



缺氧相关疾病动物模型研究进展*

徐一帆¹, 周陈晨², 刘希成³, 郭维华⁴, 周 建^{5,6,7,8△}

1. 首都医科大学附属北京口腔医院 种植中心(北京 100070); 2. 口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院(成都 610041); 3. 首都医科大学基础医学院 生理学与病理生理学系(北京 100069);
4. 云南省口腔医学重点实验室 昆明医科大学口腔医学院/附属口腔医院(昆明 650000); 5. 首都医科大学附属北京口腔医院 国际医疗部(北京 100070); 6. 首都医科大学硝酸盐维持低氧稳态机制及转化应用基础临床联合实验室(北京 100069);
7. 首都医科大学口腔健康北京实验室(北京 100069); 8. 首都医科大学附属北京天坛医院 口腔和全身健康融合与转化研究实验室(北京 100070)

【摘要】 缺氧相关疾病(包括高原病、急性肺损伤、心力衰竭等)已成为全球范围内重要的公共卫生问题,与显著的死亡风险密切相关。这些疾病通常由于氧气供应不足或组织不能有效利用氧气,导致多脏器的功能损害与结构变化。为了加深对缺氧相关疾病病理机制的理解,并探索有效的治疗策略,研究人员利用动物模型开展了大量的机制研究和药物开发工作。本综述总结了不同类型缺氧相关疾病的典型动物模型的构建方法,详细评估了各类模型的优缺点、适用场景及局限性。此外,文章还讨论了基因编辑在优化动物模型方面的应用潜力,特别是在提高模型的精确性与可重复性方面的前景。通过整合这些技术,未来有望开发出更加精细和高度还原疾病的动物模型,为缺氧相关疾病的基础研究、药物筛选及临床前试验提供更为坚实的基础。

【关键词】 缺氧 动物模型 综述

Application of Animal Models in Research on Hypoxia-Related Diseases

XU Yifan¹, ZHOU Chenchen², LIU Xicheng³, GUO Weihua⁴, ZHOU Jian^{5,6,7,8△}. 1. Department of Dental Implant Center, Beijing Stomatological Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 4. Yunnan Key Laboratory of Stomatology, Affiliated Hospital of Stomatology, School of Stomatology, Kunming Medical University, Kunming 650000, China; 5. Department of International Medical Center, Beijing Stomatological Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 6. Laboratory for Clinical Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 7. Beijing Laboratory of Oral Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 8. Laboratory for Oral and General Health Integration and Translation, Beijing Tian Tan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

△ Corresponding author, E-mail: zhoujian@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Hypoxia-related diseases, such as altitude sickness, acute lung injury, and heart failure, have emerged as significant public health challenges worldwide and are strongly associated with increased mortality risks. These conditions tend to cause functional impairment and structural alterations in multiple organs, primarily due to inadequate oxygen supply or the inability of tissues to utilize oxygen effectively. To elucidate the pathophysiological mechanisms underlying hypoxia-associated diseases and to explore potential therapeutic strategies, researchers have employed animal models to conduct extensive mechanistic studies and drug development trials. In this review, we provide a comprehensive overview of the methods used to construct animal models for various hypoxia-related diseases. We made a thorough evaluation of the strengths, weaknesses, limitations, and applicability of each approach. In particular, we focus on modeling strategies for key pathologies such as altitude sickness, acute lung injury, pulmonary hypertension, and heart failure, discussing their respective advantages and restraints. Furthermore, we examined the potential application of gene editing technologies in optimizing animal models, especially its role in enhancing the accuracy and reproducibility of the models. The integration of these advanced technologies holds great promise for developing animal models with improved specificity and simulation of key features of diseases, which will serve as a solid foundation for basic research, drug screening, and preclinical trials concerning hypoxia-related diseases. Herein, we present a systematic summary and future outlook of

* 国家自然科学基金(No. 81741106, No. 82470961, No. 82170951, No. 82222015, No. 82171001),北京市自然科学基金面上项目(No. 7222079),首都医科大学硝酸盐维持低氧稳态机制及转化应用基础临床联合实验室,首都医科大学附属北京口腔医院青年科技创新人才培养计划(No. YSP202408)资助

△ 通信作者, E-mail: zhoujian@ccmu.edu.cn

出版日期: 2025-03-20

animal models for hypoxia-related diseases, ultimately providing theoretical support for developing clinical treatment strategies and improving patient outcomes.

[Key words] Hypoxia Animal models Review

氧是人体所必需的。组织氧供减少或不能充分利用氧,导致组织代谢、功能和形态结构异常变化的病理过程称为缺氧。环境中氧含量下降、某些疾病发生均可能使多组织器官处于缺氧状态,进一步导致机体失稳态。根据缺氧原因,缺氧可以分为低张性、循环性、血液性和组织性四类。吸入气体氧分压过低或气体量过少可引发低张性缺氧,如在高海拔环境暴露引起的高原病、急性肺损伤(acute lung injury, ALI)、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)等。循环系统异常如心脏泵血功能不足可引发循环性缺氧,如肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)、心力衰竭等。血液中血红蛋白功能异常导致血液携带氧气能力下降可引发血液性缺氧,如贫血或一氧化碳中毒。由于某些毒素或代谢障碍影响细胞呼吸作用导致的细胞氧利用能力受损可引发组织性缺氧,如氰化物中毒等。缺氧状态可进一步引发全身多系统的失稳态,严重影响患者的生命安全和生

活质量。目前,缺氧相关疾病的发病机制的细节尚未完全阐明、治疗方式较为局限,因此需要更深入的基础研究推动缺氧相关疾病发病机制和药物研发的创新与突破。

动物模型在缺氧相关疾病研究中发挥着不可替代的作用。通过标准化的模型建立方法,研究者们不仅开展了缺氧相关疾病的机制研究,还开发了缺氧损伤的防治策略。为确保研究结果的可靠性和可重复性,模型构建过程中的质控至关重要,包括实验动物的选择、标准化的手术操作流程、客观的评价指标体系等。此外,缺氧相关疾病动物模型的应用为新药的研发和后期转化提供了更加安全的研究平台,避免了临床试验的风险及伦理问题。动物模型作为连接基础研究和临床应用的重要桥梁,其标准化和规范化对提高研究质量、加速转化医学进程具有重要意义。本文根据缺氧原因的分类,回顾了已发表的缺氧相关疾病的机制研究及药物开发的研究中涉及的动物模型建立方式及评价指标(图1),旨在为基于动物模型开展的缺氧相关疾病的基础研究、药物筛选、疗效评估提供参考依据。

