

右心衰竭动物模型的建立和比较

王宇杰,左祥荣

(南京医科大学第一附属医院重症医学科,南京 210029)

【摘要】 右心衰竭(RVF)是一种严重危害人类生命健康的临床综合征。RVF动物模型的建立与应用,是研究RVF发病机制、病理生理学和防治方案的关键环节。近年来,众多学者对RVF模型的建立方法、检测指标等方面进行了深入研究,使得造模成功率、模型质量得到很大提高。虽然RVF动物模型较多,但由于造模方法不一,选材及处理条件不同,目前尚无公认的实验模型。本文将对已报道的RVF动物模型的建立方法、造模原理进行归纳整理和比较评价,为今后在RVF研究中的选择和应用提供参考。

【关键词】 右心衰竭;肺动脉高压;动物模型;建模;比较

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 06-0092-06

doi: 10. 3969. j. issn. 1671 - 7856. 2017. 06. 019

Establishment and comparison of right ventricular failure of animal models

WANG Yu-jie, ZUO Xiang-rong

(Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China.)

【Abstract】 Right ventricular failure(RVF) is a severe clinical syndrome that affects human health seriously. The establishment and application of experimental animal models are critical to research the pathogenesis, pathophysiology, prevention and treatment of RVF. Recently, numerous researchers have studied the modeling methods and testing indexes of RVF of animal models, which has improved the success rate and quality of the models. However, even if so many models, there is still no widely accepted experimental animal model of RVF because of the different and complex modeling methods, material selection and experimental conditions. This article reviews the methods and mechanism of multiple experimental animal models of RVF and compares them, so as to provide reference for choosing and applying experimental animal models of RVF in the study.

【Key words】 Right ventricular failure;Pulmonary arterial hypertension; Animal models;Modeling;Comparison

1 引言

右心衰竭(right ventricular failure, RVF)指各种

原因造成右心室收缩和(或)舒张功能不全,不足以产生机体所需要的心排出量或不能形成正常充盈压时所出现的临床综合征。^[1]主要见于肺动脉高压

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81200159);江苏省“六大人才高峰”第九批高层次人才项目(2012-WS-028);江苏高校优势学科建设工程资助(JX10231801)。

【作者简介】 王宇杰(1991-),男,硕士研究生,研究方向:肺动脉高压。E-mail: 391971743@qq.com。

【通讯作者】 左祥荣(1978-),男,博士,副主任医师,研究方向:肺动脉高压。E-mail: 13913979197@139.com。

(pulmonary arterial hypertension, PAH), 右室心肌梗死、左心衰竭(left ventricular failure, LVF)等。目前,RVF 的病残率和病死率均高于 LVF,尤其是 PAH 导致的 RVF 五年的死亡率高达 30%~50%。然而目前对 RVF 的研究却大大落后于 LVF。在发生 PAH 等疾病时右心室的代偿机制,以及失代偿性右心室重构(right ventricle remodeling, RVR)时细胞和分子的变化机制都尚不清楚。因此深入开展 RVF 的研究十分必要和迫切。

建立有效的 RVF 动物模型对于深入研究 RVF 的发病机制、病理生理及预防和治疗起着重要作用。然而,由于许多 RVF 动物实验研究的造模方法不一,选材及处理条件不同,尚无公认的动物模型。本文将对文献报道的 RVF 动物模型的建立方法进行归纳整理,并进行比较评价,以求为今后 RVF 动物实验研究提供参考。

2 RVF 动物模型的建立方法

2.1 野百合碱模型(monocrotaline model, MCT 模型)

MCT 是从豆科植物紫花野百合种子内提取的一种生物碱,实验动物皮下或腹腔内注射 MCT,可引起肺血管内皮细胞损伤及后续的肺血管重构,引起慢性血管炎性病变,形成 PAH,进而产生 RVF,其形成 PAH 的机制更接近临床发病机制^[2]。

