

刘云,孙增先. 肺动脉高压动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(2): 236-241.

Liu Y, Sun ZX. Research progress in animal models of pulmonary arterial hypertension [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(2): 236-241.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.02.014

肺动脉高压动物模型研究进展

刘云,孙增先*

(连云港市第一人民医院药学部,江苏 连云港 222061)

【摘要】 肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种预后不良的严重疾病,其发病机制仍不清楚。现有的治疗手段不能治愈,只能减缓疾病的进程。动物模型是研究PAH的重要工具,在PAH病理生理机制研究和防治策略评估中发挥极其重要的作用。本文对经典PAH动物模型(缺氧和野百合碱模型)和PAH双击动物模型的血液动力学改变和肺动脉组织学重构特征进行综述,旨在为PAH新机制和新靶点研究的动物模型选择提供参考。

【关键词】 肺动脉高压;动物模型;缺氧;野百合碱

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 02-0236-06

Research progress in animal models of pulmonary arterial hypertension

LIU Yun, SUN Zengxian*

(Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222061, China)

Corresponding author: SUN Zengxian. E-mail: sunzx715@163.com

【Abstract】 Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a serious disease with poor prognosis, and its pathogenesis is still unclear. Current treatment method cannot cure the disease, and can only slow down its progression. Animal models are important tools for the study of PAH, and they play an extremely important role in the study of the pathophysiological mechanisms of the disease and in the evaluation of prevention and treatment strategies. In this review, we discuss the hemodynamic changes and pulmonary artery histological remodeling characteristics of classic PAH animal models (hypoxia and monocrotaline models) and PAH double-clip animal models, with the aim of providing a reference for the selection of animal models for the study of novel mechanisms and new targets for the disease.

【Keywords】 pulmonary arterial hypertension; animal model; hypoxia; monocrotaline

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

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种致命性心肺疾病,其病理特征是持续性肺血管收缩、血管重构、原位血栓形成和血管周炎性浸润等,导致血管腔狭窄或闭塞,引起肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)和肺动脉压力(pulmonary artery pressure, PAP)进行性增加,

最终导致右心衰竭和死亡^[1-3]。按病因不同将PAH分为几个亚组,包括特发性、遗传性、药物和毒素诱导的PAH及系统性硬化症等相关形式的PAH,无论其病因如何,所有形式的PAH都表现出相似的肺血管病变,具有共同的病理机制^[4]。最新流行病学数据显示特发性和遗传性PAH发病率为每百万居

【基金项目】 国家自然科学基金(31871155)。

Funded by National Natural Science Foundation of China(31871155).

【作者简介】 刘云(1984—),女,博士,研究方向:肺动脉高压基础及转化、临床药学。Email:yunliu211315@163.com

【通信作者】 孙增先,男,博士,主任药师,教授,研究方向:肺动脉高压基础及转化、个体化用药。Email:sunzx715@163.com

民 5 例,患病率为每百万居民 25 例,并且逐年增加趋势明显^[5]。PAH 发病机制非常复杂,涉及炎症、氧化应激和代谢转换等机制^[1,6],尽管对 PAH 及其发生机制研究取得了很大进展,但目前最先进的治疗方法仍然不能靶向正在进行的重构过程,而是通过调控涉及维持血管张力的信号通路来治疗 PAH,5 年生存率只有 57%^[7-9]。精确阐明 PAH 发病机制,寻找新的有效治疗策略一直是临床的迫切需求和研究热点,而动物模型是实现这一目标的基础^[10]。然而,目前还没有一种 PAH 动物模型能够复制 PAH 的所有特征,包括血液动力学改变和组织学重构^[11-12]。本文对 PAH 动物模型进行回顾性总结,旨在为 PAH 病理机制及防治研究提供理论基础和实验载体。

