

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 HG, Zhuo MJ, Nie HX, 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.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.01.018

出血性休克动物选择与并发其它疾病模型的研究进展

刘洪刚¹,卓美娟²,聂洪鑫³,孟 辉^{1*}

(1.遵义医科大学第五附属(珠海)医院胸心外科,广东 珠海 519100;2.遵义医科大学第五附属(珠海)医院口腔颌面外科,广东 珠海 519100;3.大连医科大学附属第二医院急诊科,辽宁 大连 116000)

【摘要】 出血性休克是临床常见的死亡原因之一,多见于创伤引起的四肢骨折及重要脏器破裂、动脉瘤破裂等原因所致大量出血。现如今,有关出血性休克(hemorrhagic shock,HS)的原因、诱因和机制及动物模型的构建已基本明确,但有关HS合并或并发其它疾病的动物模型还有待于进一步研究。因而,本文就出血性休克模型不同动物的选择与应用与其合并或并发其它疾病动物模型的研究现状进行综述,旨在为临床医生在HS相关的模型选择和应用方面提供参考。

【关键词】 出血性休克;动物模型;疾病

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2023)01-0138-06

Progress in selection of animals for hemorrhagic shock and models of other concurrent diseases

LIU Honggang¹, ZHUO Meijuan², NIE Hongxin³, MENG Hui^{1*}

(1. Department of CardioThoracic Surgery, the Fifth Affiliated (Zhuhai) Hospital of Zunyi Medical University, Zhuhai 519100, China. 2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the Fifth Affiliated (Zhuhai) Hospital of Zunyi Medical University, Zhuhai 519100. 3. Department of Emergency Medicine, the Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000)

【Abstract】 Hemorrhagic shock (HS) is one of the common causes of death, which is mostly due to trauma-induced fracture of limbs and rupture of vital organs, aneurysm rupture, and other causes of massive bleeding. The causes, triggers, and mechanisms of HS and establishment of animal models have been largely clarified, but animal models of HS combined with or complicated by other diseases need to be investigated further. Thus, we reviewed the current research status of the selection and application of various animals for HS models and their combination or complication with other disease models to provide researchers with a reference for the selection and application of HS-related models.

【Keywords】 hemorrhagic shock; animal models; diseases

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

休克是由于各种原因引起的机体有效循环血量减少、组织灌注不足而导致的细胞缺氧和功能受

损的临床综合征,主要包括出血性休克(hemorrhagic shock,HS)、感染性休克、心源性休克、神经源性休

【基金项目】 贵州省科技厅基础科研项目(黔科合作基础-ZK[2021]一般352);遵义医科大学博士启动基金(BS2021-02)。

【作者简介】 刘洪刚(1994—),男,在读硕士研究生,研究方向:cDCD肺移植。E-mail:1171402641@qq.com

【通信作者】 孟辉(1968—),男,博士,硕士生导师,研究方向:肺移植。E-mail:mhgl2008@163.com

克和过敏性休克^[1]。出血性休克是临床常见的死亡原因,当机体内失血量超过全身总血量的 20% 时,即可出现一系列由于血容量灌注不足所致的临床表现。据报道,全世界每年约有 190 万人死于 HS,其中约 150 万人死于严重的机体创伤^[2]。如今,有关 HS 的发病原因、诱因和机制及动物模型的构建已基本明确,但有关 HS 合并或并发其它疾病如 HS 濒死期循环死亡(donation after circulation, DCD)、HS 心脏骤停的动物模型还有待于进一步研究。本文就出血性休克模型不同动物的选择与应用与其合并或并发其它疾病动物模型的研究现状综述如下。