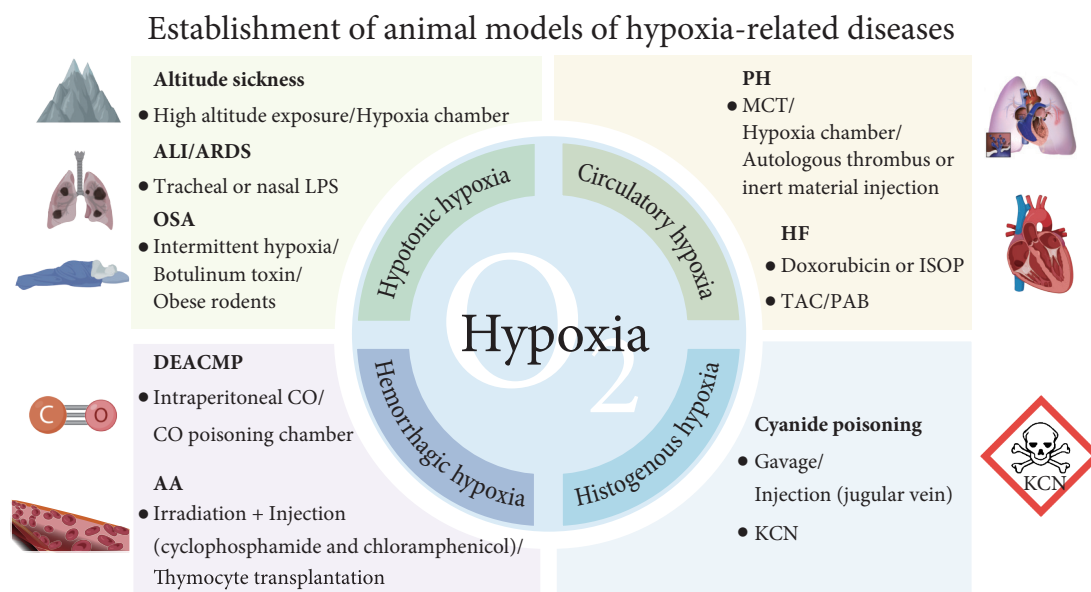


图 1 不同的缺氧相关疾病动物模型的建立方式

Fig 1 Establishment of animal models for hypoxia-related diseases

AA: aplastic anemia; ALI: acute lung injury; ARDS: acute respiratory distress syndrome; DEACMP: delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning; HF: heart failure; ISOP: isoprenaline; KCN: potassium cyanide; LPS: lipopolysaccharide; MCT: monocrotaline; OSA: obstructive sleep apnea; PAB: pulmonary artery banding; PH: pulmonary hypertension; TAC: transverse aortic constriction.

1 低张性缺氧相关疾病模型的建立方式

1.1 高原病

高海拔环境暴露是典型的低张性缺氧。随着海拔升

高,环境中气压和氧分压逐渐降低。为了应对缺氧导致的缺氧血症,机体启动应激改变,通气量、心率、心输出量、脑血管扩张和脑血流量代偿性增加^[1],高原病的发生被认为与上述生理反应息息相关^[2]。

高原病是急性或慢性暴露于海拔2 500 m以上时产生的病理生理反应。急性高原反应包括急性高原病(acute mountain sickness, AMS)、高原脑水肿(high-altitude cerebral oedema, HACE)和高原肺水肿(high-altitude pulmonary oedema, HAPE)^[9],主要发生在迅速上升到高海拔地区的未适应环境的个体中。慢性高原病(chronic mountain sickness, CMS)发生在长期生活在高海拔地区的人群中,表现为神经系统、血液系统、循环系统等多器官衰退。目前,模拟高原缺氧环境是建立高原病的动物模型的核心,主要有两种建模方法:实地高原实验和使用高原环境模拟仓。在此基础上,根据不同高原病的发病特点,研究者们对缺氧条件以及建模时间进行了优化。

1.1.1 急性高原病

AMS是最常见的高原病,通常是一种良性的、自限性的大脑形式的高原病,表现为头痛和其他症状,如恶心、呕吐、食欲不振、头晕和疲劳^[4]。此外,急性缺氧暴露还会抑制副交感神经的活动,同时增强交感神经的活动,导致自主神经系统功能受损,进而引起心率和血压的变化以及胃肠功能的异常^[5]。

在临床中,AMS的诊断方法主要通过量表评分^[6],主观性强。因此,目前缺乏AMS的动物模型标准方法。但研究者们根据AMS发生的时间点,建立了急性缺氧暴露的动物模型,展开了一系列对急性缺氧暴露时机体的重要组织器官缺氧应激改变及有效干预措施的研究。

有学者通过常压缺氧仓,建立了小鼠7%~8.5%O₂浓度暴露7 d的AMS模型以研究肠屏障功能受损^[6-7]。此外,通过低压缺氧模拟仓可建立大鼠5 000 m和6 000 m海拔高度对应的低压缺氧暴露3 d的急性缺氧暴露肝损伤和视网膜损伤模型^[8-9]。然而,急性缺氧暴露模型与真实AMS的发生仍存在差异,因此,AMS动物模型的建立方法仍需进一步地研究和确立。

1.1.2 高原肺水肿与高原脑水肿

与AMS相比,HAPE与HACE病情更加凶险,危及生命。HAPE表现为进行性呼吸困难、运动不耐受等。HACE主要表现为精神状态改变和躯干共济失调,并伴有其他AMS的症状^[10]。

这两种疾病的动物模型的建立方式较为相似。通过将动物(一般为大鼠或小鼠)置于低压缺氧模拟仓,模拟不同海拔高度的缺氧环境。当前,常用的方法是以10 m/s的速度进行减压,以模拟海拔5 000~6 000 m的高原环境,直接观察动物HAPE和HACE的发病情况,建模时间一般为1~3 d^[11]。与HAPE相比,HACE发病条件更为苛刻,仅用上述方法建立的HACE模型发病率较低、发病程

