

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.03.004

文章编号: 1005-8982(2020)03-0016-06

心脏不停跳大鼠单肺体外循环肺损伤模型的建立

刘科宇¹, 张红¹, 何苗², 谢菲³, 李倩¹, 于承坤¹

(1. 遵义医科大学 麻醉医学院, 贵州 遵义 563000; 2. 成都大学附属医院 麻醉科, 四川 成都 610081; 3. 遵义市第一人民医院 重症医学科, 贵州 遵义 563000)

摘要: **目的** 建立心脏不停跳大鼠单肺体外循环(CPB)肺损伤模型, 为研究CPB肺损伤的发病机制及保护措施提供实验平台。**方法** 健康成年SD大鼠24只, 随机分为单纯开胸组(T组)、单纯CPB组(C组)和缺血再灌注组(IR组), 每组8只。T组仅开胸, C组开胸后建立CPB, IR组建立CPB期间行左肺缺血再灌注损伤。在CPB前(T₁)、开放左肺门即刻(T₂)及实验结束时(T₃)行动脉血气分析, 记录红细胞压积(Hct)、血乳酸(Lac)和肺功能的变化。实验结束时, 检测血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的含量; 剪取左肺组织, 观察左肺组织的病理变化。**结果** CPB后Hct下降($P < 0.05$)。与T组比较, 实验结束时C组和IR组肺功能下降, Lac和肺损伤评分较T组高($P < 0.05$); 上述变化在IR组中最为突出。IR组中血液和肺组织的IL-1 β 、TNF- α 含量最多($P < 0.05$)。**结论** 该自创实验动物模型建立成功, 能模拟临床CPB肺损伤的病理生理变化, 对CPB肺保护相关研究有着积极的推动作用。

关键词: 体外循环; 单肺缺血再灌注损伤; 动物模型; 大鼠

中图分类号: R654.1

文献标识码: A

Establishment of a single-lung cardiopulmonary-bypass lung injury model in rats with beating heart

Ke-yu Liu¹, Hong Zhang¹, Miao He², Fei Xie³, Qian Li¹, Cheng-kun Yu¹

(1. Department of Anesthesiology, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China;

2. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital & Clinical Medical College of Chengdu

University, Chengdu, Sichuan 610081, China; 3. General Intensive Care Unit,

The First People's Hospital of Zunyi, Zunyi, Guizhou 563000, China)

Abstract: Objective To establish a single-lung cardiopulmonary-bypass (CPB) lung injury model in rats with beating heart, and to provide an ideal experimental platform for studying the mechanism and protective measures of CPB lung injury. **Methods** Twenty-four rats were divided into 3 groups ($n = 8$, each): the thoracotomy group (T group), the CPB group (C group) and the left lung ischemia/reperfusion injury group (IR group). T Group received sternotomy only; CPB was exerted in C group; in IR group, the left lung ischemia/reperfusion injury was conducted during CPB. Arterial blood gases were analyzed before CPB (T₁), at the onset of opening the left hilus pulmonis (T₂) and 90 min after CPB (T₃) to observe the changes of hematocrit, lactate and lung function. At T₃, serum TNF- α and IL-1 β were measured, and the expressions of TNF- α and IL-1 β and pathological change of the left lung tissue were observed. **Results** Hematocrit was decreased significantly after CPB ($P < 0.05$). Compared with T group, the lung function declined, the serum lactate and the lung injury score were higher in C group and IR group at the end of experiment ($P < 0.05$); the above changes were most prominent in IR group. The most and fewest amount of TNF- α and IL-1 β in blood and lung tissue were found in IR group and T group respectively. **Conclusions** The animal model

收稿日期: 2019-09-10

[通信作者] 张红, E-mail: hongzhang2013415@126.com; Tel: 18685630890

of this experiment can be successfully established, which can simulate the pathophysiological changes of clinical CPB lung injury, and has a positive effect on the related research of CPB lung protection.