1 出血性休克造模方法

出血性休克造模方法大致有定容性、定压性、非控制性 3 种类型^[3]。定容性出血性休克模型是在麻醉状态、规定时间内控制实验动物血容量进行建模,通过该模型可进一步研究动物的血流动力学,其不足之处在于不能控制低血压程度;定压性出血性休克模型是在麻醉状态下进行放血、将血压控制在预定的范围内维持一段时间,通过监测血压来准确地控制低血压的程度和持续时间;非控制性出血性休克模型是由标准化血管损伤(肝脾挤压/撕裂、动脉损伤)引起的出血,这种出血性休克模型更贴近创伤后临床患者的表现。与定容性模型相比,基于实验标准化和可重复性的特点,定压性方法是更可靠。Sondeen 等^[4]研究表明,非控制性出血性休克模型在一定程度上可以弥补控制性出血性休克在血容量丧失和血压变化方面上的不足。

2 不同动物出血性休克模型的选择及应用与其合并或并发其他疾病

2.1 小鼠出血性休克模型的选择及应用与其合并肠道损伤

接近交系实验小鼠分为 BALB/c 小鼠、C57BL 小鼠、C3H 小鼠和 615 小鼠。因小鼠与人类基因具有高度相似性、较高性价比,小鼠是出血性休克模型的首选实验动物。Takao 等^[5]研究发现小鼠的炎症基因表达模式与人类炎症基因表达模式非常相似,说明小鼠用作制备人类疾病的动物模型是有实验优越性。Oyama 等^[6]通过实验将小鼠分别暴露于标准室内光和强光后,然后对小鼠进行麻醉、气管插管和机械通气,经颈动脉插管进行血压监测和抽血,使平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)在

15 min 内降至 30~35 mmHg,达到出血性休克的血压标准;通过进一步分析支气管肺泡灌洗液的白蛋白和炎症因子指标,结果显示肺泡灌洗液的白蛋白、IL-6 和 IL-8 在强光实验中的表达水平显著降低,由此得出强光可能在小鼠出血性休克期降低对肺组织的进一步损伤。Gröger 等^[7]选择 C57BL 小鼠构建定压性出血性休克模型(MAP 35 mmHg, 60 min),研究 3-巯基丙酮酸硫转移酶(3-MST)的基因突变对创伤性出血性休克小鼠在休克恢复期肺和肾损伤的影响,结果显示 3-MST 缺乏对创伤出血性休克小鼠的血流动力学和新陈代谢方面无影响。Dyer 等^[8]通过小鼠肝撕裂伤的方法建立了一种可靠、规范的非控制性出血性休克模型,通过向肝撕裂实验小鼠静脉注射合成血小板,发现此方法可以改善出血性休克小鼠的血流动力学,并且损伤后出现低血压的时间明显延长。严重多发性肠道损伤常伴有出血性休克,通过 HS 合并肠道损伤动物模型的建立,探索控制动物模型肠道损伤的途径。Kao 等^[9]通过建立 HS 合并肠道损伤小鼠模型,研究了 C-肽可通过减少 TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 和巨噬细胞趋化蛋白-1 来降低小鼠的炎症反应,并进一步提高了存活率。因此,使用小鼠来建立 HS 合并肠道损伤的优势在于有身体较小易操作、小鼠成本较低以及小鼠易于护理等诸多优势。当然,小鼠也存在血容量较少、插管困难等劣势,因而小鼠并不适用于血流动力学方面模型的研究。

2.2 大鼠出血性休克模型的选择及应用与其合并肺损伤

实验大鼠常用的品系有 SD、Wistar、SHR 和 F344 大鼠等 4 种。SD 大鼠是最常用品系,用于模拟 HS、肺损伤、多发性创伤、脑震荡、长骨骨折和钝性胸部创伤,其次是 Wistar 以及其他品系大鼠^[10]。Yadav 等^[11]通过抽取约 50% 的 SD 大鼠循环血液来诱导出血性休克建立了定容性出血性休克大鼠模型,证实了联苯二氟铜(EF24)在出血性休克期间可以减轻由于创伤出血引起的炎症反应。Chu 等^[12]等利用 SD 大鼠定压性出血性休克模型(MAP 40 mmHg, 60 min),研究发现早期静脉注射氨甲环酸可改善中性粒细胞在创伤出血性休克期间引起的肠道屏障损伤。Lee 等^[13]采用大鼠 80% 截尾法建立非控制性出血性休克模型,研究得出在治疗出血性休克复苏期间使用脂质体加压素的大鼠比使用加压素的大鼠有更好的结果。由于大鼠的血容量比