度较轻。为了更有效地开展关于HACE的发病机制及有效防治措施的研究,学者们通过将低氧暴露与脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激结合^[12],增加小鼠HACE的发病率。在低氧干预前,进行LPS刺激(0.5 mg/kg,腹膜内注射),30 min后实施不同海拔高度的环境模拟。

评估HAPE造模成功的主要标准有:肺组织的含水量升高;肺泡间隔和肺泡壁明显增宽、充血,出现炎症细胞浸润,肺泡腔内有红细胞及大量渗出液;肺泡上皮和毛细血管内皮层的广泛破坏以及血气屏障的不连续性;支气管肺泡灌洗液或肺组织炎症因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 的表达水平增加。评估HACE造模成功的主要标准有:脑组织的含水量升高;脑组织毛细血管充血,锥体细胞排列层数减少,细胞出现空泡样变性;神经元线粒体肿胀,高尔基复合体轻度扩张及空泡样变性;脑组织IL-1 β 、IL-6、TNF- α 升高;脑功能如空间记忆功能的Morris水迷宫实验、定位航行实验等改变^[13]。

1.1.3 慢性高原病

CMS是一种在高海拔地区常住人口中多发的综合征。过度红细胞增多是CMS的标志性特征,并与严重的缺氧血症、神经功能障碍、睡眠障碍和心血管并发症相关^[14]。近年来,研究者也通过建立1~3个月的持续缺氧暴露模型(模拟仓及高原实地建模),对CMS引发的全身多器官纤维化、认知功能障碍、衰老加速、缺氧性骨质疏松展开了系列研究^[15-19]。

1.2 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征

ALI/ARDS是指由心源性以外的致病因素所导致的急性、进行性缺氧性呼吸衰竭,以顽固性缺氧血症为显著特征的临床综合征。ALI和ARDS具有性质相同的病理生理改变,ALI的末期阶段可被定义为ARDS。ALI和ARDS因其高病死率(死亡率为30%~40%)的特点,一直受到临床医生和研究者的关注^[20]。如何建立ALI和ARDS的有效治疗体系是目前的重点研究方向。

ALI/ARDS的大鼠和小鼠模型的建立主要通过LPS实现。向麻醉后的6~8周龄C57BL/6小鼠气道内滴注LPS 3次(0 h、24 h、48 h)可建立ARDS小鼠纤维化模型^[21]。学者以大鼠为研究对象,经腹腔注射麻醉后,在大鼠颈部做纵行切口,暴露气管,向气管内注射3 mg/kg LPS和3 mg/kg 博来霉素以建立ARDS大鼠模型^[22]。以上研究模型的优势为药物作用效果明显,但因需充分暴露气道,增加了实验动物在造模及实验期间术后感染甚至死亡的风险。此外,为了减少实验动物的创伤,曾有学者通过非气管暴露的方式建立ALI/ARDS的动物模型,采用大肠杆菌来源的

LPS通过鼻滴的方式建立小鼠ALI/ARDS模型,将LPS(50 μg , 含50 μL 生理盐水)从放置于鼻腔的移液管中滴入(每滴吸入1~2 min后再给药)^[23]。有学者对比了气管暴露与非暴露式的建模效果^[24],暴露组采用常规方式暴露小鼠气道,非暴露组采用气管滴注方法,将末端连有1 mL注射器的无菌塑料管经口插入气管内,滴注相同剂量的药物。造模后24 h评价建模成功率,暴露组小鼠造模的成功率(100%)高于非暴露组(86.7%)。暴露式气管滴注法诱导的急性肺部炎症反应更加明显,病理改变以渗出性肺水肿为主,能够更好地模拟ALI的发病过程。纵观近年来ALI/ARDS的研究性论文,通过暴露气管后进行气管内滴注LPS的方式建立ALI/ARDS模型逐渐成为主流的模式建立方式。

1.3 阻塞性睡眠呼吸暂停

OSA是睡眠呼吸障碍中的一类疾病。肥胖、睡眠期间上呼吸道反复完全或部分闭塞、睡眠剥夺、神经肌肉反射异常等多种因素均可能导致OSA^[25]。因OSA可导致机体全身低氧血症及不同器官的微环境缺氧^[26],目前OSA被认为可加重心血管、神经、呼吸和内分泌等多系统疾病^[27]。根据OSA的发病机制,学者们通过不同途径建立了OSA的动物模型。

首先,研究者发现肥胖的啮齿动物可表现出睡眠呼吸暂停,包括上呼吸道解剖或功能受损,以及睡眠时呼吸模式的改变。与非肥胖的Zucker大鼠相比,肥胖的Zucker大鼠在呼吸时咽部横截面积减少,自发性呼吸暂停的发生次数显著增加^[28]。瘦素缺乏的ob/ob小鼠具有嗜食、低代谢和严重肥胖的特点。研究表明^[29],ob/ob小鼠有高碳酸血症和二氧化碳敏感性降低,吸气流量(特别在快速眼动睡眠期间)受限。

根据神经肌肉反应异常的病理改变,有学者向家兔的颊舌肌注射A型肉毒杆菌毒素,使舌部麻痹,并在药物诱导睡眠期间使用CT扫描评估多导睡眠图和上呼吸道动力学。2周后,模型组呼吸暂停和呼吸不足次数增加,上呼吸道和舌根水平直径减小^[30]。

间歇性缺氧是目前应用最为广泛的OSA小鼠和(或)大鼠模型建立方式。间歇性缺氧模型是通过将实验动物暴露于周期性缺氧的环境中,模拟OSA患者睡眠期间出现的缺氧-复氧循环。将5周龄的SD大鼠暴露于体积分数5% O_2 20 s、体积分数20% O_2 40 s循环的缺氧仓中,每天持续循环6 h^[31]或间歇性缺氧周期为体积分数10% O_2 1 min、体积分数21% O_2 1 min,每天持续循环4 h^[32],均可完成OSA小鼠模型的建立。在不同的研究中,学者使用的间歇性缺氧循环模式略有差异,一般可在建模后4~5周后