1 缺氧 PAH 大鼠模型

在多种动物物种中,常采用常压和低压缺氧诱导 PAH^[13]。这个模型在选定的动物品系中具有非常好的可预测性和可重复性^[13]。但物种间对慢性缺氧的反应存在差异,反应也受到年龄等因素的影响,年轻个体更容易受到这一诱因的影响。最常用的缺氧动物是大鼠和小鼠^[12-13]。几乎所有研究过的哺乳动物中,缺氧诱导的 PAH 有非常相似的结构改变^[13]。肺泡壁中正常非肌化末梢小动脉迅速肌化,非肌化的小动脉壁中表达 α -SMA 的细胞迅速增加^[13]。除了周细胞的分化和/或平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMC)“迁移”外,局部成纤维细胞募集和分化、单核细胞/祖细胞募集、内皮细胞(endothelial cell, EC)向间充质样细胞的转分化也可以解释这些变化^[13]。中膜 SMC 显著增殖、肥大,前毛细血管肺动脉增厚^[13]。炎症在缺氧诱导的重构过程中起着重要作用,缺氧诱导早期和持续期肺动脉特异性血管炎症反应,某些趋化因子/趋化因子受体早于炎性细胞出现,此过程的炎性细胞主要为单核细胞。血管壁内粘附分子和细胞因子持续存在,并伴有持续的炎症浸润^[13]。此外,大的近端肺动脉显著增厚和纤维化,这些血管明显硬化^[13]。在缺氧 2 周后,大鼠发生中度 PAH,平均 PAH 增加一倍,这似乎与结构改变的进展有关^[13]。右心室肥大,但没有右心衰竭的证据^[13]。大鼠和小鼠对缺氧反应存在明确的差异,小鼠的缺氧反应有种系特异性^[12-13]。恢复常氧环境可以逆转所有动物模型缺

氧诱导的 PAH^[14-15]。在这些慢性缺氧模型中,没有类似于人类 PAH 的不可逆的内膜纤维化或丛状病变发生^[12-13]。缺氧肺结构改变的严重程度还受其他因素的影响,而不仅仅是缺氧。因此,啮齿动物中 PAH 的慢性缺氧模型可以被认为是不太严重的 PAH 模型,并被视为与缺氧相关的人类 PAH 相关,如发生在肺实质疾病、睡眠呼吸紊乱、严重慢性阻塞性肺病和高海拔居住^[13,16]。炎症、氧化应激、线粒体功能改变等参与了缺氧 PAH 模型机制调控,涉及 Hif-1 α 、p38 MAPK α 、NF- κ B、Rho/Rho 等信号途径^[15,17-18]。

2 野百合碱 PAH 大鼠模型

野百合碱(monocrotaline, MCT)是一种吡咯里西啶生物碱,存在于植物紫花野百合中^[13]。MCT 必须在体内经肝脏细胞色素 P450 3A4 代谢成毒性代谢物 MCT 吡咯(monocrotaline pyrrole, MCTP),进而导致血管内皮细胞损伤和炎症反应^[10,13]。不同物种和种系对 MCT 反应不同,MCT 诱导 PAH 的首选物种是大鼠,即使给予小鼠 MCTP 也不能获得预期的结果^[11,13,19]。MCTP 在血浆等水溶液中快速降解(半衰期为 3 ~ 4 s),但它可以在红细胞中积累和转运,保留了与肺组织相互作用的能力,这种作用导致内皮细胞损伤,并于数周后进展为 PAH^[11,20]。MCT 与其肺毒性存在关系^[11],为了提高模型的成功率,通常采用 60 mg/kg 单次腹腔内或皮下注射,3 ~ 4 周后发展为 PAH^[11]。肺 EC 被认为是 MCTP 的特异性靶点,MCTP 能与 EC 膜发生特异性交联,直接导致 EC 功能受损^[21]。因此,EC 是最早发生病变的细胞。在 MCT 给药后 9 ~ 24 h EC 发生改变,病变以 EC 肿胀、胞质囊化、胞浆不规则增厚、溶解为特征,并随时间推进而进展,最终扩展到肺血管的各级血管,其中毛细血管和小动脉更为严重^[22]。毛细血管膜的通透性增加,此时出现血小板和纤维蛋白血栓栓塞,大量的小血管管腔被部分或完全阻塞^[22]。中膜改变发生在内膜改变之后,其特征是平滑肌肥大、增生,平滑肌延伸至正常非肌化的末梢小动脉^[22]。细胞外基质(胶原蛋白、弹力蛋白)含量增加,并与增殖的 SMC 共定位^[22]。外膜水肿和炎症细胞浸润,晚期见成纤维细胞增殖、胶原沉积、出血等^[22]。在血管重构过程中伴随 SMC 迁移、新内膜形成、SMC 肥大和结缔组织过度形成^[22]。