小鼠多,因而大鼠出血性休克模型的建立比小鼠相对更容易。此外,同小鼠一样,大鼠对出血性休克的部分免疫反应可能与人类相似,大鼠最实用的出血性模型也是固定压力出血。不过,大鼠的顺从性较差、血管壁脆、手术操作难度较高从而影响建模的成功率。目前关于建立 HS 合并大鼠肺损伤模型的方法主要是通过模拟肺部的撞击伤、坠落伤、挤压伤等。Ming 等^[14]在研究 HS 合并大鼠肺损伤(撞击伤致肺损伤模型)时发现,通过输注右美托咪定可以减轻肺水肿和炎症反应,证实右美托咪定对急性肺损伤有保护作用。Teng 等^[15]通过建立大鼠 HS 合并肺损伤模型,研究了静脉注射氨甲环酸后对支气管肺泡灌洗液和血清中炎症因子(IL-6、TNF- α)的影响,证明了静脉注射氨甲环酸可以减轻大鼠机体内肺部炎症反应。

2.3 兔出血性休克模型的选择及应用与其合并脾损伤

新西兰大白兔、日本大耳白兔和中国白兔是实验兔主要的 3 种类型。兔是第一个应用于免疫学研究模型的动物,其优势在于它的体型介于啮齿类动物和更大、更昂贵的动物模型之间^[16]。同时,因兔的体型可以随时采集血液、更容易获取许多细胞和组织。此外,兔的寿命比啮齿类动物长,而且兔的免疫系统基因与啮齿类动物相比更接近于人类免疫系统的基因^[17]。Luo 等^[18]选用新西兰大白兔建立定压性出血性休克模型(MAP 45~50 mmHg, 3 min),研究激光多普勒成像在出血性休克期间对兔耳微循环的应用,揭示了激光多普勒成像是一种无创性、非接触性的微循环评价方法,可以为 HS 的诊断和治疗提供有益的帮助。Komori 等^[19]通过控制日本白兔的出血量,按照 20 mL/min(循环血量的 10%~13%),每隔 3 min 放血 4 次,总出血量为 80 mL,成功制备了定容性出血性休克模型,研究羟乙基淀粉在出血性休克期间对实验兔微循环、中心静脉血氧饱和度和中心静脉-动脉二氧化碳的影响,并阐明了羟乙基淀粉对比晶体液在 HS 期间对机体复苏的优缺点。Hagisawa 等^[20]通过制备新西兰大白兔严重出血性休克模型(MAP (20 \pm 2) mmHg, 10 min),研究发现通过骨骼内输注血红蛋白要比输注胶体、晶体液、全血或红细胞悬液输注在治疗严重出血性休克复苏时效果显著。脾破裂是临床上较常见的外科急症,占腹腔脏器损伤中的 45%左右,由于脾组织脆弱,血运丰富,稍受外力就

可破裂。一旦破裂将出现大出血的症状,导致患者发生出血性休克。Zhang 等^[21]通过新西兰大白兔脾损伤方法建立非控制性出血性休克模型,研究发现使用新型液体组合(高渗盐水溶液和乳酸林格液+羟乙基淀粉,比例为 2:1)的方式进行液体复苏会减少非控制性模型的失血量,同时在低血压时能够更好地稳定血流动力学。现如今,兔作为常用动物模型已经越来越多地被应用到人类疾病模型构建,同时兔具有与人类相似的心脏电生理学,可以更好地作为出血性休克模型。与其它大型动物模型相比,兔作为出血性休克模型具有操作方便、成本相对较低、妊娠期较短、后代数量多、大小相对合适等优点^[22]。