Keywords: cardiopulmonary bypass; reperfusion injury, single lung; models, animal; rats

目前体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 技术已广泛应用于临床心血管手术和非心血管手术中, 但 CPB 后各重要脏器的病理生理改变, 一直是人们关注的重点。为进一步研究相关保护措施, 国内外已经复制了多种 CPB 动物模型, 如: 猴^[1]、猪^[2]、狗^[3]等。因大鼠基因与人同源程度高、个体差异小、可重复性强, 价格低廉、品系纯正, 同时大鼠体型小, 适合单人操作, 使实验操作差异性明显减小^[4], 所以大鼠 CPB 模型越来越受到科研人员的重视, 但目前针对 CPB 肺损伤及肺保护的大鼠 CPB 模型还鲜有报道。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康成年 SD 大鼠 24 只。雄性, 体重 350 ~ 500 g, 4 ~ 8 个月, 清洁级, 由陆军军医大学大坪医院创伤外科研究所动物中心提供, 许可证号: SCXK (渝) 2012—0005。术前禁食 12 h, 禁水 2 h。

1.2 实验设备

大鼠膜式氧合器 (东莞科威医疗器械有限公司), 小动物呼吸机 (上海奥尔科特生物科技有限公司), BT100-2J 蠕动泵 (兰格恒流泵有限公司), 大鼠体温维持仪 (瑞沃德生命科技有限公司), MD3000 型生物信号采集处理系统 (淮北正华生物仪器设备有限公司), GEM Premier 3000 血气分析仪 (美国实验仪器公司), ACT 仪 (美国美敦力公司), WZS-50F2 双通道输液泵 (浙江大学医学仪器有限公司), 16、20 及 22 G 静脉留置针 (贝朗医疗上海国际贸易公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 CPB 管道的准备 CPB 管道由储血室 (20 ml 注射器)、大鼠膜肺、蠕动泵、硅胶管 (外径约 4 mm, 内径约 3 mm, 长为 60 cm) 以及动静脉管路组成。动物实验前, 连接 CPB 管道, 连接氧气源, 用羟乙基淀粉 9 ml、甘露醇 1 ml、钠钾镁钙葡萄糖注射液 1 ml 及 5% 碳酸氢钠 1 ml 预充 CPB 管道, 排净空气。

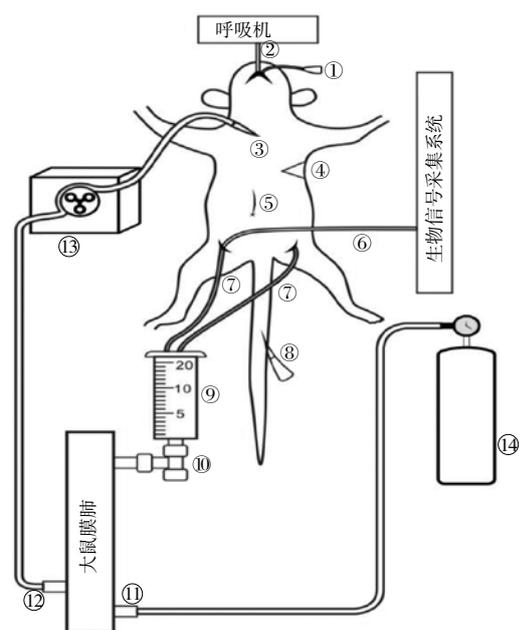
1.3.2 实验分组 将 24 只大鼠随机分为单纯开胸组 (T 组)、单纯 CPB 组 (C 组)、缺血再灌注组 (IR 组), 每组 8 只。T 组仅开胸, C 组开胸后仅建立 CPB 模型, IR 组开胸后建立大鼠 CPB 左肺缺血再灌注损伤模型。