MCT 模型通过一次性皮下注射 MCT 12 d 后出现进展性右心室肥厚(right ventricular hypertrophy, RVH),右心室功能不全(right ventricular dysfunction, RVD)通常延迟到 MCT 注射后 3~4 周出现。注射 MCT 60 mg/kg 后 7 d 内诱导肺动脉发生损伤,并且在第二周导致肺循环压力明显上升并形成 PAH,三周后出现明显的 RVH^[3]。RVD 的严重程度和 MCT 的初始应用剂量密切相关。单次注射 30 mg/kg 可以观察到代偿性的 RVR,单次注射 80 mg/kg 可发生 RVF^[4]。由于不同种属动物的肝脏代谢功能不同,对 MCT 的反应也不同。与大型动物相比,大鼠是 MCT 诱导 PAH 和形成 RVF 模型最合适的动物^[5],注射 50 mg/kg 的 MCT 建立的大鼠模型,其病理变化可更好模拟重度 PAH 致 RVF 的病理生理过程,且动物的存活率较高^[6]。

由于 MCT 存在相关的心肌毒性,在一定程度上限制了这种模型与研究 RVF 机制之间的关联。研究证实,注射 MCT 后产生全身性的促凝和促炎反应

可导致冠状小动脉增厚和双心室心肌炎,这正是 MCT 模型用于研究特异性 RVR 的局限性。

2.2 肺动脉结扎模型(pulmonary artery banding model, PAB 模型)

PAB 模型通常是在接近右心室的肺动脉干周围通过缝线,夹子,或充气环使得肺动脉被缩窄,以使得右心室压力急剧上升,并最终形成 RVF。PAB 模型保留了肺血管,因此 RVR 的形成以及其可能的逆转,并不依赖于肺血管阻力。

PAB 模型可用于验证新的治疗方法的后负荷非依赖性右心室心脏效应^[7]。最近, Gomez-Arroyo 等发现在啮齿动物身上,尽管有压力后负荷明显升高,但线粒体的基因表达和代谢功能都被保留了^[8]。且在严重的 PAB 模型中,成年啮齿动物的围手术期的死亡率高达 40%^[7],这正是 PAB 模型用于研究 RVF 的局限性。

2.3 慢性缺氧模型(chronic hypoxia model, CH 模型)

慢性缺氧模型已被广泛用于诱导各种不同种属动物 PAH 模型。缺氧使平滑肌细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性增加,细胞内 Ca^{2+} 浓度的上升,平滑肌细胞兴奋—收缩耦联增强,导致肺血管收缩和压力增加^[9],进而形成 PAH,并最终发展成 RVF。其中常压低氧和低压低氧是常用的低氧模式。彭公永等^[10]采用常压慢性持续性缺氧的方法,以 10% 氧浓度饲养大鼠 3 周,发现缺氧大鼠与正常大鼠相比,其平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, MPAP)、右心室收缩压(right ventricular systolic pressure, RVSP)及右心室肥大指数(RV(LV + S)) (右心室和左心室加室间隔的体质量比)明显增加,且肺内血管壁明显增厚,提示 CH 通过直接或间接作用导致肺血管重构,肺血管平滑肌细胞增生或增殖。随着疾病的发展,肺血管壁明显增厚,肺动脉压升高,最终导致 RVH。以上证明 CH 模型能够较好的模拟 PAH 的病理生理改变。

尽管不同种属动物对缺氧反应不同,但 CH 模型仍然具有高度可重复性。小鼠可能产生轻至中度的 PAH。而新生小牛缺氧后表现为主肺动脉损伤,肺血管阻力显著增加,通常会超过体循环血管阻力^[11]。CH 会引起实验动物近端主肺动脉明显变硬,尤其是鼠类和牛,导致肺动脉阻力增加,顺应性降低。然而,CH 动物模型很少会形成 RVF,而适应性的 RVH 大多出现在缺氧后 2~3 周。当重回到常