2.4 犬出血性休克模型的选择及应用与其合并多发损伤

比格犬、四系杂交犬、纽芬兰犬、墨西哥无毛犬是实验犬的 4 种分型。犬在休克血流动力学的反应方面与人类不经相同,进行犬的出血性休克模型前要提前将犬的脾切除,目的是为了消除自体回血的代偿性应激作用,但这可能会改变机体对损伤和休克的免疫反应。近年来,很多学者都在使用 Wiggers 创立的定压性出血性休克模型^[23],并不断地进行改良。Pavlisko 等^[24]通过建立比格犬定压性出血性休克模型(MAP 55 mmHg, 5 min),研究超声引导下进行实验犬股动脉插管术,成功率达 80%,证明超声引导下行股动脉插管在急性比格犬出血性休克模型中的可行性。Ke 等^[25]也建立比格犬定压性出血性休克模型(MAP 40 mmHg, 20 min),验证通过硅管重新连接比格犬被横断的小肠是一种可行的控制损伤方法。Davis 等^[26]同样采用犬定压性出血性休克模型(MAP 40 mmHg, 60 min)研究白藜芦醇对肾的影响,结果发现白藜芦醇可能会影响出血性休克期间血凝块强度和凝血酶生成。现如今,交通、自然灾害、建筑工地等因素引起的 HS 多发伤发生率越来越多,如何快速现场一线救护、研究无电化救治装置?为解决这个问题就需要建立 HS 多发伤动物模型来初步验证。单一因素指标制作的动物模型不可能全面准确的反应自然灾害、恐怖袭击和非常规战争发生出血性休克的具体情况。孟辉等^[27]在国内首次用比格犬构建微创血气胸、失血性休克模型与多根多段肋骨骨折、创伤性血胸、张力性气胸、失血性休克两种模型,结果显示本法制作的大动物胸部多发伤失血性休克模型成功率高、可重

复性强。由于该模型与临床十分贴近,因此更加符合临床创伤患者的进一步研究。犬作为出血性休克合并多发伤模型的优势在于遗传性能稳定、品种固定且优良、一般无遗传性神经疾患、对环境的适应力和抗病力较强,现已广泛应用于人类疾病模型。

2.5 猪出血性休克模型的选择及应用与其合并脑损伤

实验猪有哥根廷小型猪、明尼苏达-霍麦尔小型猪、皮特曼-摩尔小型猪、西藏小型猪、广西巴马小型猪、约克夏猪共 6 种。猪既是作为理想的出血性动物休克模型又是器官移植和人类疾病研究领域重要的动物模型。长期以来,猪一直用于外科手术模型,其原因在于它们体型适中、有与人类相似的心血管解剖学和生理学^[28]。Morris 等^[29]建立约克夏猪定压出血性休克模型(MAP (35±5) mmHg, 1 h),研究休克期肺中性粒细胞浸润可作为急性肺损伤的早期标志物,通过猪出血性休克模型的可重复性研究发现,其与人类 HS 的生理变化一致。Wu 等^[30]构建北京长白猪的定压出血性休克模型(MAP (40±3) mmHg, 60 min),研究参附注射液与生理盐水分别在 HS 后对大脑皮层组织 IL-6、TNF-α 等炎症因子的影响,证明参附注射液能改善出血性休克后脑微循环、减少脑损伤,还可以改善心脏骤停复苏后的肠系膜微血管血流变化。同年,Liang 等^[31]使用相同猪定压出血性休克模型(MAP 40 mmHg, 60 min)研究发现,参附注射液对出血性休克猪的肠道上皮细胞具有明显的保护作用。Yanala 等^[32]通过建立猪脾切除和肝损伤的方法建立非控制出血性休克模型进行研究发现,使用缓慢的输液速度进行液体复苏时可以减少出血性休克后的失血量。创伤性脑损伤是急症中心常见的损伤相关性疾病,外伤严重时由于无法及时、有效地止血处置常合并出血性休克。其原发性损伤不可逆转,继发性损伤导致的神经细胞死亡是创伤性脑损伤的病理生理机制和潜在的治疗靶点,如何减少神经元死亡是治其继发性损伤的关键策略之一。目前研究表明复苏时的精准液体治疗,保证脑组织灌注,维持脑氧供需平衡,可显著减少继发性脑损伤。但是,选用何种动物是建立 HS 合并创伤性脑损伤动物模型的研究重点。Dekker 等^[33]使用猪制备冲击伤模型探寻 HS 合并创伤性脑损伤时丙戊酸(一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂)对继发性脑损伤的影响。Mayer 等^[34]同样选用猪建立 HS 合并创伤性脑损伤模型,