进行OSA发病程度的评估^[33-34]。

2 循环性缺氧相关疾病模型的建立方式

2.1 肺动脉高压

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种多病因引起的慢性心肺疾病,其特征是肺动脉进行性重塑、肺血管阻力增加、右心衰,最终导致死亡。PH预后差,5年生存率仅为38%^[35]。因此,对PH的发病因素及有效防治方式的探索一直是研究热点。

建立PH动物模型的方法较多,主要包括野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导模型、慢性缺氧诱导模型和肺栓塞模型。

MCT模拟PH发生的机制为引发肺血管内皮细胞凋亡和血管周围炎症,诱发血管内皮细胞功能障碍。MCT诱导法通常选用小鼠和(或)大鼠,单次皮下注射MCT(60 mg/kg)后,在2~4周后可观察到PH的典型病理变化^[36-37]。MCT诱导法因操作简单,造模稳定性好,因此为目前使用最为广泛的一种方式。但MCT的损伤仅针对肺血管内皮细胞,因此无法完全模拟PH的病理变化。

慢性缺氧诱导模型是通过长期低氧暴露的动物模型建立的。这种方法可以准确针对高原等缺氧暴露引起的PH进行造模,但对设备的要求较高以及造模周期较长。学者们将小鼠和(或)大鼠暴露于10% O_2 的缺氧环境3~4周诱导PH^[38-39]。在高原相关PH的研究中,研究者们采用可模拟不同海拔高度的低压缺氧仓能更加精准地研究不同海拔高度对PH发病程度的影响和有效的干预手段^[40-41]。

近年来,"HySu"(Hypoxia+SU5416)诱导的PH小鼠模型逐渐成为用于研究PH发病机制和防治策略的新模型。研究者在慢性缺氧诱导模型的基础上,结合使用SU5416(一种血管内皮生长因子受体抑制剂)来诱导PH^[42]。相较于慢性缺氧诱导模型,因SU5416能够抑制肺血管的修复,进而加剧缺氧引起的肺血管重塑和右心室肥厚,故"HySu"能够建立发病程度更为严重的PH^[43]。

此外,向实验动物体内注射自体血栓或惰性材料(如聚苯乙烯微球)模拟肺栓塞,也可引起PH。这种方法可以较准确地增加肺血管阻力,模拟慢性血栓导致的栓塞型PH^[44]。

2.2 心力衰竭

心力衰竭是指心脏泵血功能减弱,无法有效地将血液输送到组织内。心力衰竭可能导致肺部充血,影响肺部的气体交换功能,减少血液中的氧气含量。缺氧还可能导致血管收缩,增加心脏泵血的阻力,加剧心力衰竭的症状。因此,心力衰竭与缺氧之间可形成恶性循环^[45]。

心力衰竭的病理改变包括心脏泵血功能的减弱、血液循环的改变、神经系统和体液系统等多个层面。因此,在进行心力衰竭的研究时,研究者通常根据具体的研究方向构建不同的心力衰竭的动物模型。目前通过主动脉缩窄术(transverse aortic constriction, TAC)、肺动脉环缩术、结扎冠状动脉左前降支、药物诱导等方式建立心力衰竭动物模型^[46]。

TAC可模拟压力超负荷条件下心脏的不良重构。该手术在升主动脉或腹主动脉处安装缩窄环造成主动脉狭窄。有学者^[47]曾在超声引导下,通过第二肋间外侧途径结扎小鼠的主动脉弓,开发了一种微创的闭胸主动脉缩窄技术。术后3周时小鼠收缩压、收缩末期容积和舒张末期容积显著增加。TAC建立的心力衰竭模型具有较好的稳定性和较高的重复性,且与临床上由主动脉狭窄引起的慢性心力衰竭相似。

肺动脉环缩术的原理是缩窄肺动脉,增加右心室的后负荷,导致排血障碍,引发右心室肥厚并可能发展为右心衰竭。通过左肺动脉结扎结合进行性的主肺动脉环扎,可在绵羊身上诱导出PH和右心室肥厚的模型^[48]。该方法具有动物急性死亡率低、模型重复性好、手术创伤小的特点。

结扎冠状动脉左前降支也可模拟缺血性心脏病引起的心力衰竭。通过在大鼠左冠状动脉近端安置结扎带造成血管闭塞。3周后,通过超声心动图检查发现,心力衰竭模型大鼠的左室射血分数降至40%以下。由于小动物的心脏体积小且搏动速度快,肉眼很难识别左冠状动脉,因此该手术方法对术者有较高的技术要求^[49]。

阿霉素和异丙肾上腺素是两种广泛用于构建心力衰竭模型的药物,可引发心肌功能障碍,诱发心力衰竭。通过给大鼠尾静脉注射1.5 mg/kg阿霉素,可观察到大鼠的射血分数和心输出量降低,左心室舒张末期和收缩期内径指数增加^[50]。异丙肾上腺素是一种 β -肾上腺素受体激动剂,低剂量(0.3~6.0 mg/kg)注射1~3周异丙肾上腺素可诱导以心肌纤维化和坏死为特征的心肌肥厚模型,中等剂量可建立急性心肌梗死模型,高剂量可引起弥漫性心肌坏死^[51]。

3 血液性缺氧相关疾病模型的建立方式

3.1 再生障碍性贫血

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)分为先天性和获得性。先天性AA与基因突变及染色体损伤相关。获得性AA通常由于接触有害化学物质、辐射暴露、病毒感染等因素,导致骨髓造血干细胞受损,全血细胞减少^[52]。

本部分对获得性AA的动物模型的建立方式进行综述。

获得性AA的造模方法经历从单纯免疫造模法、单纯辐照法、单纯苯诱导法,到环磷酰胺加苯法、环磷酰胺联合白消安法的发展,建模方式逐渐精准还原获得性AA的临床病理表现^[53]。

在近年来的获得性AA研究中,学者更倾向使用辐射与化学药物结合的方法来构建生存率、发病率更加稳定的动物模型。例如,对BALB/c小鼠进行3.0 Gy的¹³⁷Cs γ 射线全身照射,3 d后腹腔注射环磷酰胺和氯霉素。模型小鼠外周血中的白细胞和血小板水平急剧下降,血红蛋白和网织红细胞数量显著减少,出现了骨髓有核细胞数量显著降低,脂肪细胞和非造血细胞大量增生的获得性AA的典型症状^[54]。此外,也可采用诱导T细胞功能亢进并产生细胞毒性T淋巴细胞的方法,将DBA/2小鼠的胸腺细胞悬液注入到Co照射后的小鼠体内^[55]。T细胞功能亢进目前被认为是获得性AA的重要发病机制,因此该方法被认为是最能反映临床状况的动物模型。但该模型操作过程较为复杂,且胸腺悬液的制备需要在严格的无菌条件下进行,因此对实验人员要求较高。