氧环境后肺血管损伤能够恢复是应用 CH 模型研究慢性 RVD 的最大不足之处。

2.4 血管增殖性 PAH 模型 (angioproliferative pulmonary hypertension model, APPH 模型)

Taraseviciene-Stewart 等^[12]首先报道 SU5416 联合低氧制造严重的 APPH 模型,通过在啮齿类动物中应用一种血管内皮细胞生长因子(VEGF)受体 2 选择性酪氨酸激酶抑制剂 SU5416 (Semaxinib, SUGEN Inc., South San Francisco, CA)联合 CH 而建立 PAH 模型。具体方法是在小鼠一次性皮下注射 SU5416(20 mg/kg)后,放至低压舱缺氧状态下维持 3~4 周。与其它 PAH 模型(MCT 或低氧 PH 模型)相比,这种 SU5416 模型更接近于人类的 PAH。肺小血管的不可逆性新生内膜阻塞性病变,类似于特发性 PAH 的原位病变,在这种模型上能被真实的复制,且能观察到内皮细胞增殖能力的增强与严重的 PAH 相关,凋亡抵抗的内皮细胞对生长因子的异常反应可能是导致这种矛盾现象的原因。不过, SU5416 选择性靶向肺循环的确切机制仍不清楚。此外,虽然 SU5416 化合物在体内会被很快的清除,但是短时间内高浓度全身性暴露于 SU5416 足以导致肺血管产生不可逆性和严重的损害。在 SU5416 给药后的 4~14 周内会出现 RVF^[7,13]。

Voelkel 团队在 2007 年报道了另一种在免疫缺陷的 T 淋巴细胞缺乏的大鼠中应用 SU5416 不联合低氧的 PAH 模型^[14]。其中,代偿性 RVH 出现在 SU5416 注射后 3 周,而且, SU5416 化合物不仅能够抑制 VEGF 受体 2 酪氨酸激酶,还能抑制其他参与心脏疾病的激酶,如 KIT、MET、FLT3 和 RET。目前, VEGF 受体阻断剂已应用于人类肿瘤治疗,用于抑制内皮细胞的增殖和生存。

2.5 体-肺分流模型 (systemic-to-pulmonary shunt models, SPS 模型)

体-肺分流相关性 PAH 属于 WHO 肺动脉高压分类中的第一大类。SPS 模型主要用于研究先天性心脏病体-肺分流患者所致的 PAH 和 RVF^[15]。目前,越来越多的先天性心脏病患者能够生存至成年,且有很大概率出现 PAH 和 RVF。不过,先天性心脏病相关性 PAH 患者的预后明显好于其他类型的 PAH 患者,可能的原因是先天性心脏病相关 PAH 所致的 RVD 发生的较晚。目前,新的治疗措施对肺循环的影响还不明确,因此,需要开展进一步的实验研究。

目前已有多种先天性心脏病相关 PAH 动物模型被报道,最常用的模型是动脉导管未闭小猪模型。通过改良 Blalock-Taussig 技术,可以实现将颈动脉或锁骨下动脉与肺动脉干相连接,或者在胸主动脉与肺动脉之间搭桥^[16]。例如,戴士林等在大鼠身上通过套管法连接了左颈总动脉和左肺动脉,并行左肺动脉远端结扎手术,建立了 PAH 体-肺分流模型^[17]。此外,结扎左肺动脉可迅速增加肺动脉阻力。动脉导管分流导致的肺血管重构与血流剪切应力增加和肺血管阻力进行性增加有关。2~3 个月后,根据分流的直径和动物的年龄、种属,肺循环会出现明显的变化,比如:幼龄动物疾病进展更快^[18],而大龄动物进展较慢。此模型中, RV 形态学重构的特征是:向心性肥厚并且右心室肥大指数增加。RVD 通常发生在 3~6 个月之后,而 RVF 则至少出现在体-肺分流术 6 个月后。在活体动物中监测体-肺分流具有很大的难度,通常用 Fick 法来计算体循环和肺循环心输出量,正常体-肺血流比值大约 1.7。