小动脉重构发生在中、大动脉之前,且小动脉中膜增厚程度要大于大动脉^[22]。此过程伴随着 PVR 和 PAP 持续增加,其严重程度随时间推移和 MCT 剂量增加而进展。炎症、氧化应激、代谢重编程等参与了 MCT PAH 模型机制调控,涉及 p38 MAPK α 、NF- κ B、PI3K/Akt/mTOR、NO 等信号途径^[11,15,23]。

MCT 诱导的 PAH 大鼠模型能够模拟人类 PAH 的几个关键方面,包括血管重构、内皮功能障碍、SMC 增殖、炎性细胞浸润和右心室衰竭^[11]。该模型只需要单次药物注射,且成本低廉,易于重复。其不足之处是不能模拟严重 PAH 病理学的关键特征——新内膜和丛状病变^[12-13],以及随时间推移而 PAH 可逆(4 周后),易用药物预防或治愈^[15,19]。目前临床正在使用的三类药物(内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、前列环素类似物)均是该模型进行评估^[11]。

3 基因工程 PAH 动物模型

随着生物技术的进展,出现各类基因工程 PAH 小鼠模型,如 Egn1 敲除小鼠模型^[12,24]、IL-6 过表达小鼠模型^[12-13]、S100A4/Mts1 过表达小鼠模型^[13]、BMP2 突变小鼠模型^[13-14]、5-HT 转运体过表达小鼠模型^[14]等,以及这些基因工程小鼠模型与慢性缺氧的双击试验^[12,14]。这些基因工程小鼠模型为 PAH 特定基因途径的机制研究和验证提供了证据支持,但其整体 PAH 表型与人类 PAH 疾病表型还有很大差距,还不能作为 PAH 疾病研究的替代模型。

4 PAH 双击大鼠模型

经典 PAH 动物模型(缺氧诱导 PAH 模型和 MCT 诱导 PAH 模型)为 PAH 病理基础研究和当前临床治疗做出了卓越的贡献,尤其是 MCT 诱导 PAH 大鼠模型。随着 PAH 病理机制认识的深入,发现经典动物模型不能重现人类严重疾病的关键病理特征^[12-13]。目前,普遍认为 PAH 的发病机制存在两个关键阶段,第一阶段为肺动脉非特异性中膜和外膜增厚,平滑肌向正常非肌化的小肺动脉末梢延伸,以及异常的炎症细胞反应;第二阶段为进行性重构过程,导致中小肺动脉新内膜形成、丛状动脉病变和血管闭塞性病变,血液流动受限。这两个阶段中的每一个阶段均可导致严重的 PAH、右心

室肥大、失代偿性右心衰竭和死亡。PAH 经典模型的第一阶段特征很明显,然而,缺氧诱导的 PAH 在这个阶段趋于停止,并且没有进展到第二阶段,即肺动脉的非特异性、小动脉明显肌化,但是不会出现复杂的重构过程。此外,延长缺氧引起单核细胞和树突状炎症细胞浸润,但不会引起人类疾病中观察到的 T 细胞浸润。相反,MCT 诱导的 PAH 模型引起的肺血管重构似乎要比缺氧诱导的 PAH 模型严重些,但它仍然不能真正形成类似于在人类观察到的严重丛状动脉病变^[12-13,25]。MCT 模型诱导肺动脉末梢肌化,除了复杂的炎症反应外,可能归因于其广泛的肺毒性。由此可见,经典模型似乎只是引起 PAH 的第一阶段,而不是第二阶段^[12-13]。因此,对经典动物模型进行修改已成为 PAH 研究的一项重要工作,已开发了多种“双击”动物模型,如 MCT/缺氧大鼠模型、MCT/肺切除大鼠模型、SU5416/缺氧大鼠模型,以及基因操纵/缺氧小鼠模型等等,以解决 PAH 病理机制第二阶段的关键病理特征,使之更接近于人类 PAH 的病理过程。