3.2 一氧化碳中毒

一氧化碳中毒可引起多脏器功能损害,目前对于一氧化碳中毒的研究聚焦在一氧化碳中毒迟发性脑病(delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning, DEACMP)。目前,DEACMP动物模型的常用方法有吸入法和腹腔注射法。

在向中毒箱通入浓度为1250、3750及5000 mg/m³一氧化碳气体后,通过评估大鼠死亡率和发病率,摸索DEACMP的最佳建立方式后得出结论,大鼠吸入一氧化碳浓度为3750 mg/m³,中毒后21 d可建立稳定的DEACMP大鼠模型^[56]。但吸入法成功率受到动物体质量、活动度、呼吸频率差异的影响,易造成组内及批次间的偏差。因此,可采用腹腔间隔注射高浓度一氧化碳气体的方法制备DEACMP大鼠模型。通过临床表现、行为表型、生化及病理检测、脑电生理检测等评价方式评价模型符合程度,得出结论,首次腹腔注射一氧化碳剂量为100 mL/kg,第2~4次剂量减半,间隔4 h为最合适的DEACMP大鼠模型建立方式,并在建模后2~3周发病率最高^[57]。

4 组织性缺氧相关疾病模型的建立方式

组织性缺氧是由于组织细胞无法正常利用氧气所引起的,其中氰化物中毒是最经典且最严重的组织性缺氧模型。氰化物可抑制细胞内线粒体的细胞色素氧化酶,阻止细胞利用氧气产生能量的过程,导致细胞内窒息。

氰化物中毒时,尽管外部环境并不缺氧,但由于细胞无法利用氧气,身体组织和器官仍然会出现缺氧的症状^[58]。由于氰化物中毒鲜有发生,因此有关氰化物中毒的研究较少。通过灌胃3.2 mg/kg氰化钾溶液可建立氰化物急性中毒的大鼠模型^[59]。将氰化钾经右颈静脉注入小型猪体内[0.17 mg/(kg·min),平均剂量为(88.5±10.2) mg]可建立氰化物急性中毒的小型猪模型^[60]。

5 小结与展望

精准模拟发病过程的动物模型是机制研究和治疗手段探索的重要基石,本文汇总了目前常见的缺氧相关疾病的动物建模方式。在缺氧相关疾病中,通过直接环境暴露建立的高原病动物模型准确模拟了高原病的病因,研究者们已成功建立了高原环境模拟仓以及在高原环境下建立SPF级动物实验室,实现了急进高原、高原旅居等多种场景的复现。虽然AMS的动物模型难以评估主观症状,但可通过建立客观评价体系,如行为学改变(如自主活动减少、摄食量改变)、生理指标变化(如呼吸频率、心率变异性)等进行间接评估,但急性脑水肿的动物模型的稳定性仍需提升。

心肺功能异常引发循环性缺氧相关疾病由于发病机制复杂,现阶段的建模方式主要为化学药物诱导或外科手术。随着机制研究的深入,学者们发现了与上述疾病直接相关的基因。在基因编辑技术的辅助下,VDR敲除小鼠、ENOS敲除小鼠、BNP敲除小鼠等近年来被用于建立高稳定性、低技术敏感性的PH和心力衰竭的动物模型^[61-63],避免了有创性操作对实验动物造成的损伤。近年来,基于CRISPR/Cas9的条件性基因编辑技术的发展,使得特异性调控疾病相关基因表达成为可能,这为建立更精确的疾病模型提供了新思路。

现有的化学药物诱导、辐照或免疫移植等方法虽能快速建立贫血等表型,但难以再现机体贫血后的代偿机制和器官特异性损伤特征。为解决这些问题,基因编辑技术的应用提供了新的方向。近年发展的HBB基因敲除小鼠,虽能更好模拟遗传性血红蛋白病,却存在胚胎致死率高、表型异质性大等局限^[64]。未来可结合基因编辑与条件性敲除技术,建立时空可控的动物模型,为血液性缺氧机制研究提供新范式。

氰化物中毒模型实现了“对因建模”,但氰化物的剂量控制较为困难,需要在致死量与有效剂量之间建立精确的剂量范围。过量给药可导致实验动物急性死亡,剂量不足则可能无法达到预期的组织缺氧效果。其次,由于种属差异,动物模型与人体在代谢酶活性、组织敏感性

等方面存在显著差异,亟需建立基于体表面积、代谢率等参数的剂量换算体系,实现从实验动物到人体的精准剂量转化。为提高模型的准确性和可重复性,建议开发智能给药系统,通过实时监测组织氧分压、血气指标等参数,实现氰化物剂量的精准调控,从而建立更为可靠的组织缺氧模型。

未来,研究者们应将行为学、影像学、病理学与分子生物学结合,综合评估模型建立的有效性,建立统一的模型评价标准,包括表型特征、生化指标、分子标志物等多维度评估体系,提高不同研究之间的可比性和结果的可靠性,有助于更好地完善建模体系,为日后基础研究和临床前期验证提供更为夯实有效的研究工具。应进一步研究开发可复现性、可靠性强的缺氧相关疾病发病机制的动物模型,建立全面的建模评价体系,助力靶向治疗策略的开发。

* * *

作者贡献声明 徐一帆负责论文构思、调查研究、初稿写作和审读与编辑写作,周陈晨和刘希成负责研究项目管理和提供资源,郭维华负责监督指导、初稿写作和审读与编辑写作,周建负责论文构思、监督指导、初稿写作和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution XU Yifan is responsible for conceptualization, investigation, writing--original draft, and writing--review and editing. ZHOU Chenchen and LIU Xicheng are responsible for project administration and resources. GUO Weihua is responsible for supervision, writing--original draft, and writing--review and editing. ZHOU Jian is responsible for conceptualization, supervision, writing--original draft, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 本文作者周陈晨是本刊编委会青年编委,该文在编辑评审过程中所有流程严格按照期刊政策进行,且未经其本人经手处理。除此之外,所有作者均声明不存在利益冲突。

