制作用,但该类指标的获得需要在心腔内置入监测导管,还需要专门的脉搏指示连续心输出量监测(PICCO)设备。

2.2.3 动脉血气分析和乳酸水平

血气分析指标包括 pH 值、动脉氧分压、动脉二氧化碳分压、碱剩余(base excess, BE)、碳酸氢根、乳酸浓度、钾离子、钠离子等,血气分析指标与乳酸水平共同反映休克程度或组织缺氧程度,间接反映 HBOC 携氧性能,是该模型必备指标。

2.2.4 组织氧合指标

包括氧输送、氧耗、组织氧分压等指标,该指标可以直接反映休克程度和 HBOC 携氧能力的综合指标,但难以排除休克状态下血流动力学改变对 HBOC 携氧能力的影响。

2.2.5 器官功能指标

常用指标包括血浆谷丙转氨酶和谷草转氨酶浓度、血浆肌酐和尿素氮浓度、心肌损伤的血浆肌钙蛋白和心房钠尿肽浓度等,分别反映肝、肾、心脏等主要脏器损伤,间接反映 HBOC 携氧能力,但难以区分损伤原因是缺氧还是 HBOC 毒性。

2.2.6 内皮损伤指标

内皮损伤指标是休克领域相对较新的研究指标,对评价休克程度和预后判断有重要价值,其中膜整合蛋白聚糖 1、硫酸乙酰肝素、透明质酸、内皮细胞间连接蛋白、总糖胺聚糖等也常见于 HBOC 失血性休克模型评价^[11,14,16],但难以区分是休克原因还是 HBOC 毒性所致。

2.2.7 生存率或平均存活时间

生存率或平均存活时间是该模型的基本结

局指标,反映 HBOC 干预的总体效果,有重要价值。

各指标记录时间点一般包括基线、休克后、复苏后 1、2、3、24 h 等,根据不同监测指标采取不同的时间梯度,生存率和平均存活时间指标测量时间可延长至 72 h^[10],内皮损伤标志物以及器官病理检测可在 1~2 周后进行^[11,12]。

2.3 性能评价

失血性休克模型通过快速减少循环血量至休克阶段后补充 HBOC,以自体输血为阳性对照,以仿血浆输注为阴性对照,通过观察一系列休克复苏相关指标评价 HBOC 携氧性能和安全性,是 HBOC 体内评价使用较早和较多的模型之一。优点在于高度模拟了急性大出血导致血液携氧不足情景,符合临床失血性休克救治需求,局限性也很明显:(1)休克是一种复杂的病理生理学进程,涉及血流动力学、器官组织、细胞代谢、神经体液调节等多层面多环节,还受到复苏液体种类、配比、使用强度、升压药物等干预因素影响,导致该模型难以精确评价 HBOC 循环携氧性能和器官毒性;(2)休克期短暂,该模型不适合开展 HBOC 半衰期测定,特别是长效 HBOC 代谢分布和清除率评价。该模型近年来已不作为国外 HBOC 研发领域体内性能评价首选模型,但在 HBOC 新品有效性拓展验证方面仍有重要价值。

3 等容血液置换模型

3.1 造模方法

3.1.1 操作步骤

常用的实验动物包括大鼠、兔、猪、犬等,基本原理是用适当浓度的血浆替代品(胶体液、晶体液或胶体晶体混合液)和/或 HBOC 置换全血,当红细胞比容减少到足够低时开始评价 HBOC 携氧活性和毒性,根据 HBOC 使用时机可细分为等容换血模型与等容血液稀释模型,是目前采用较多的 HBOC 循环内评价造模方法。等容换血模型是通过动脉放血,同时通过静脉或以相同的速率输注等体积的实验液体,实验液体通常分为 HBOC 组和晶体/胶体对照组,直至换血量达到动物全身血容量的 20%~50%^[17-20],亦有学者采用高换血比例如 135%^[21]。等容血液稀释模型是通过颈动脉导管放血,同时通过颈静脉导管输注同