1.3.3 模型的建立 采用 1% 戊巴比妥钠 (腹腔内注

射, 50 mg/kg) 麻醉大鼠。麻醉后仰卧位固定大鼠, 行尾静脉穿刺置管。用加热毯给大鼠保温。喉镜明视下行气管插管, 气管导管连接小动物呼吸机, 并行机械通气, 维持潮气量 15 ml/kg, 呼吸频率 60 次/min, I : E=1.0 : 2.5, FiO₂ : 99%。分离右侧股动静脉及左侧股静脉并穿刺置管, 右侧股动脉连接生物信号采集处理系统监测大鼠心率和血压。将体温计插入大鼠肛门 5 mm 处以检测核心温度。尾静脉注射肝素 5 mg/kg, 待全身肝素化后, 以双侧股静脉作为静脉端引流, 右侧颈总动脉作为动脉端回流连接 CPB 管道, 待 ACT > 480 s 后开始转机; 并行循环 10 min 后经左侧第 4 肋间开胸夹闭左侧肺门, 行右肺单肺通气, 调节适合的潮气量及呼吸频率; 并行循环 45 min 后, 开放左肺门, 恢复双肺通气; 并行循环 30 min 后停止 CPB; 停机 90 min 后实验结束。CPB 期间采用体温维持仪使肛温维持在 32 ~ 34℃, 维持平均动脉压 (MAP) 50 ~ 80 mmHg, 灌注流量 40 ml/(kg · min); 非 CPB 期间维持肛温在 36.0 ~ 37.5℃, MAP 60 ~ 110 mmHg。停机前尾静脉注射鱼精蛋白中和多余肝素, 机血回收后从尾静脉输入大鼠体内。术中通过动脉血气分析结果调节大鼠内环境的稳定性, 采用镇静药、镇痛药和肌松药来维持麻醉深度, 必要时给予血管活性药物维持大鼠生命体征。术中大鼠留置胃管行胃肠减压, 留置尿管用于术中尿液引流^[5]。见图 1。

1.3.4 标本的采集 分别于 CPB 前 (T₁)、开放左肺门即刻 (T₂) 及实验结束时 (T₃), 经股动脉抽取动脉血 0.5 ml 行血气分析, 记录红细胞压积 (Hct) 及血乳酸 (Lac), 并计算氧合指数 (OI) 和呼吸指数 (RI)。实验结束时经股动脉抽取动脉血 2 ml, 离心后取上清液, 于 -80℃ 冰箱保存, 采用 ELISA 法检测血清白细胞介素 -1β (Interleukin-1β, IL-1β) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α, TNF-α) 的含量。取完血液标本后, 剪取左肺组织, 并分为上下两部分。左肺上部经 4% 多聚甲醛固定后, 行光学显微镜检查及病理损伤评分; 左肺下部经液氮冻存后, 于 -80℃ 冰箱冷冻保存, 采用 ELISA 法检测肺组织 IL-1β 和 TNF-α 的含量。取完标本后, 大鼠注入过量麻药处死。

1.3.5 指标的检测 ①肺功能检测: 根据动脉血气分析结果计算氧合指数 (OI=PaO₂/FiO₂)、呼吸指数 (RI=



①自制胃管；②气管导管；③颈总动脉置管；④开胸阻断左肺门；⑤自制尿管；⑥股动脉；⑦股静脉；⑧尾静脉置管；⑨自制贮血罐，⑩进血口；⑪进氧口；⑫出气口；⑬蠕动泵；⑭氧气瓶。

图 1 大鼠单肺体外循环肺损伤模型图

$P(A-a)O_2/PaO_2$)。校正氧合指数 = $PaO_2/[FiO_2 \times (P/760)]$ ；肺泡-动脉血氧分压差 $[P(A-a)O_2] = (P - PH_2O) \times FiO_2 - PaO_2 - PaCO_2/0.8$ ； PH_2O 为饱和水蒸气压，标准状态下为 47 mmHg； P 为实际大气压强，遵义地区为 680 mmHg； FiO_2 (%) 为吸入氧浓度，本动物实验模型为 99%。②肺组织光学显微镜检查及病理损伤评分：左肺组织经 4% 多聚甲醛固定后，石蜡包埋处理。用切片机将包埋好的石蜡切成 3 ~ 5 μm 薄片，先后经 50% 乙醇和正丁醇 2 次脱水，经二甲苯脱蜡 3 次（切片脱蜡要完全，否则妨碍正常染色），HE 染色后封片，在光学显微镜下观察肺组织形态，并拍摄图片保存；每张病理切片随机选择 3 个高倍镜视野 ($\times 100$)，采用 CHENG 等^[6]和 DOS SANTOS 等^[7]标准进行评分。按照肺泡及肺泡间质有无水肿液、红细胞渗出及炎症细胞浸润进行评分，并取平均值作为此切片的评分。③ ELISA 检测：按照 ELISA 试剂盒说明书检测血浆及肺组织中 TNF- α 和 IL-1 β 含量变化。由于 CPB 后血液稀释的影响，血浆 TNF- α 和 IL-1 β 的含量按如下公式进行校正：校正值 = 实测值 \times 转机前血细胞比积 (Hct) 值 / 实际 Hct 值。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以