Declaration of Conflicting Interests ZHOU Chenchen is a member of the Junior Editorial Board of the journal. All processes involved in the editing and reviewing of this article were carried out in strict compliance with the journal's policies and there was no inappropriate personal involvement by the author. Other than this, all authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] RICHALET J P, HERMAND E, LHUISSIER F J. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(2): 75-88. doi: 10.1038/s41569-023-00924-9.
- [2] GATTERER H, VILLAFUERTE F C, ULRICH S, et al. Altitude illnesses. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1): 43. doi: 10.1038/s41572-024-00526-w.
- [3] LI X, ZHANG J, LIU G, et al. High altitude hypoxia and oxidative stress: the new hope brought by free radical scavengers. *Life Sci*, 2024, 336: 122319. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122319.
- [4] LUKS A M, HACKETT P H. Medical conditions and high-altitude travel.

- N Engl J Med*, 2022, 386(4): 364-373. doi: 10.1056/NEJMra2104829.
- [5] DEMARTINI C, GRECO R, ZANABONI A M, *et al.* Nitroglycerin as a comparative experimental model of migraine pain: from animal to human and back. *Prog Neurobiol*, 2019, 177: 15-32. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.02.002.
- [6] XU Y, SA Y, ZHANG C, *et al.* A preventative role of nitrate for hypoxia-induced intestinal injury. *Free Radic Biol Med*, 2024, 213: 457-469. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.030.
- [7] SONG K, LING H, WANG L, *et al.* *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* alleviates acute injury in hypoxic mice. *Nutrients*, 2024, 16(10): 1465. doi: 10.3390/nu16101465.
- [8] YANG X, DONG X, LI J, *et al.* Nanocurcumin attenuates pyroptosis and inflammation through inhibiting NF- κ B/GSDMD signal in high altitude-associated acute liver injury. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(1): e23606. doi: 10.1002/jbt.23606.
- [9] YANG Y, HAN C, SUN Y, *et al.* Effects of acute high-altitude exposure on morphology and function of retinal ganglion cell in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(10): 19. doi: 10.1167/iov.65.10.19.
- [10] BERENDSEN R R, BÄRTSCH P, BASNYAT B, *et al.* Strengthening altitude knowledge: a Delphi study to define minimum knowledge of altitude illness for laypersons traveling to high altitude. *High Alt Med Biol*, 2022, 23(4): 330-337. doi: 10.1089/ham.2022.0083.
- [11] HAN R, YANG X, JI X, *et al.* Remote ischemic preconditioning prevents high-altitude cerebral edema by enhancing glucose metabolic reprogramming. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(9): e70026. doi: 10.1111/cns.70026.
- [12] JIANG X, GAO J, FEI X, *et al.* Global profiling of protein lactylation in microglia in experimental high-altitude cerebral edema. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 374. doi: 10.1186/s12964-024-01748-x.
- [13] GARRIDO E, BOTELLA De MAGLIA J, CASTILLO O. Acute, subacute and chronic mountain sickness. *Rev Clin Esp*, 2020, S0014-2565(20): 30064-3. doi: 10.1016/j.rce.2019.12.013.
- [14] XU Y, LI H, SUN N, *et al.* Dry Powder formulations for inhalation require a smaller aerodynamic diameter for usage at high altitude. *J Pharm Sci*, 2023, 112(10): 2655-2666. doi: 10.1016/j.xphs.2023.08.009.
- [15] WANG Y, YIN Y, LIU Y, *et al.* Notoginsenoside R1 treatment facilitated Nrf2 nuclear translocation to suppress ferroptosis via Keap1/Nrf2 signaling pathway to alleviate high-altitude myocardial injury. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116793. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116793.
- [16] MA R, ZHAO X, ZHAO J, *et al.* PrG protects postovulatory oocytes aging in mice through the putrescine pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 733: 150350. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.150350.
- [17] GAO J, GUO Z, ZHAO M, *et al.* Lipidomics and mass spectrometry imaging unveil alterations in mice hippocampus lipid composition exposed to hypoxia. *J Lipid Res*, 2024, 65(7): 100575. doi: 10.1016/j.jlr.2024.100575.
- [18] DAI S, FENG Y, LU C, *et al.* Impairment of autophagic flux after hypobaric hypoxia potentiates oxidative stress and cognitive function disturbances in mice. *Neurosci Bull*, 2024, 40(1): 35-49. doi: 10.1007/s12264-023-01099-6.
- [19] YAN C, WANG Z, LIU W, *et al.* Resveratrol ameliorates high altitude hypoxia-induced osteoporosis by suppressing the ros/hif signaling pathway. *Molecules*, 2022, 27(17): 5538. doi: 10.3390/molecules27175538.
- [20] GORMAN E A, O'KANE C M, MCAULEY D F. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet*, 2022, 400(10358): 1157-1170. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01439-8.