一种交换液体,通常为等体积的 6%葡聚糖 70 或 6%人血清白蛋白,监测血细胞比容达到约 20% 时,再分别输注含有或不含有 HBOC 液体,直至血细胞比容进一步下降至 10%~12%^[22-24]

3.1.2 典型模型示例

等容换血模型:近期中国医学科学院输血研究所一项研究以 SD 雄性大鼠为研究对象,麻醉后置入股动脉插管放血,同时经股静脉输注实验液体,其中对照组输注 5%白蛋白,实验组输注含 HBOC 液体,放血和输液速率均为 1.0 mL/min,换血比例高达 135%,模拟了极端急性贫血情况^[21]。

等容血液稀释模型:CABRALES 等^[22]一项研究中以金黄叙利亚仓鼠为研究对象,置入颈动脉导管放血,置入颈静脉导管补液,首先使用 6%葡聚糖 70 完成 40%血容量交换,1 h 后再完成 35%血容量交换,第三步分别采用葡聚糖 70(低黏度)、葡聚糖 500(高黏度)或 13.1% PBH 溶液(一种含 HBOC 溶液),进一步稀释将血细胞比容从 50%降至 11%,建立了等容血液稀释模型。

3.2 观察指标

3.2.1 血药动力学指标

半衰期是反映 HBOC 长效性能的关键指标,在不同时间点通过血液采样、血浆分离等过程测得总血红蛋白浓度^[25,26],通过数据拟合出衰减函数,计算出 HBOC 的循环半衰期。部分学者还测定了分布容积、总清除率、曲线下面积等指标进一步分析^[26]。

3.2.2 血液生理与凝血功能指标

包括血细胞比容、血液置换量、血红蛋白浓度,还有学者观察了血液粘度^[23]。凝血功能评价也是重点,可采用全自动血液分析仪和全自动凝血分析仪测量血小板计数、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、纤维蛋白原浓度等,如需进一步探究其对凝血系统的影响,可采用血栓弹力图全过程动态评估。

3.2.3 一氧化氮浓度

一氧化氮浓度是反映 HBOC 毒性的重要指标。有学者通过注射一氧化氮合酶抑制剂,检测血液一氧化氮浓度,结合血压升高情况,证实 HBOC 对一氧化氮信号通路的干扰作用并提供了抑制干扰作用的参考方法^[27]。

3.2.4 氧化应激和抗氧化酶指标

超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、4-羟基壬烯醛、丙二醛等,反映 HBOC 抗氧化性能,是评价 HBOC 安全性的次要指标^[28]。

3.2.5 铁储存与代谢标志物

心、肝、肾、脾各组织铁蛋白浓度、血清铁蛋白浓度等,反映红细胞或 HBOC 代谢降解情况^[29]。

3.2.6 血流动力学指标

平均动脉压、心率、循环血容量、血流量、血管阻力、心输出量、心脏指数、左室收缩压、左室压力上升最大速率等。

3.2.7 微循环及组织氧合代谢指标

微循环指标包括毛细血管密度、微血管血流、毛细血管压力、微血管氧分压、组织氧张力、肌肉血流量、微血管氧提取率等;组织氧合指标包括氧输送、氧耗、组织氧分压等主要指标以及氧提取率、动静脉氧含量、pH 值、动静脉二氧化碳分压、动静脉氧分压、乳酸浓度等^[24]。这些指标直接反映缺氧导致的组织灌注和代谢改变,间接反映 HBOC 携氧能力,也可以间接考察 HBOC 对微循环血管内皮的影响,但需要 PICCO、组织氧分压检测仪等专用设备才能获得。

3.2.8 器官损伤标志物

血浆谷丙转氨酶和谷草转氨酶浓度、血浆肌酐或尿素氮浓度、血浆肌钙蛋白及心房钠尿肽浓度等^[27]。

指标观察时间点一般从血液置换开始,每小时或几小时实施观察检测,一般不超过 24 h,但在评估长期代谢清除指标如血浆铁蛋白浓度等时,有报道延长至 5 d^[30]。