2.6 肺动脉瓣返流模型 (pulmonary regurgitation models, PR 模型)

PR 模型通常用于研究植入血管内装置替代右心室流出道扩大时功能不全的肺动脉瓣的安全性和可行性^[19]。目前,其中一种 PR 模型已经复制了临床观察到的 Fallot 四联症的病理生理学改变,这种模型通常是在大动物中通过折叠肺动脉瓣叶和结扎肺动脉干^[20],使其出现继发性三尖瓣反流和进行性 RV 容量过负荷而建立。三个月后 RV 收缩功能和 LV 顺应性会受到损害,最终导致 RVF。此外,单纯的肺动脉瓣功能不全的 PR 模型在大小动物中均已报道过。在大动物,可通过切除肺动脉瓣叶联合或不联合补片扩大肺动脉干来建立。目前经导管损坏肺动脉瓣膜的血管内方法已创立,此方法的创立有利于 PR 模型的建立。

2.7 慢性血栓栓塞性 PAH 模型 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension model, CTEPH 模型)

CTEPH 的形成可能是由于之前发生的急性肺栓塞或原位血栓导致肺动脉血管树进行性阻塞,从而导致肺动脉压力增高^[21]。如栓子不溶解,一次或反复多次发生血栓栓塞事件,使肺血管床阻塞,肺血管阻力增加,肺动脉压进行性升高,最终导致 RVF。CTEPH 是唯一一种可以被逆转的 PAH^[22],

但漏诊率很高^[5]。肺血管损害的复杂性和异质性促进了 CTEPH 实验动物模型的发展。CTEPH 情况下 RVD 的病理生理可进一步分类,并且可改善肺动脉内膜剥脱术前的外科手术风险评估^[23]。对 PH 矫治术后右心室功能的恢复情况的研究,可能会发现让所有 PAH 患者获益的新的治疗靶点。

Mercier 等^[24]建立了一种大型动物的 CTEPH 模型。第一步结扎 2 月龄小猪心包内左肺动脉,一周后栓塞右肺下叶肺段小动脉,并且在 5 周内每周重复栓塞一次。此外,他们使用了一种包含 α 氰基丙烯酸正丁酯 (N-butyl-2-cyanoacrylate) 的软组织胶,由于完全且不可逆性阻塞右下肺叶肺段小动脉,导致肺血管阻力日益增加,并且在荧光的引导下可以实现选择性导管栓塞。5 周后,实验性 PH 会导致 RVR 和心室-动脉耦联性损害^[25]。这种大型动物模型的建立,使得研究人员能够像在临床实践中一样,采用无创(超声心动图)和有创(右心导管)的方法监测肺循环血流动力学变化和右心室结构的改变。6 周后可以观察到心肌肥厚并且伴有显著的心室扩大。通常在肺动脉结扎后心包是开放的,研究证实,当心包打开时,心脏扩大对心输出量的影响明显减小,所以在这个阶段心衰还没有出现。因此,这种 CTEPH 小猪模型是代偿性 RVF 模型而不是失代偿性 RVF 模型。此外,此类模型也有助于探讨外科治疗 PAH 后右心功能恢复的机制,还可以通过切开左侧胸廓进行左肺灌注来复制肺动脉内膜剥脱术对右心血流动力学的益处。总之,这种外科手术方式通过减少肺血管阻力,减轻右心室后负荷,这对改善慢性压力过负荷导致的 RVD 非常重要^[26]。

2.8 转基因骨形成蛋白受体 2 敲除 RVF 模型 (transgenic bone morphogenetic peptide receptor type 2 knockout model)