均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较采用重复测量设计的方差分析或单因素方差分析，进一步两两比较采用 LSD- t 检验， $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血流动力学指标变化

T 组、C 组与 IR 组大鼠 T_1 、 T_2 、 T_3 的 HR 比较，符合正态分布和球形检验，采用重复测量设计的方差分析，结果：①不同时间点的 HR 有差异 ($F = 22.372$, $P = 0.000$)；② 3 组间的 HR 有差异 ($F = 8.701$, $P = 0.000$)；③ 3 组 HR 变化趋势有差异 ($F = 7.556$, $P = 0.000$)。见表 1。

T 组、C 组与 IR 组大鼠 T_1 、 T_2 、 T_3 的 MAP 比较，符合正态分布和球形检验，采用重复测量设计的方差分析，结果：①不同时间点的 MAP 有差异 ($F = 66.997$, $P = 0.000$)，② 3 组间的 MAP 有差异 ($F = 7.104$, $P = 0.000$)，③ 3 组 MAP 变化趋势有差异 ($F = 14.758$, $P = 0.000$)。见表 1。

2.2 各组大鼠 Hct 及 Lac 的变化

T 组、C 组和 IR 组在 T_1 、 T_2 、 T_3 不同时间的 Hct 比较，符合正态分布和球形检验，采用重复测量设计的方差分析，结果：①不同时间点的 Hct 有差异 ($F = 54.630$, $P = 0.000$)；② 3 组间的 Hct 有差异 ($F = 188.425$, $P = 0.000$)；③ 3 组的 Hct 变化趋势有差异 ($F = 25.538$, $P = 0.000$)。见表 2。

T 组、C 组和 IR 组大鼠 T_1 、 T_2 、 T_3 的 Lac 比较，符合正态分布和球形检验，采用重复测量设计的方差分析，结果：①不同时间点的 Lac 有差异 ($F = 66.464$, $P = 0.000$)；② 3 组间大鼠的 Lac 有差异 ($F = 55.746$, $P = 0.000$)；③ 3 组的 Lac 变化趋势有差异 ($F = 10.733$, $P =$

表 1 各组大鼠不同时间点血流动力学指标比较
($n = 8$, $\bar{x} \pm s$)

组别	T_1	T_2	T_3
HR/(次/min)			
T 组	411.03 \pm 35.86	432.23 \pm 56.97	419.81 \pm 40.22
C 组	383.87 \pm 38.36	318.60 \pm 26.93	394.96 \pm 38.39
IR 组	386.26 \pm 40.30	294.10 \pm 40.77	405.61 \pm 63.36
MAP/mmHg			
T 组	94.21 \pm 12.53	93.98 \pm 12.04	93.38 \pm 9.84
C 组	100.48 \pm 11.52	63.33 \pm 10.86	86.53 \pm 11.72
IR 组	98.84 \pm 6.88	54.68 \pm 14.11	77.08 \pm 10.32

0.000)。见表 2。

2.3 各组大鼠 OI 及 RI 的变化

T 组、C 组与 IR 组大鼠 T_1 、 T_2 、 T_3 的 OI 比较, 符合正态分布和球形检验, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 OI 有差异 ($F=63.795$, $P=0.000$); ②3 组间大鼠的 OI 有差异 ($F=75.493$, $P=0.000$); ③3 组 OI 变化趋势有差异 ($F=29.727$, $P=0.000$)。见表 3。