3.3 性能评价

等容血液置换模型通过全血置换,将循环内红细胞数目逐步减少到生理携氧作用临界水平,评价 HBOC 的有效性和安全性。

该模型优点在于:(1)它几乎完全排除了自身血红蛋白携氧对外源 HBOC 携氧作用的干扰,同时有效避免了失血性休克模型固有的休克反应及液体复苏干预等复杂因素对观察指标的干扰,是一种非常敏感的 HBOC 携氧性能评价模型;(2)由于避免了休克应激反应,可以通过氧化

应激指标和器官功能损伤指标较客观地评价 HBOC 早期(几小时内)毒性;(3)未来如果改进置换液体成分,如补充部分凝血因子或采用自体血浆回输,该模型还可用于研究 HBOC 对凝血-纤溶系统影响。

4 循环超载模型

4.1 造模方法

4.1.1 操作步骤

该模型实验动物常用小鼠和大鼠。常通过颈静脉或股静脉置管输入实验液体,输入量为估计全血容量的 10%或设置几个细分浓度梯度进一步分组^[31-35]。

4.1.2 典型模型示例

SONG 等^[32]以 SD 雄性大鼠为研究对象,每组 7~9 只,麻醉后置入股静脉留置管,按 10%估计总血容量,按 0.25 mL/min 的速率输注实验液体,分组注射乳酸林格液、超聚合血红蛋白、 α - α 交联血红蛋白,通过循环超载模型评价了两种 HBOC 安全性能。

4.2 观察指标

4.2.1 血液生理生化指标

血液粘度、血浆渗透压、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、尿素氮、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶^[33]等,是该模型评价 HBOC 安全性的基本指标。

4.2.2 免疫学指标

采用全自动血液分析仪测量嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞;采用免疫比浊法测定 C 反应蛋白;采用 ELISA 法测定促炎因子白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 以及类胰蛋白酶等直接过敏证据^[36]。该类指标反映 HBOC 免疫原特性,是评价 HBOC 安全性的重要组成部分。

4.2.3 循环半衰期测定

通过监测血液血红蛋白浓度结合数学模型获得,是该模型基本观察指标^[32]。

4.2.4 血流动力学指标

平均动脉压、心输出量、心率、外周血管阻力、微血管直径、脑膜小动脉直径^[35]、功能性毛细血管密度等,对评价 HBOC 缩血管副作用有重要价值。

4.2.5 病理切片

常规尸检病理和铁沉积组织化学分析等,用于评估 HBOC 毒性和铁代谢。

4.2.6 组织氧合指标

组织氧分压、氧亲和力、动静脉血氧等,可以反映组织是否有缺氧情况,但由于模型自身红细胞没有减少,更大意义在于鉴别 HBOC 对组织灌注或供氧能力的毒性作用。

一般在输注 HBOC 后 0、1、2、4、8 h 采集指标,个别研究延长至 24 h^[31,33]。

4.3 性能评价

超载模型通过额外输注 HBOC 评价其性能,观察常规血液生理生化及 HBOC 代谢指标,初步评估 HBOC 急性期毒性。该模型优点在于操作简单,并且对实验动物生理平衡影响小,较试管内研究血液相容性更有价值;但其缺点在于受循环血液容量限制无法进行大剂量输注,因此该模型对剂量依赖型的副作用或风险反映不足,另外容量超负荷本身也会带来一系列病理生理学反应甚至器官损伤,需要给予关注。因此该模型虽然不是一种精确的 HBOC 循环内评价工具,但由于方法简便,在 HBOC 安全性初步评估方面仍有应用价值。

5 缺血再灌注模型

5.1 造模方法

5.1.1 操作步骤

该模型通常选用大鼠或大型实验动物的肝、肾、心脏、肢体和大脑等器官,设置热缺血时间或冷保存时间后,通过移植后再灌注^[37]或机器灌注^[38-48]等方式,比较不同灌注液(HBOC、红细胞、全血、对照液体)对器官功能的影响。