2004 年,West 等^[27]报道了一种小鼠的转基因模型,他们通过敲除 BMPR-2,产生肺血管损害,从而模拟了 PAH 的组织学特征。8 周后,出现以代偿性肥厚为特征的 PAH 相关的 RVR,一段时间后发展为 RVF。目前研究发现有超过 70% 的家族型 PAH 患者有 BMP 损害,还有不到 20% 的散发型 PAH 患者合并有 BMPR-2 阴性突变^[28]。BMPR-2 的缺失与 TGF- β 等生长因子的异常增殖反应密切相关。在心脏发生过程中,BMPR-2 的表达对于心脏发育期间流出道和隔膜的形成是必需的。然而,

目前 BMPR-2 的突变对 RV 机械力学特征的影响仍然不是特别清楚^[29]。

2.9 其他模型

除此之外,还有几种 PAH 模型也可以诱导 RVF,其中大部分模型是建立在啮齿类动物身上。其中一种是暂时性球囊阻塞主肺动脉模型,其可导致急性 RVF 而不是进展性 RVR。小鼠的先天性的血清素代谢缺陷可导致自发性和不可逆的肺血管损伤,并且与人类的 PAH 具有相似的特点,但是要在 20 周后才能观察到 PAH,RVF 则需要更长时间。白细胞介素-6,血管生成素-1,5-羟色胺转化因子的过表达也已经在小鼠身上通过基因诱导来引发慢性 PAH,继而引发 RVF。右心室的适应情况在这些转基因动物模型中还没有被深入研究^[30]。最近,许多研究小组正在致力于研究以诱导多能干细胞为基础的 RVF 模型,以进行药物筛查。

以上对多种 RVF 实验模型的建立方法和特点进行了描述,并且进行了归纳总结(见表 1)。

3 总结展望

以上是对目前常用的 RVF 动物模型的概述,不同实验模型中导致 RVD 的原因不同,可能继发于缺血、缺氧、中毒或机械应力(压力或容量过负荷)对右心室的应激。此外,RVF 的发生也可以是急性、亚急性,或是慢性。每种模型都有助于增加对 RVR 和 RVD 的深入理解。每种模型都有各自的特点以及优势,如:MCT 法操作简单,易于实行;注射 SU5416 的血管增殖性 PH 模型所形成的 RVF 则与人类相关性更好。同时,每种模型也都有各自的局限性,如:注射 MCT 建立的 RVF 可产生心肌毒性,CH 模型则可导致心肌的缺血。此外,大动物是外科手术模型的良好选择,小鼠模型在选择性基因敲除和插入方面有优势,从而能够进行特定的分子途径的研究。

基于 RVF 发病率的增加以及其严重性,人们对其研究也是越来越重视,因此,一个理想的,与临床 RVF 病理生理过程相似的动物模型将为 RVF 机制探究以及有效药物的研发提供更为可靠地支持。可以预见,不久的将来必定会涌现出更多更稳定可靠的、与人类相关性更好的 RVF 动物模型,以推动 RVF 的研究进程。伴随着疾病的发生发展以及科学技术的不断进步和更新,RVF 模型研究必定是一项长期性、发展性的工作。