- [21] CHEN Q H, ZHANG Y, GU X, *et al.* Microvesicles derived from mesenchymal stem cells inhibit acute respiratory distress syndrome-related pulmonary fibrosis in mouse partly through hepatocyte growth factor. *World J Stem Cells*, 2024, 16(8): 811-823. doi: 10.4252/wjsc.v16.i8.811.
- [22] SHAH D, ROMERO F, STAFSTROM W, *et al.* Extracellular ATP mediates the late phase of neutrophil recruitment to the lung in murine models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306: 152-161. doi: 10.1152/ajplung.00229.2013.
- [23] ALEKHMIMI N K, CIALLA-MAY D, RAMADAN Q, *et al.* Biosensing platform for the detection of biomarkers for ALI/ARDS in bronchoalveolar lavage fluid of lps mice model. *Biosensors (Basel)*, 2023, 13(7): 676. doi: 10.3390/bios13070676.
- [24] 苗雨丹, 董春玲, 刘玲, 等. 暴露式与非暴露式气管滴注方法建立小鼠急性肺损伤模型及其效果比较. *吉林大学学报(医学版)*, 2012, 38(3): 414-418. doi: 10.13481/j.1671-587x.2012.03.032.
- MIAO Y D, DONG C L, LIU L, *et al.* Establishment of mouse model of acute lung injury with exposed and non-exposed intratracheal instillations and effectiveness comparison. *Journal of Jilin University (Medicine Edition)*, 2012, 38(3): 414-418. doi: 10.13481/j.1671-587x.2012.03.032.
- [25] LABARCA G, HENRIQUEZ-BELTRAN M, MESSINEO L. Multimodal treatment of sleep apnea. *Sleep Med Clin*, 2025, 20(1): 115-126. doi: 10.1016/j.jsmc.2024.10.006.
- [26] KUNDEL V, AHN A, ARZT M, *et al.* Insights, recommendations, and research priorities for central sleep apnea: report from an expert panel. *J Clin Sleep Med*, 2025, 21(2): 405-416. doi: 10.5664/jcs.m.11424.
- [27] ANDRADE R G S, MASA J F, BOREL J C, *et al.* Impact of treating obesity hypoventilation syndrome on body mass index. *Pulmonology*, 2025, 31(1): 2416816. doi: 10.1016/j.pulmoe.2023.09.004.
- [28] BRENNICK J, DELIKATNY J, PACK I, *et al.* Tongue fat infiltration in obese versus lean Zucker rats. *Sleep*, 2014, 37: 1095-1102. doi: 10.5665/sleep.3768.
- [29] JONES A, FRAMNES-DEBOER N, SHIPP A, *et al.* Caloric restriction prevents obesity- and intermittent hypoxia-induced cardiac remodeling in leptin-deficient ob/ob mice. *Front Physiol*, 2022, 13: 963762. doi: 10.3389/fphys.2022.963762.
- [30] LEE C, RHEE S, JOE S, *et al.* A single primary site obstruction may lead to sleep-disordered breathing in multiple sites: an animal model. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2016, 125(4): 277-283. doi: 10.1177/0003489415609355.
- [31] YAN Y R, ZHANG L, LIN Y N, *et al.* Chronic intermittent hypoxia-induced mitochondrial dysfunction mediates endothelial injury via the TXNIP/NLRP3/IL-1 β signaling pathway. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165: 401-410. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.053.
- [32] CAI W, WU S, MING X, *et al.* IL6 derived from macrophages under intermittent hypoxia exacerbates NAFLD by promoting ferroptosis via MARCH3-led ubiquitylation of GPX4. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(41): e2402241. doi: 10.1002/adv.202402241.
- [33] WU X, GONG L, XIE L, *et al.* NLRP3 deficiency protects against intermittent hypoxia-induced neuroinflammation and mitochondrial ROS by promoting the PINK1-Parkin pathway of mitophagy in a murine model of sleep apnea. *Front Immunol*, 2021, 12: 628168. doi: 10.3389/fimmu.2021.628168.
- [34] YANG H, YUAN Y, YANG K, *et al.* ELK4 ameliorates cognitive impairment and neuroinflammation induced by obstructive sleep apnea. *Brain Res Bull*, 2024, 216: 111054. doi: 10.1016/j.brainresbull.2024.111054.
- [35] LUNA R, RUIZ A, ESCRIBANO P. Pulmonary arterial hypertension. *Med Clin (Barc)*, 2022, 158(12): 622-629. doi: 10.1016/j.medcli.2022.01.003.
- [36] DING S, CUI J, YAN L, *et al.* Safflower alleviates pulmonary arterial hypertension by inactivating NLRP3: a combined approach of network pharmacology and experimental verification. *Clin Respir J*, 2024, 18(8): e13826. doi: 10.1111/crj.13826.
- [37] LI J, ZHANG Z, ZHU C, *et al.* Salidroside enhances NO bioavailability and modulates arginine metabolism to alleviate pulmonary arterial hypertension. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 423. doi: 10.1186/s40001-024-02016-x.
- [38] HE X, WU Z, JIANG J, *et al.* Urolithin A protects against hypoxia-induced pulmonary hypertension by inhibiting pulmonary arterial smooth muscle cell pyroptosis via AMPK/NF- κ B/NLRP3 signaling. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15): 8246. doi: 10.3390/ijms25158246.
- [39] YUN X, NIEDERMEYER S, ANDRADE R, *et al.* Aquaporin 1 confers apoptosis resistance in pulmonary arterial smooth muscle cells from the SU5416 hypoxia rat model. *Physiol Rep*, 2024, 12(16): e16156. doi: 10.14814/phy2.16156.