5.1.2 典型模型示例

机器灌注模型:如荷兰格罗宁根大学医学中心一项报道,在麻醉状态下摘除活体雌性丹麦 Landrace/Yorkshire 杂交猪右侧肾脏后,冷保存 120 min,随后连接至常温灌注系统(37 °C、平均动脉压 85 mmHg),分别以无氧载体、红细胞或 HBOC-201 灌注液进行 6 h 灌注,通过观察灌注动力学、肾功能、损伤标志物、组织学分析等指标评价 HBOC 性能^[39]。

移植后再灌注模型:如加拿大西安大略大学

医学院的 Alp Sener 团队报道,选择雄性 Lewis 大鼠,以腹腔注射氯胺酮联合异氟烷吸入麻醉,在切除供体左侧肾脏后,使用腹主动脉插管以 5 mL 不同灌注液冲洗肾脏,直至肾静脉流出液清亮,随后将离体肾脏冷保存在 10 ℃ 相同灌注液中 24 h,随后进行受体双侧肾切除和移植肾血管吻合,使受体完全依赖移植肾存活,通过肾功能监测、组织学分析、生化指标、存活时间以及存活率等指标评价 HBOC 性能^[37]。

5.2 观察指标

5.2.1 移植脏器

必备检测包括指标移植存活率、存活时间、器官功能、组织病理、炎症指标等。肝原位移植常用器官功能指标包括血转氨酶、血胆红素、血白蛋白、胆汁量及理化性质等,肾原位移植常用器官功能指标包括血肌酐、血尿素氮、尿量、尿渗透压等^[37]。

5.2.2 离体肾模型

常用观察指标包括肾血流量、氧消耗、尿液生成、肌酐清除率、乳酸水平、天冬氨酸转氨酶、急性肾小管坏死和细胞凋亡^[-38-40]。

5.2.3 离体心模型

常用观察指标包括心肌收缩力、心肌水肿、肌钙蛋白 I 释放、氧化磷脂、组织学损伤评分、心脏重量变化、乳酸水平、血管阻力和氧摄取率^[41]。

5.2.4 离体四肢模型

常用观察指标包括肌肉收缩力、血流动力学、肢体重量变化、组织氧饱和度、氧摄取率、乳酸水平、电解质水平、pH 值、肌酸激酶、肌红蛋白、肌肉损伤评分、坏死肌细胞数量、线粒体结构、组织学损伤评分,吲哚菁绿荧光成像评价微血管灌注、红外热成像反映血液循环状态^[42-44]。

5.2.5 离体肝模型

常用观察指标包括肝功能、胆汁生成量、氧输送、氧消耗、乳酸清除、尿素生成、糖异生、代谢组学分析、线粒体功能、炎症介质、组织学损伤评分、转录组分析^[45-48]。各指标检测时间间隔为自灌注开始后的每 1~2 h 提取,持续到灌注终止。

5.3 性能评价

该模型通过建立离体器官循环支持,观察组织代谢指标来评估 HBOC 的携氧作用与其器官毒性,其独特优势在于几乎完全剔除了自身红细

胞的携氧干扰,同时有效规避了休克模型、血液置换模型、超载模型固有的不同程度的血液容量影响,从而可以精确反映 HBOC 的携氧性能和毒性,缺点在于:(1)离体器官缺乏神经和整体代谢调控,与真实生理状态不符^[49];(2)灌注系统依赖抗凝剂,因此无法评估 HBOC 对凝血功能的影响;(3)模型持续时间有限,故不适合研究 HBOC 的长期毒性、体内分布、代谢和清除等情况。

6 常用实验动物和模型选用建议

上述 4 种常用 HBOC 体内评价模型各具优势,又有其局限性。研究者应当根据 HBOC 性能评价具体目标,结合动物生理解剖结构与人类相似程度、技术操作难易程度、实验成本等因素灵活选择评价模型和观察指标。针对 HBOC 新品安全性初步评价建议采用啮齿类超载模型,重点观察血压、重要器官功能、血液生理生化等指标;针对 HBOC 新品有效性评估建议采用缺血再灌注模型,重点观察器官功能、微循环功能、乳酸、内皮标志物等指标,或采用等容血液置换模型,重点观察器官功能、乳酸、血流动力学等指标;针对长效 HBOC 分布和代谢评价建议采用中大型实验动物等容血液置换模型,重点观察 HBOC 半衰期、清除率、铁代谢等指标;针对 HBOC 临床前综合评价建议采用中大型动物血液置换模型,系统观察各类指标;除 HBOC 产品定型试验外一般不推荐休克模型。