4.1 MCT/缺氧大鼠模型

将两个经典模型(慢性缺氧模型和 MCT 模型)组合即为 MCT/缺氧大鼠模型,采用 60 mg/kg 野百合碱单次注射加 4 周慢性缺氧暴露诱导,可以产生严重 PAH 大鼠模型。该模型显示血流动力学和肺动脉组织结构的严重改变,类似于在人类严重 PAH 中所观察,特别是中膜严重肥大、新内膜增厚、内皮异常增殖到的病理特征、丛状病变和血管腔闭塞与纤维蛋白血栓、血管周炎性浸润。这些结构性改变导致 PVR 和 PAP 显著增加,引起更严重的右心室肥大和右心室收缩压增加^[16,26-27]。

4.2 MCT/肺切除术大鼠模型

MCT 另一个双击模型就是 MCT/肺切除术大鼠模型,该模型是对大鼠实施左肺切除手术一周后,单次腹腔内或皮下注射 MCT 60 mg/kg,4 周后,引起严重 PAH 和进行性右心衰竭。这个模型重现了人类 PAH 病理学的许多关键特征,如中、小肺血管闭塞性新内膜形成、中膜肥大增厚、复杂丛状病变、血管闭塞、血管周炎性增生等表型,最终导致严重 PAH,右心室肥大、功能严重受损^[13,28-29]。左肺切除导致肺血流量增加和紊乱,剪切应力的剧烈改变触发严重的肺血管重构,导致新内膜形成和复杂丛状病变,PAH 进行性恶化^[13,28]。在 MCT/肺切除术

早期(3 周),显示非特异性组织学改变,如中膜肥大、外膜增厚和小动脉的肌化,但这些变化可能是可逆的。后期(6 ~ 8 周),产生新内膜和丛状血管病变^[28]。该模型需要特殊的手术技巧,使用受到一定的限制。

4.3 SU5416/缺氧大鼠模型

Taraseviciene-Stewart 于 2001 年推出一种简练的 SU5416/慢性缺氧大鼠模型,将慢性缺氧暴露与血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)酪氨酸激酶抑制剂 SU5416 联合应用,即单次注射 20 mg/kg SU5416 后慢性缺氧暴露 3 周,导致新内膜改变的严重血管增生性 PAH,与人类 PAH 丛状动脉病变类似^[13,30-32]。表现为血管 EC、SMC 过度增殖导致前毛细血管动脉腔闭塞、内皮丛状病变形成,肺血管重构进行性加重,进而导致右心衰竭,即使恢复常氧也不可逆^[13,31,32]。而 SU5416/常氧暴露大鼠仅引起轻度的 PAH 和肺血管重构^[13]。该模型导致严重 PAH 的机制可能有以下几个方面:一是存活信号丧失致使 EC 大量凋亡,导致凋亡抗性且表型改变的 EC 出现,这些 EC 的过度增殖产生类似人类 PAH 的丛状动脉病变^[12,31-33]。二是通过 VEGFR 非依赖性途径上调并激活芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR),导致雌激素代谢产物增加,促进肺动脉 EC 和 SMC 增殖^[33]。此外,AhR 通路和缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, Hif)信号传导存在串扰,SU5416 增强 AhR 核转位蛋白(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT)表达,ARNT(也称为 Hif1 β)参与缺氧信号传导,进而增强慢性缺氧的促增殖作用^[33]。

SU5416/慢性缺氧仅影响肺血管系统,而不影响其他器官的脉管系统^[31-32]。SU5416 半衰期仅为 30 min,在体内被快速清除,在主要器官及肺中没有积累。但 SU5416 却具有长效抑制活性,这是由于 SU5416 与 EC 膜具有特异的亲合力,优先在 EC 膜浓缩富集,然后再将 SU5416 缓慢释放进入细胞质,并长时间保持 SU5416 对 VEGFR 的抑制作用^[31]。内皮细胞生存信号丧失、氧化应激等参与了 SU5416/缺氧 PAH 模型机制调控,涉及 VEGFR、TGF- β /BMP/Smad、Hif-1 α 、MAPK、AhR 等信号路径^[30,32-33]。

在 SU5416/缺氧大鼠模型基础上发展的

SU5416/缺氧/常氧大鼠模型,即单次注射 20 mg/kg SU5416 和 3 周慢性缺氧后,恢复常氧 10 ~ 11 周^[12,28,31]。该模型除了由 SU5416/缺氧驱动的严重 PAH 表型外,复氧 10 周导致严重丛状动脉病变形成,不仅重现了人类 PAH 疾病中所见的第一阶段,而且重现了第二阶段。在这个大鼠模型中,三种类型的丛状动脉病变都被重建,即同心层状新内膜、茎样和动脉瘤样复杂病变,这三种类型的复杂病变与人类晚期 PAH 发展的严重丛状动脉病变极为相似,同时 PAH 和右心室肥大显著增加^[12]。这种大鼠模型成为 PAH 动物模型开发的标杆之作。