- [40] ZHANG Z, CHEN J, SU S, *et al.* Luteolin ameliorates hypoxic pulmonary vascular remodeling in rat via upregulating KV1.5 of pulmonary artery smooth muscle cells. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155840. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155840.
- [41] LESLIE E, GONZALEZ V, SPECHT J, *et al.* Impact of maternal exercise on mice offspring development, pulmonary hypertension, and vascular remodeling in chronic hypoxia. *Med Sci Sports Exerc*, 2024, 56(10): 1867-1881. doi: 10.1249/MSS.0000000000003479.
- [42] KONG D, LIU J, LU J, *et al.* HMGB2 release promotes pulmonary hypertension and predicts severity and mortality of patients with pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(6): e172-e195. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.319916.
- [43] 袁天翊, 陈迪, 孙姝婵, 等. 低氧诱导小鼠肺动脉高压药物评价模型的建立. *医药导报*, 2021, 40(7): 857-863. doi: 10.3870/j.issn.1004-0781.2021.07.002. YUAN T Y, CHEN D, SUN S C, *et al.* Establishment of a mice model of hypoxia-associated pulmonary hypertensive for drug candidate evaluation. *Herald of Medicine*, 2021, 40(7): 857-863. doi: 10.3870/j.issn.1004-0781.2021.07.002.
- [44] BOULATE D, LOISEL F, COBLENC M, *et al.* Pulsatile pulmonary artery pressure in a large animal model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: similarities and differences with human data. *Pulm Circ*, 2022, 12(1): e12017. doi: 10.1002/pul2.12017.
- [45] GIRARDI C, POLIDORO Z, CASTRO C, *et al.* Mechanisms of heart failure and chronic kidney disease protection by SGLT2 inhibitors in nondiabetic conditions. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, 327(3): C525-C544. doi: 10.1152/ajpcell.00143.2024.
- [46] ALMEIDA C, OORT J, WEHRENS H. Transverse aortic constriction in mice. *J Vis Exp*, 2010, 38: 1729. doi: 10.3791/1729.
- [47] ALKHARFY M, AHMAD A, ALMUAIJEL S, *et al.* The vascular effects of peppermint (*Mentha longifolia*. L) on aorta in a mouse model: an *ex-vivo* and computational study. *J Biomol Struct Dyn*, 2024: 1-16. doi: 10.1080/07391102.2024.2439616.
- [48] UKITA R, TIPOGRAF Y, TUMEN A, *et al.* Left pulmonary artery ligation and chronic pulmonary artery banding model for inducing right ventricular-pulmonary hypertension in sheep. *ASAIO J*, 2021, 67(1): e44-e48. doi: 10.1097/MAT.0000000000001197.
- [49] CHINYERE R, MOUKABARY T, HUTCHINSON D, *et al.* Progression of infarct-mediated arrhythmogenesis in a rodent model of heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(1): H108-H116. doi: 10.1152/ajpheart.00639.2020.
- [50] LÓDI M, PRIKSZ D, FÜLÖP G Á, *et al.* Advantages of prophylactic versus conventionally scheduled heart failure therapy in an experimental model of doxorubicin-induced cardiomyopathy. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 229. doi: 10.1186/s12967-019-1978-0.
- [51] WANG T, WANG X, REN W, *et al.* Cardiomyocyte proliferation: advances and insights in macrophage-targeted therapy for myocardial injury. *Genes Dis*, 2024, 12(3): 101332. doi: 10.1016/j.gendis.2024.101332.
- [52] KANAGAL R, BECK B, CALVO R. Clonal hematopoiesis, inflammation, and hematologic malignancy. *Annu Rev Pathol*, 2024, 19: 479-506. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-051222-122724.
- [53] 吴小凡, 周永明. 获得性再生障碍性贫血动物模型的研究进展. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6): 3488-3490. WU X F, ZHOU Y M. Research progress on animal model of aplastic anemia. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2021, 36(6): 3488-3490.
- [54] 张乐, 宋新龙, 王爱迪, 等. ¹³⁷Cs γ射线联合环磷酰胺与氯霉素介导的获得性再生障碍性贫血小鼠模型的建立. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(2): 527-533. doi: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.02.035. ZHANG L, SONG X L, WANG A D, *et al.* Establishment of ¹³⁷Cs γ ray combined with cyclophosphamide and chloramphenicol-mediated mouse model of acquired aplastic anemia. *Journal of Experimental Hematology*, 2019, 27(2): 527-533. doi: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.02.035.
- [55] KOMIYA T, GOHDA M, SHIOYA H, *et al.* Sphingosine 1-phosphate receptor modulator ONO-4641 regulates trafficking of t lymphocytes and hematopoietic stem cells and alleviates immune-mediated aplastic anemia in a mouse model. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 376(2): 250-260. doi: 10.1124/jpet.120.000277.
- [56] WEN J, XU Q, LI J, *et al.* Sodium butyrate exerts a neuroprotective effect in rats with acute carbon monoxide poisoning by activating autophagy through the mTOR signaling pathway. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 4610. doi: 10.1038/s41598-024-55198-z.
- [57] 韩琴, 高叶, 雷蕊琦, 等. 白细胞介素-6和铁代谢相关蛋白在一氧化碳中毒迟发性脑病中的表达变化. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022, 29(2): 115-122. doi: 10.3969/j.issn.1006-2963.2022.02.008. HAN Q, GAO Y, LEI R Q, *et al.* Expression changes of interleukin-6 and iron metabolism related proteins in delayed encephalopathy induced by carbon monoxide poisoning. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*, 2022, 29(2): 115-122. doi: 10.3969/j.issn.1006-2963.2022.02.008.
- [58] LACHOWICZ I, ALEXANDER J, AASETH J O. Cyanide and cyanogenic compounds-toxicity, molecular targets, and therapeutic agents. *Biomolecules*, 2024, 14(11): 1420. doi: 10.3390/biom14111420.
- [59] 贾娟, 王超忍, 尉志文, 等. 氰化物急性中毒大鼠的血浆代谢组学研究. *中国法医学杂志*, 2023, 38(5): 525-529. doi: 10.13618/j.issn.1001-5728.2023.05.008. JIA J, WANG C R, WEI Z W, *et al.* Plasma metabolomics changes in acute cyanide poisoning rats. *Chinese Journal of Forensic Medicine*, 2023, 38(5): 525-529. doi: 10.13618/j.issn.1001-5728.2023.05.008.
- [60] BEBARTA V S, SHI X, ZHENG S, *et al.* Intramuscular administration of glyoxylate rescues swine from lethal cyanide poisoning and ameliorates the biochemical sequelae of cyanide intoxication. *Toxicol Sci*, 2023, 191(1): 90-105. doi: 10.1093/toxsci/kfac116.
- [61] FOGARTY M J, LOSBANOS L L, CRAIG T A, *et al.* Muscle-specific deletion of the vitamin D receptor in mice is associated with diaphragm muscle weakness. *J Appl Physiol (1985)*, 2021, 131(1): 95-106. doi: 10.1152/jappphysiol.00194.2021.
- [62] OGOSHI T, YATERA K, MUKAE H, *et al.* Role of nitric oxide synthases in respiratory health and disease: insights from triple nitric oxide synthases knockout mice. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9317. doi: 10.3390/ijms25179317.
- [63] MOYES A J, CHU S M, AUBDOOL A A, *et al.* C-type natriuretic peptide co-ordinates cardiac structure and function. *Eur Heart J*, 2020, 41(9): 1006-1020. doi: 10.1093/eurheartj/ehz093.
- [64] BOU R, DIA B, GHADIEH E, *et al.* CYP450 mediates reactive oxygen species production in a mouse model of β-thalassemia through an increase in 20-HETE activity. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1106. doi: 10.3390/ijms22031106.

(2024-11-06收稿, 2025-02-18修回)

编辑 余琳



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2025 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of Journal of Sichuan University (Medical Sciences)