T 组、C 组与 IR 组大鼠 T_1 、 T_2 、 T_3 的 RI 比较, 符合正态分布和球形检验, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 RI 有差异 ($F=35.491$, $P=0.000$); ②3 组间大鼠的 RI 有差异 ($F=46.995$, $P=0.000$); ③3 组 RI 变化趋势有差异 ($F=25.699$, $P=0.000$)。见表 3。

2.4 各组大鼠肺组织病理学评分

T 组、C 组及 IR 组大鼠在 T_3 时肺组织病理损伤评分为 (0.75 ± 0.24)、(2.13 ± 0.25) 和 (4.42 ± 0.83) 分,

表 2 各组大鼠不同时间点 Hct 及 Lac 比较
($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

组别	T_1	T_2	T_3
Hct/%			
T 组	42.88 ± 4.55	43.13 ± 3.56	41.88 ± 5.36
C 组	43.38 ± 3.66	24.25 ± 2.12	24.75 ± 2.92
IR 组	41.25 ± 3.58	23.63 ± 2.62	25.63 ± 2.33
Lac/(mmol/L)			
T 组	1.04 ± 0.24	1.66 ± 0.60	1.88 ± 0.52
C 组	0.99 ± 0.22	2.81 ± 0.53	3.24 ± 1.07
IR 组	0.96 ± 0.32	3.48 ± 0.90	5.56 ± 1.43

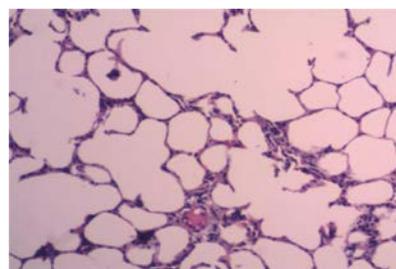
表 3 各组大鼠不同时点 OI 及 RI 比较
($n=8$, $\bar{x} \pm s$)

组别	T_1	T_2	T_3
OI			
T 组	472.31 ± 43.81	443.10 ± 31.56	401.05 ± 36.30
C 组	459.05 ± 32.11	424.62 ± 26.19	326.12 ± 59.17
IR 组	469.07 ± 34.06	185.57 ± 36.57	225.78 ± 59.74
RI			
T 组	0.42 ± 0.14	0.52 ± 0.11	0.67 ± 0.12
C 组	0.49 ± 0.12	0.59 ± 0.09	1.17 ± 0.46
IR 组	0.41 ± 0.08	2.70 ± 0.65	2.18 ± 0.87

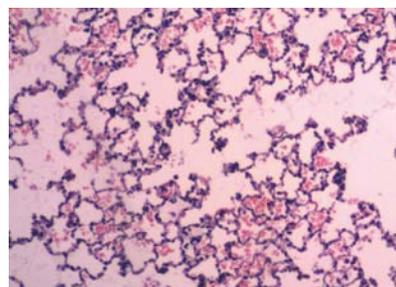
经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($F=101.974$, $P=0.000$), 进一步两两比较, 经 LSD- t 检验, C 组高于 T 组 ($P<0.05$), IR 组高于 T、C 组 ($P<0.05$)。T 组肺组织结构较清晰, 肺泡壁完整 (见图 2A); C 组肺组织结构稍清晰, 见少量肺泡壁塌陷及炎性渗出 (见图 2B); IR 组肺组织结构紊乱, 充满水肿液, 肺泡壁断裂, 可见红细胞和炎症细胞浸润 (见图 2C)。

2.5 各组大鼠 IL-1 β 、TNF- α 含量的变化

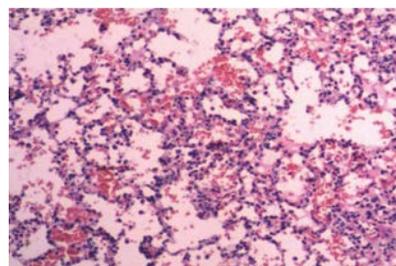
T 组、C 组、IR 组大鼠在 T_3 时肺组织及血清中 IL-1 β 、TNF- α 含量比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。各组大鼠肺组织及血清中 IL-1 β 、TNF- α 含量的变化趋势一致; C 组 IL-1 β 、TNF- α 的含量均高于 T 组 ($P<0.05$), IR 组 IL-1 β 、TNF- α 的含量高于 T 组和 C 组 ($P<0.05$)。见表 4。