4.4 其他 PAH 双击模型

其他 PAH 双击模型,如 MCT/主动脉分流大鼠模型^[34]、左肺切除/SU5416 大鼠模型^[28]、SU5416/缺氧小鼠模型^[30,32,35]、IL-6Tg+/缺氧小鼠模型^[12]以及其他基因操纵/缺氧小鼠模型等,成模效果不如上面介绍的双击模型,实践中应用不多,不代表 PAH 研究的主流实验动物模型。

5 结语

PAH 是一种多病因、进行性、机制复杂的人类疾病,血管重构是其关键病理特征,开发能够重现人类 PAH 所有特征动物模型将为 PAH 病理生理机制研究和新的防治策略评价提供重要支撑。目前已开发的 PAH 动物模型均有一定的局限性,如经典 PAH 动物模型(缺氧模型和 MCT 模型)不能再现人类疾病的严重病理学特征(新内膜和丛状病变),而双击模型可以概括人类 PAH 更多的病理特征——进行性、不可逆的肺血管重构,重述严重的 PAH 病理特征。SU5416/缺氧模型可重现 PAH 晚期复杂的丛状病变,但不能重现血栓性病变。其他双击模型只重现 PAH 早期的丛状病变,MCT 双击模型还可呈现血栓性病变和炎症病变。因此,开发简便易行,能够重现人类 PAH 病理生理特征动物模型仍是努力方向。在实际应用中,应当根据研究目的选择最合适的动物模型,推荐使用一种以上的 PAH 动物模型。

参 考 文 献(References)

- [1] Wang D, Uhrin P, Mocan A, et al. Vascular smooth muscle cell proliferation as a therapeutic target. Part 1: molecular targets and pathways [J]. Biotechnol Adv, 2018, 36(6): 1586-1607.
- [2] Kylhammar D, Rådegran G. The principal pathways involved in