7 其他模型

近年来,微流控模型与类器官模型作为两类前沿技术,分别在模拟血管微环境动态特征和构建功能性人体组织方面展现出独特优势,有望在 HBOC 性能评价方面发挥更大作用,值得关注。微流控模型是采用微加工技术在芯片上构建的仿生血管系统,可通过精确控制流体动力学参数(如剪切力、压力)来模拟人体微循环,在评价 HBOC 与微循环相互作用方面有一定价值,该评价模型虽然脱离了机体复杂调节网络,但未来伴随人工智能发展,有望模拟出更加真实的体内环境条件^[50-52]。类器官模型是利用干细胞或组织来源的细胞在体外自主形成的功能性微器官,相比单细胞培养更加贴近生理组织状态,适合在细

胞水平研究 HBOC 在特定组织(如肝、肾、心脏)中的氧分子输送效率与潜在毒性,只是当前类器官与胚胎发育器官在解剖、生理方面还存在明显差异,有待继续发展^[53,54]。该模型另一个潜在优势是可以通过基因编辑技术创造特定的遗传或病理状态下的类器官模型,适用于不同疾病条件下的 HBOC 性能评测,值得关注。

8 总结与展望

HBOC 研发目标是在循环内替代红细胞携氧,使用剂量或浓度远远超过常规药物剂量,其安全性、有效性、长效性指标评价相当复杂,当前已有体内模型在适用性、标准化等方面存在明显不足,有待进一步发展。未来需要加强以下几个方面的工作:(1)推进 HBOC 实验动物模型标准化,特别是大型动物模型(如小型猪)标准化工作,提升实验数据的可比性和可重复性,提高研究质量和效率;(2)推进评价指标体系规范化,聚焦 HBOC 新品有效性、安全性、长效性核心指标,促进 HBOC 研发核心竞争力发展;(3)重视微流控芯片、类器官模型等新技术在 HBOC 研发中的应用和发挥。

参考文献:

- [1] 杜鹏飞,樊毫军,赵会民,等.我国紧急输血的可及性与便利性调查[J].中国输血杂志,2021,34(7):738-742.
DU P F, FAN H J, ZHAO H M, et al. A survey on the availability and convenience of emergency blood transfusion in China's mainland [J]. Chin J Blood Transfus, 2021, 34(7): 738-742.
- [2] FAGGIANO S, RONDA L, BRUNO S, et al. From hemoglobin allosteric to hemoglobin-based oxygen carriers [J]. Mol Aspects Med, 2022, 84: 101050.
- [3] 杨康,赵会民.血红蛋白氧载体的研究目标及新进展[J].中国组织工程研究,2020,24(20):3263-3268.
YANG K, ZHAO H M. Research target and progress in hemoglobin-based oxygen carriers [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2020, 24(20): 3263-3268.
- [4] TATEZAWA R, ABUMIYA T, ITO Y, et al. Neuroprotective effects of a hemoglobin-based oxygen carrier (stroma-free hemoglobin nanoparticle) on ischemia reperfusion injury [J]. Brain Res, 2023, 1821: 148592.
- [5] 朱娱,张杰,吴跃,等.血红蛋白氧载体对非控制性失血性休克大鼠早期复苏效果的影响[J].中华危重病急救医学,2019,31(1):81-86.
ZHU Y, ZHANG J, WU Y, et al. Effect of hemoglobin oxygen carrier on early resuscitation in rats with uncontrolled hemorrhagic shock [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31(1): 81-86.
- [6] EDWARDS T H, VENN E C, LE T D, et al. Comparison of shelf-stable and conventional resuscitation products in a canine model of hemorrhagic shock [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2024, 97(2S Suppl 1): S105-S112.
- [7] ZHANG J, WU Y, PENG X Y, et al. The protective effect of a novel cross-linked hemoglobin-based oxygen carrier on hypoxia injury of acute mountain sickness in rabbits and goats [J]. Front Physiol, 2021, 12: 690190.
- [8] LI T, YANG G, ZHU Y, et al. Beneficial effects of novel cross-linked hemoglobin YQ23 on hemorrhagic shock in rats and pigs [J]. J Surg Res, 2017, 210: 213-222.
- [9] 刘洪刚,卓美娟,聂洪鑫,等.出血性休克动物选择与并发其它疾病模型的研究进展[J].中国比较医学杂志,2023,33(1):138-143.
LIU H G, ZHUO M J, NIE H X, et al. Progress in selection of animals for hemorrhagic shock and models of other concurrent diseases [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(1): 138-143.
- [10] MACKO A, SHEPPARD F R, NUGENT W H, et al. Improved hemodynamic recovery and 72-hour survival following low-volume resuscitation with a PEGylated carboxyhemoglobin in a rat model of severe hemorrhagic shock [J]. Mil Med, 2020, 185(7/8): e1065-e1072.
- [11] WEAVER A J, VENN E C, FORD R, et al. Comparing the effects of various fluid resuscitative strategies on Glycocalyx damage in a canine hemorrhage model [J]. Vet J, 2024, 307: 106221.
- [12] KOHYAMA N, TAKAMINE K, OKAMOTO W, et al. Nanoparticle O₂ carrier composed of a polymerized stroma-free hemoglobin core and serum albumin shell as a red blood cell alternative in hemorrhagic shock therapy [J]. ACS Appl Bio Mater, 2025, 8(3): 2397-2407.
- [13] PUSATERI A E, MORGAN C G, NEIDERT L E, et al. Safety of Bioplasma FDP and Hemopure in Rhesus macaques after 30% hemorrhage [J]. Trauma Surg Acute Care Open, 2024, 9(Suppl 1): e001147.
- [14] ZHAO H L, ZHANG J, ZHU Y, et al. Protective effects of HBOC on pulmonary vascular leakage after haemorrhagic shock and the underlying mechanisms [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2020, 48(1): 1272-1281.
- [15] 郝莎莎,谢欣彤,李桑,等.丹参注射液对 HBOC-CHP01 复苏失血性休克大鼠肾脏保护作用的研究[J].中国输血杂志,2025,38(2):172-180.
HAO S S, XIE X T, LI S, et al. The renoprotective effect of