A



B



C

A: T 组; B: C 组; C: IR 组

图 2 各组 T_3 时间点肺组织病理切片 (HE $\times 100$)

表 4 各组大鼠 T_3 时间点血清、肺组织中 IL-1 β 、TNF- α 含量的比较 ($n=8$, ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	血清	肺组织
IL-1β		
T 组	20.19 \pm 3.97	13.21 \pm 3.81
C 组	49.93 \pm 11.43 ^①	30.06 \pm 5.16 ^①
IR 组	66.51 \pm 13.07 ^{①②}	41.83 \pm 5.37 ^{①②}
F 值	41.665	70.945
P 值	0.000	0.000
TNF-α		
T 组	125.78 \pm 32.53	167.50 \pm 39.54
C 组	251.55 \pm 46.18 ^①	287.16 \pm 58.90 ^①
IR 组	422.83 \pm 33.49 ^{①②}	448.29 \pm 41.55 ^{①②}
F 值	123.738	70.487
P 值	0.000	0.000

注：①与 T 组比较， $P < 0.05$ ；②与 C 组比较， $P < 0.05$ 。

3 讨论

目前大多数学者认为，导致 CPB 肺损伤的原因主要是血液与管道接触、肝素 - 鱼精蛋白等引起的全身性炎症反应和主动脉开放后对肺组织造成的缺血再灌注损伤；据此特点本实验模型采用双侧股静脉作为静脉端引流，右侧颈总动脉作为动脉端回流进行 CPB。预充液采用无血预充，总预充量为 12 ml（晶体液：胶体液 = 1 : 3），恰好为成年大鼠全身血容量的一半（成年大鼠血容量 5.75 ~ 6.99 ml/100g）；大鼠正常平均心输出量为 150 ~ 180 ml/(kg · min)^[8]，经过预实验探索，本实验大鼠采用心脏不停跳 CPB，流量控制在心输出量的 1/4，约 40 ml/(kg · min)，可维持 MAP 在 50 ~ 80 mmHg；采用大鼠专用的小动物膜肺（交换面积 0.05 m²，预充量 3 ml）；实验在 CPB 前行全身肝素化，停机时又给予鱼精蛋白拮抗；模拟血液与管道的接触以及肝素 - 鱼精蛋白等造成的全身炎症反应。同时本实验在 CPB 过程中夹闭左侧肺门 45 min 后开放左肺门，模拟心脏复跳后肺组织的缺血再灌注损伤。与临床实际操作不同，本实验中大鼠心脏并不停跳，减少动物的创伤，使实验动物能够长时间的保持循环稳定（左肺再灌注后可维持生命体征平稳超过 2 h），亦排除因心脏缺血再灌注对肺功能的干扰。

临床常用 OI 和 RI 来作为判断肺功能的指标。OI 常用来评价肺氧合和换气功能，与肺损伤呈正相关；

RI 能客观反映肺组织的实际氧合情况，与肺功能状态呈负相关；两者可综合反映肺功能情况^[9]。多种炎症细胞因子与 CPB 肺损伤关系密切^[10]，其中最重要的细胞因子主要包括 TNF- α 和白细胞介素（IL-1 β 、IL-6）^[11]。本实验中 3 组大鼠 T_3 时间点 OI 低于 T_1 ，而 RI 高于 T_1 ；说明随着时间的延长，3 组实验均可降低大鼠的肺功能。实验结束时，C 组大鼠肺组织病理损伤评分、肺组织及血浆中的 IL-1 β 、TNF- α 的含量高于 T 组；而肺功能则比 T 组降低；说明 CPB 后导致的全身炎症反应可导致肺损伤。IR 组与 C 组及 T 组比较，大鼠 Lac 浓度高于其他两组，大鼠的组织氧供及代谢情况比其他两组差；肺组织及血浆中的 IL-1 β 、TNF- α 的含量，IR 组 > C 组 > T 组，而肺组织病理改变及肺功能下降程度，IR 组 > C 组 > T 组，表明 IR 组左肺组织在左肺动脉开放后遭受 CPB 全身炎症反应和血再灌注损伤的双重打击，大鼠全身炎症反应及肺组织损伤比其他两组严重，能模拟临床 CPB 肺损伤的病理生理改变，大鼠单肺 CPB 肺损伤自创模型成功建立。