- the *in vivo* modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction, pulmonary arterial remodelling and pulmonary hypertension [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(4): 728–756.
- [3] Tudor RM. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 367(3): 643–649.
- [4] Sahay S. Evaluation and classification of pulmonary arterial hypertension [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(14): 1789–1799.
- [5] Swinnen K, Quarek R, Godinas L, et al. Learning from registries in pulmonary arterial hypertension: pitfalls and recommendations [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(154): 190050.
- [6] Berghausen EM, Feik L, Zierden M, et al. Key inflammatory pathways underlying vascular remodeling in pulmonary hypertension [J]. *Herz*, 2019, 44(2): 130–137.
- [7] Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management [J]. *BMJ*, 2018, 360: j5492.
- [8] Badlam JB, Bull TM. Steps forward in the treatment of pulmonary arterial hypertension: latest developments and clinical opportunities [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2017, 8(2–3): 47–64.
- [9] Vaidya B, Pangallo M, Ruffenach G, et al. Advances in treatment of pulmonary arterial hypertension: patent review [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2017, 27(8): 907–918.
- [10] Gomez AJG, Farkas L, Alhussaini AA, et al. The monocrotaline model of pulmonary hypertension in perspective [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(4): L363–L369.
- [11] Nogueira FR, Vitorino R, Ferreira R, et al. Exploring the monocrotaline animal model for the study of pulmonary arterial hypertension: a network approach [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 35: 8–16.
- [12] Carman BL, Predescu DN, Machado R, et al. Plexiform arteriopathy in rodent models of pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(6): 1133–1144.
- [13] Stenmark KR, Meyrick B, Galie N, et al. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 297(6): L1013–L1032.
- [14] Shimoda LA, Laurie SS. Vascular remodeling in pulmonary hypertension [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(3): 297–309.
- [15] Church AC, Martin DH, Wadsworth R, et al. The reversal of pulmonary vascular remodeling through inhibition of p38 MAPK- α : a potential novel anti-inflammatory strategy in pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309(4): L333–L347.
- [16] Lan B, Hayama E, Kawaguchi N, et al. Therapeutic efficacy of valproic acid in a combined monocrotaline and chronic hypoxia rat model of severe pulmonary hypertension [J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0117211.
- [17] 王蕊, 王志萍. 低氧性肺动脉高压的肺血管重建机制研究进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2020, 41(3): 301–304.
- Wang R, Wang ZP. Research advances in pulmonary vascular remodeling mechanism of hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Int J Anesth Resus*, 2020, 41(3): 301–304.
- [18] 李宜桐, 李勇. 低氧性肺动脉高压肺血管重塑机制的研究 [J]. *医学信息*, 2020, 33(15): 26–29.
- Li YT, Li Y. Research on mechanism of pulmonary vascular remodeling in hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Med Inform*, 2020, 33(15): 26–29.
- [19] Ruiter G, de Man FS, Schaliij I, et al. Reversibility of the monocrotaline pulmonary hypertension rat model [J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(2): 553–556.
- [20] Dumitrascu R, Koebrich S, Dony E, et al. Characterization of a murine model of monocrotaline pyrrole-induced acute lung injury [J]. *BMC Pulm Med*, 2008, 8: 25.
- [21] Lamé MW, Jones AD, Wilson DW, et al. Protein targets of monocrotaline pyrrole in pulmonary artery endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(37): 29091–29099.
- [22] Schultze AE, Roth RA. Chronic pulmonary hypertension-the monocrotaline model and involvement of the hemostatic system [J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 1998, 1(4): 271–346.
- [23] 程筱涵, 齐靖, 白玉华, 等. 野百合碱诱导肺动脉高压模型的机制研究及潜在临床应用价值进展 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(27): 40–43.
- Cheng XH, Qi J, Bai YH, et al. Advanced mechanisms and potential clinical application value of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension animal model [J]. *Chin Med Herald*, 2020, 17(27): 40–43.
- [24] Dai Z, Zhao YY. Discovery of a murine model of clinical PAH: mission impossible? [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2017, 27(4): 229–236.
- [25] Lyle MA, Davis JP, Brozovich FV. Regulation of pulmonary vascular smooth muscle contractility in pulmonary arterial hypertension: implications for therapy [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 614.
- [26] Morimatsu Y, Sakashita N, Komohara Y, et al. Development and characterization of an animal model of severe pulmonary arterial hypertension [J]. *J Vasc Res*, 2012, 49(1): 33–42.
- [27] Coste F, Guibert C, Magat J, et al. Chronic hypoxia aggravates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension: a rodent relevant model to the human severe form of the disease [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 47.
- [28] Katz MG, Fagnoli AS, Gubara SM, et al. The left pneumonectomy combined with monocrotaline or sugen as a model of pulmonary hypertension in rats [J]. *J Vis Exp*, 2019, 2019: 145.
- [29] Lachant DJ, Meoli DF, Haight D, et al. Low dose monocrotaline causes a selective pulmonary vascular lesion in male and female pneumonectomized rats [J]. *Exp Lung Res*, 2018, 44(1): 51–61.

- [30] Weissmann N. VEGF receptor inhibition as a model of pulmonary hypertension in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(10): 1103–1105.
- [31] Sakao S, Tatsumi K. The effects of antiangiogenic compound SU5416 in a rat model of pulmonary arterial hypertension [J]. *Respiration*, 2011, 81(3): 253–261.
- [32] Ciuculan L, Bonneau O, Hussey M, et al. A novel murine model of severe pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(10): 1171–1182.
- [33] Strielkov I, Weissmann N. Role of the aryl hydrocarbon receptor in Su5416/hypoxia-induced pulmonary hypertension: a new mechanism for an “Old” model [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(3): 279–281.
- [34] van der Feen DE, Weij M, Smit-van Oosten A, et al. Shunt surgery, right heart catheterization, and vascular morphometry in a rat model for flow-induced pulmonary arterial hypertension [J]. *J Vis Exp*, 2017, 120: 55065.
- [35] Vitali SH, Hansmann G, Rose C, et al. The Sugen 5416/hypoxia mouse model of pulmonary hypertension revisited: long-term follow-up [J]. *Pulm Circ*, 2014, 4(4): 619–629.

[收稿日期] 2020-09-24