- Salvia miltiorrhiza* injection on HBOC-CHP01 resuscitated haemorrhagic shock rats [J]. Chin J Blood Transfus, 2025, 38(2): 172–180.
- [16] FOOTE C A, SOARES R N, RAMIREZ-PEREZ F I, et al. Endothelial Glycocalyx [J]. Compr Physiol, 2022, 12(4): 3781–3811.
- [17] NUGENT W H, SHEPPARD F R, VANDEGRIFF K D, et al. Exchange transfusion with vs-101; a new pegylated-hb designed to restore perfusion and increase O₂ carrying capacity [J]. Shock, 2024, 61(2): 304–310.
- [18] MULLER C R, WILLIAMS A T, MUNOZ C J, et al. Safety profile of high molecular weight polymerized hemoglobins [J]. Transfusion, 2021, 61(1): 212–224.
- [19] MUIR W W, ILANGO VAN G, ZWEIER J L, et al. Vital organ tissue oxygenation after serial normovolemic exchange transfusion with HBOC-201 in anesthetized swine [J]. Shock, 2011, 35(6): 597–603.
- [20] MELEDEO M A, PELTIER G C, MCINTOSH C S, et al. Freeze-dried plasma mitigates the dilution effects of a hemoglobin-based oxygen carrier (HBOC-201) in a model of resuscitation for hemorrhage and hemodilution [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2019, 87(1S Suppl 1): S83–S90.
- [21] ZHOU W, LI S, HAO S, et al. Preparation and exchange transfusion effect of a double polymerization human umbilical cord haemoglobin of red blood cell substitute [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2023, 51(1): 286–296.
- [22] CABRALES P, TSAI A G, INTAGLIETTA M. Microvascular pressure and functional capillary density in extreme hemodilution with low- and high-viscosity dextran and a low-viscosity Hb-based O₂ carrier [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287(1): H363–H373.
- [23] TSAI A G, CABRALES P, INTAGLIETTA M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions [J]. Transfusion, 2004, 44(11): 1626–1634.
- [24] ELMER J, PALMER A F, CABRALES P. Oxygen delivery during extreme *Anemia* with ultra-pure earthworm hemoglobin [J]. Life Sci, 2012, 91(17/18): 852–859.
- [25] SAVLA C, MUNOZ C, HICKEY R, et al. Purification of *Lumbricus terrestris* mega-hemoglobin for diverse oxygen therapeutic applications [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(9): 4957–4968.
- [26] GREENFIELD A, LAMB D R, GU X, et al. Biophysical analysis and preclinical pharmacokinetics-pharmacodynamics of tangential flow filtration fractionated polymerized human hemoglobin as a red blood cell substitute [J]. Biomacromolecules, 2023, 24(4): 1855–1870.
- [27] MULLER C R, WILLIAMS A T, EAKER A M, et al. Novel high molecular weight polymerized hemoglobin in a non-obese model of cardiovascular and metabolic dysfunction [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 176: 116789.
- [28] KONG W, ZHOU W, HE Z, et al. Polymerized human cord hemoglobin assisted with ascorbic acid as a red blood cell substitute alleviating oxidative stress for blood transfusion [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1151975.
- [29] MUNOZ C J, LUCAS D, MULLER C R, et al. Degree of PEGylation of *Lumbricus terrestris* hemoglobin improves microcirculatory blood flow but increases the rate of auto-oxidation [J]. ACS Appl Bio Mater, 2024, 7(8): 5188–5200.
- [30] BONEGIO R G B, FUHRO R, RAGNO G, et al. A comparison of the acute hemodynamic and delayed effects of 50% exchange transfusion with two different cross-linked hemoglobin based oxygen carrying solutions and Pentastarch [J]. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol, 2006, 34(2): 145–157.
- [31] WILLIAMS A T, MULLER C R, EAKER A M, et al. Polymerized hemoglobin with increased molecular size reduces toxicity in healthy guinea pigs [J]. ACS Appl Bio Mater, 2020, 3(5): 2976–2985.
- [32] SONG B K, LIGHT W R, VANDEGRIFF K D, et al. Systemic and microvascular comparison of Lactated Ringer's solution, VIR-HBOC, and alpha-alpha crosslinked haemoglobin-based oxygen carrier in a rat 10% toload model [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2020, 48(1): 1079–1088.
- [33] AL TOMA V, FARCAS A D, ROMAN I, et al. *In vivo* evaluation of hemerythrin-based oxygen carriers: Similarities with hemoglobin-based counterparts [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 107(Pt B): 1422–1427.
- [34] BATOOL F, DELPY E, ZAL F, et al. Therapeutic potential of hemoglobin derived from the marine worm *Arenicola marina* (M101): a literature review of a breakthrough innovation [J]. Mar Drugs, 2021, 19(7): 376.
- [35] BARROU B, LEIZE-ZAL E, ZAL F. A new oxygen carrier for therapeutic applications [J]. Drug Test Anal, 2025, 17(9): 1490–1501.
- [36] LEIZE-ZAL E, DEMINI L, BARROU B, et al. An evaluation of the safety of intravenous injections of the natural extracellular hemoglobin M101 in dogs and monkeys [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(2): 842.
- [37] ABOU TAKA M, DUGBARTEY G J, RICHARD-MOHAMED M, et al. Evaluating the effects of kidney preservation at 10 °C with hemopure and sodium thiosulfate in a rat model of syngeneic orthotopic kidney transplantation [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(4): 2210.
- [38] JURIASINGANI S, JACKSON A, ZHANG M Y, et al.