表 1 不同 RVF 实验模型的特点

Tab.1 Characteristics of different RVF experimental models

模型 Models	动物种类 Animal species	右心过负荷 RV overload	丛状病变 Plexiform lesions	右心室重构(延时) RV remodeling (delay)	心肌毒性 Myocardial toxicity	右心室过负荷的可逆性 Reversibility of RV overload
MCT 模型 MCT model	大鼠 Rat	慢性 Chronic	无 No	失代偿(3 周) Maladaptive(3 week)	心肌炎冠状动脉损伤 Myocarditis, coronary arteries injury	肺动脉高压靶向治疗后 After PAH targeted therapy
PAB 模型 PAB model	大鼠,兔, 猫,狗,猪 Rat,rabbit, cat,dog,pig	急性 Acute	无 No	代偿(3 周) Adaptive (3 week)	无 None	在结扎移除后 After banding removal
CH 模型 CH model	小鼠,大鼠 Mouse,rat	慢性 Chronic	无 No	代偿(4 周) Adaptive (4 week)	心肌缺血 Ischemia	自发性 Spontaneously
SU5416 不合并低氧 模型 SU5416 model	裸鼠 Nude mouse	慢性 Chronic	有 Yes	失代偿(3 周) Maladaptive(3 week)	SU5416 对冠状动脉微 循环的直接影响尚未 被发现 Direct effects of SU5416 on coronary microcirculation have not been shown	尚未被报道 Not reported
SU5416 合并低氧模型 SU5416 combined with chronic hypoxia model	大鼠 Rat	慢性 Chronic	有 Yes	失代偿(4 ~ 14 周) Maladaptive (4 ~ 14 week)	心肌缺血, SU5416 对 微循环的直接影响尚 未被发现 Ischemia, direct effects of SU5416 on coronary microcirculation have not been shown	使用 β 受体阻滞剂和 Protandim 治疗后 With betablocker and Protandim therapy
SPS 模型 SPS model	猪 Pig	慢性 Chronic	无 No	失代偿(6 月) Maladaptive(6 mo)	无 None	在肺动脉高压靶向治疗后 After PAH targeted therapy
PR 模型 PR model	羊羔,猪 Sheep,pig	慢性 Chronic	无 No	失代偿(4 月) Maladaptive(4 mo)	无 None	在装置移除后 After interventional correction
CTEPH 模型 CTEPH model	小猪 Piglet	慢性 Chronic	无 No	失代偿(5 周) Maladaptive(5 week)	无 None	在手术纠正后 After surgical correction
BMPR-2 敲除模型 BMPR-2 knockout model	小鼠 Mouse	慢性 Chronic	无 No	代偿(8 周) Adaptive(8 week)	不确定 Undetermined	使用外源性的血管紧张素 转换酶 2 和 rho 激酶抑制 剂后 With exogenous angiotensin converting enzyme 2; with rho- kinase inhibition
短暂球囊栓塞模型 Transient balloon embolization model	羊羔 Lamb	急性 Acute	无 No	失代偿(<1 小时) Maladaptive(< 1 h)	无 None	自发性 Spontaneously

注: MCT:野百合碱; PAB:肺动脉结扎; CH:慢性缺氧; SPS:体-肺分流; PR:肺动脉瓣返流; CTEPH:慢性血栓栓塞性 PAH 模型; BMPR-2:骨形成蛋白受体-2。

Note. MCT: Monocrotaline; PAB: Pulmonary arterial banding; CH: Chronic hypoxia; SPS: Systemic-to-pulmonary shunt; PR: Pulmonary regurgitation; CTEPH: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; BMPR-2: Bone morphogenetic peptide receptor type 2.

参考文献:

[1] 王娟,杨艳敏. 右心衰竭的病因和发病机制研究进展[J]. 中国循环杂志,2012,27(1):75-76.

[2] 王俊东,杨达宽,李治纲,等. 野百合碱诱导大鼠肺动脉高压的建立[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(28):5237-5240.

[3] Zuo XR, Wang Q, Cao Q, et al. Nicorandil Prevents Right Ventricular Remodeling byInhibiting Apoptosis and Lowering