大鼠的肺脏位于胸腔中部，分为左、右两部分。与人类解剖结构不同，大鼠左肺为一个肺叶，右肺分为 4 叶（前叶、中叶、副叶、后叶），本实验经左侧第 4 肋间开胸可直接暴露左肺门，易于夹闭。另外，实验中夹闭肺门采用的是自制的小动物专用门脉闭合镊，能够轻松夹闭和开放肺门，减轻夹闭肺门时导致的损伤，利于动物的存活。在预实验中，笔者发现本实验的气管导管（16 G 静脉留置套管）没用套囊，在机械通气过程中易漏气，致腹腔压力增高、影响肺扩张，严重时可能造成血流动力学的剧烈改变；经留置胃管后能很好地避免该类并发症的发生。实验中常规肌松剂的使用易导致尿储留，留置尿管后能改善尿液引流，更易于液体的平衡管理。同时，术中通过动脉血气分析结果调节大鼠内环境稳定，定时（间隔 30 ~ 45 min）给予镇静、镇痛和肌松药来维持麻醉深度，以及实时监测和调控大鼠的血压、心率和体温，极大程度地模拟临床 CPB 术中的管理。

综上所述，本自创实验模型成功模拟临床 CPB 肺损伤的病理生理变化，适用于体外循环肺损伤及其机制的实验研究，有助于推动体外循环肺保护的研究。

参考文献：

[1] GOTO Y, HIRAMATSU Y, AGEYAMA N, et al. Cardiopulmonary

- bypass induces recruitment of bone marrow-derived leukocytes to the lungs in monkeys[J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(2): 617-622.
- [2] KILBAUGH T J, HIMEBAUCH A S, ZAOUTIS T, et al. A pilot and feasibility study of the plasma and tissue pharmacokinetics of cefazolin in an immature porcine model of pediatric cardiac surgery[J]. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(11): 1111-1119.
- [3] MIZUNO T, KAMIYAMA H, MIZUNO M, et al. Plasma cytokine levels in dogs undergoing cardiopulmonary bypass[J]. *Res Vet Sci*, 2015, 101(8): 99-105.
- [4] 谢小均, 陶开宇, 唐梦琳, 等. 大鼠体外循环模型的建立及其效果评价 [J]. *四川大学学报 (医学版)*, 2013, 43(5): 770-774.
- [5] 何苗, 谢菲, 张红. 成年SD大鼠无创导尿方法 [J]. *实验动物科学*, 2015, 32(2): 35-36.
- [6] CHENG C, LI S S, WANG Y, et al. Ischemic postconditioning alleviates lung injury and maintains a better expression of aquaporin-1 during cardiopulmonary bypass[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(23): 4012-4018.
- [7] DOS SANTOS C C, OKUTANI D, HU P, et al. Differential gene profiling in acute lung injury identifies injury-specific gene expression[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(3): 855-865.
- [8] 徐宁, 李晓红. 大鼠体外循环模型建立的研究进展 [J]. *中国体外循环杂志*, 2013, 11(1): 57-60.
- [9] 游露, 陈松, 李珊珊, 等. 缺血后处理对体外循环犬肺功能的影响 [J]. *贵州医药*, 2013, 37(6): 483-486.
- [10] FUJII Y, TANABE T, YAMASHIRO T, et al. Effect of hydroxyethyl starch priming on the systemic inflammatory response and lung edema after cardiopulmonary bypass in a rat model[J]. *ASAIO Journal*, 2017, 63(5): 618-623.
- [11] 李健, 何苗, 谢菲, 等. 外源性 IGF-1 预先给药对体外循环大鼠肺损伤的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(2): 219-222.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 刘科宇, 张红, 何苗, 等. 心脏不停跳大鼠单肺体外循环肺损伤模型的建立 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(3): 16-21.