- Evaluating the effects of subnormothermic perfusion with AP39 in a novel blood-free model of *ex vivo* kidney preservation and reperfusion [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (13): 7180.
- [39] POOL M B F, ROZENBERG K M, LOHMANN S, et al. *Ex-vivo* kidney perfusion with hemoglobin-based oxygen carriers, red blood cells, or No oxygen carrier [J]. *J Surg Res*, 2024, 301: 248–258.
- [40] BHATTACHARJEE R N, PATEL S V B, SUN Q, et al. Renal protection against ischemia reperfusion injury: hemoglobin-based oxygen carrier-201 versus blood as an oxygen carrier in *ex vivo* subnormothermic machine perfusion [J]. *Transplantation*, 2020, 104(3): 482–489.
- [41] WHITE C W, HASANALLY D, MUNDT P, et al. A whole blood-based perfusate provides superior preservation of myocardial function during *ex vivo* heart perfusion [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(1): 113–121.
- [42] FIGUEROA B A, SAID S A, ORDENANA C, et al. *Ex vivo* normothermic preservation of amputated limbs with a hemoglobin-based oxygen carrier perfusate [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2022, 92(2): 388–397.
- [43] SAID S A, ORDEÑANA C X, REZAEI M, et al. *Ex-vivo* normothermic limb perfusion with a hemoglobin-based oxygen carrier perfusate [J]. *Mil Med*, 2020, 185(Supl 1): 110–120.
- [44] MEYERS A, PANDEY S, KOPPARTHY V, et al. Weight gain is an early indicator of injury in *ex vivo* normothermic limb perfusion (EVNLP) [J]. *Artif Organs*, 2023, 47(2): 290–301.
- [45] JENNINGS H, CARLSON K N, LITTLE C, et al. The immunological effect of oxygen carriers on normothermic *ex vivo* liver perfusion [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 833243.
- [46] MOEIN M, AHMED M, ARAFA F, et al. Hemoglobin-based oxygen carriers: Clinical application of HBOC-201 as an alternative to red blood cells for machine perfusion in liver transplantation [J]. *Surg Pract Sci*, 2022, 10: 100120.
- [47] MAHBOUB P, ABURAWI M, OZGUR O S, et al. Gradual rewarming with a hemoglobin-based oxygen carrier improves viability of donation after circulatory death in rat livers [J]. *Front Transplant*, 2024, 3: 1353124.
- [48] SHONAKA T, MATSUNO N, OBARA H, et al. Application of perfusate with human-derived oxygen carrier solution under subnormothermic machine perfusion for donation after cardiac death liver grafts in pigs [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(9): 2821–2825.
- [49] LODHI S, STONE J P, ENTWISTLE T R, et al. The use of hemoglobin-based oxygen carriers in *ex vivo* machine perfusion of donor organs for transplantation [J]. *ASAIO J*, 2022, 68(4): 461–470.
- [50] 王芳田, 赵亮, 郭广生, 等. 基于微流控芯片的体外血管网络模型的研究进展 [J]. *化学进展*, 2024, 36(6): 840–850.
- WANG F T, ZHAO L, GUO G S, et al. Microfluidic-based vasculatures on chip: methods and recent progress [J]. *Prog Chem*, 2024, 36(6): 840–850.
- [51] LI Y, ZHU K, LIU X, et al. Blood-vessel-on-a-chip platforms for evaluating nanoparticle drug delivery systems [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(2): 100–109.
- [52] SALIPANTE P F, HUDSON S D, ALIMPERTI S. Blood vessel-on-a-chip examines the biomechanics of microvasculature [J]. *Soft Matter*, 2021, 18(1): 117–125.
- [53] WANG Y, GAO Y, PAN Y, et al. Emerging trends in organ-on-a-chip systems for drug screening [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(6): 2483–2509.
- [54] MANDRYCKY C J, HOWARD C C, RAYNER S G, et al. Organ-on-a-chip systems for vascular biology [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 159: 1–13.

[收稿日期]2025-06-30