- Pressure Overload in Rats with Pulmonary Arterial Hypertension [J]. PLoS ONE, 2012, 7(9): e44485.
- [4] Julien Guilhaire, Harm Jan Bogaard, Erwan Flécher, et al. Experimental Models of Right Heart Failure: A Window for Translational Research in Pulmonary Hypertension [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2013, 34(5): 689 – 699.
- [5] Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients [J]. Ann Thorac Surg, 2012, 94(1): 97 – 103.
- [6] 刘娜, 安金斗, 冯嵩, 等. 不同剂量野百合碱诱导 SD 幼鼠右室阻力 负荷性心力衰竭模型的比较 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(7): 656 – 660.
- [7] Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, et al. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure [J]. Circulation, 2009, 120(20): 1951 – 1960.
- [8] Gomez-Arroyo J, Mizuno S, Szczepanek K, et al. Metabolic gene remodeling and mitochondrial dysfunction in failing right ventricular hypertrophy secondary to pulmonary arterial hypertension [J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(1): 136 – 144.
- [9] 程振玲, 于文燕, 聂欣, 等. 慢性低氧所致肺动脉高压对大鼠肺血管平滑肌细胞及成纤维细胞中蛋白激酶 C β 1 的膜转位和蛋白表达量的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(9): 26 – 30.
- [10] 彭公永, 胡国平, 周玉民, 等. 常压慢性持续缺氧大鼠肺动脉高压模型的建立 [J]. 广东医学, 2011, 32(5): 573 – 574.
- [11] Tada Y, Laudi S, Harra J, et al. Murine pulmonary response to chronic hypoxia is strain specific [J]. Exp Lung Res, 2008, 34(6): 313 – 323.
- [12] Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Alger L, et al. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension [J]. FASEB J, 2001, 15(2): 427 – 438.
- [13] Abe K, Toba M, Alzoubi A, et al. Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension [J]. Circulation, 2010, 121(25): 2747 – 2754.
- [14] Taraseviciene-Stewart L, Nicolls MR, Kraskauskas D, et al. Absence of T cells confers increased pulmonary arterial hypertension and vascular remodeling [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(12): 1280 – 1289.
- [15] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. Am Coll Cardiol, 2009, 54(1, Suppl): S43 – S54.
- [16] Loukanov T, Geiger R, Agrawal R. Animal models related to congenital heart disease and clinical research in pulmonary hypertension [J]. Cardiology, 2010, 116(1): 18 – 25.
- [17] 戴士林, 肖诗亮, 孟刘坤, 等. 改良体肺分流建立大鼠肺动脉高压模型的一种新方法 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(10): 128 – 129.
- [18] 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.
- [19] Basquin A, Pineau E, Galmiche L, et al. Transcatheter valve insertion in a model of enlarged right ventricular outflow tracts [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139(1): 198 – 208.
- [20] Thambo JB, Roubertie F, De Guillebon M, et al. Validation of an animal model of right ventricular dysfunction and right bundle branch block to create close physiology to postoperative tetralogy of Fallot [J]. Int J Cardiol, 2012, 154(1): 38 – 42.
- [21] 刘敏, 马展鸿, 郭晓娟, 等. CT 肺动脉成像评价慢性血栓栓塞性肺动脉高压栓塞指数及右心功能 [J]. 医学影像学杂志, 2010, 20(6): 804 – 808.
- [22] 翟振国, 王军. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压的发病机制 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(26): 1807 – 1809.
- [23] Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Eur Respir J, 2013, 41(3): 735 – 742.
- [24] Mercier O, Tivane A, Raoux F, et al. Reliable piglet model of chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183: A2415.
- [25] Watts JA, Marchick MR, Kline JA. Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension [J]. J Card Fail, 2010, 16(3): 250 – 259.
- [26] Guilhaire J, Haddad F, Mercier O, et al. Improvement in right ventricular function after surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a porcine model [J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(4): S79 – S80.
- [27] West J, Fagan K, Steudel W, et al. Pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative BMPRII gene in smooth muscle [J]. Circ Res, 2004, 94(8): 1109 – 1114.
- [28] Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. J Clin Invest, 2012, 122(12): 4306 – 4313.
- [29] Beppu H, Malhotra R, Beppu Y, et al. BMP type II receptor regulates positioning of outflow tract and remodeling of atrioventricular cushion during cardiogenesis [J]. Dev Biol, 2009, 331(2): 167 – 175.
- [30] Guilhaire J, Haddad F, Mercier O, et al. The relationship between right ventricular-pulmonary arterial coupling and right ventricular function in a porcine model of chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185: A3472.