该研究发现通过静脉输注 17α-乙炔雌二醇-3-硫酸酯(一种雌性激素)比选用 0.45% 氯化钠溶液在心血管恢复和保护神经方面效果更显著。猪作为出血性休克合并脑损伤模型的优势不仅在于心血管和血流动力学方面与人类有较高的相似度,而且在皮肤伤口愈合方面和新陈代谢方面亦与人类十分相似,在免疫方面的应用更越来越广泛^[35-36]。

2.6 灵长类动物出血性休克模型的选择及应用与其合并肾损伤

灵长类动物作为实验动物模型常用的品种主要有恒河猴、熊猴、短尾猴、食蟹猴、平顶猴。在遗传学方面,灵长类动物是最接近人类的动物;在压力和低血容量性休克方面具有与人类相似的生理反应,并在药物代谢方面与人类高度一致,所以灵长类动物作为人类理想的动物模型具有先天优势^[37]。Sheppard 等^[38]通过建立恒河猴定压性出血性休克模型(MAP 20~24 mmHg, 30 min),研究恒河猴在出血性休克期间生理、代谢、免疫和凝血的反应,以及合并肌肉骨骼损伤和软组织损伤时的反应。证明恒河猴是一种更容易实现人类创伤的动物模型,以便用于未来临床治疗测试和评估。Crossland 等^[39]通过建立灵长类动物左半肝切除术的方法建立非控制性出血性休克模型,并证明了评估休克状态下严重程度的首要指标是组织氧饱和度(StO₂)、潮气末二氧化碳(ETCO₂)和循环乳酸。急性肾损伤同样是出血性休克患者的最主要并发症之一,患者在急性肾损伤后可出现不可逆性肾功能下降以及慢性肾脏疾病,是导致出血性休克患者死亡的重要原因之一。Halbgebauer 等^[40]通过建立雄性食蟹猴定压性出血性休克模型(MAP 30 mmHg, 60 min),研究 Thirty-Eight-Negative Kinase 1 (TNK1)在出血性休克期间的表达对肾损伤的影响,说明体内补体 C₃通过中和 TNK1 来抑制机体内炎性介质的释放和炎症反应。虽然灵长类动物是在遗传学、生理学和行为方面是与人类最接近的动物模型,但其主要缺点是创建急性和慢性损伤模型时成本和伦理问题的复杂性是主要限制因素^[41],因此,灵长类动物模型在临床应用方面相对较少。

3 展望

综上所述,尽管出血性休克动物模型应用十分广泛,但在选择适当的出血性休克动物模型时还应考虑实验动物的可用性、成本、伦理、与人体解剖学

和生理学的相似性等问题。为了研究与血性休克相关的病理生理学和治疗措施,通常优先出选择可控性和可重复性比较好的定压性和定容性的出血性休克模型。然而,对于非控制性出血性休克模型,特别是与其它创伤疾病相结合时,选择此模型则更具有临床意义,不过有关此类模型还有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] Gtandl T, Annecke T, Cascorbi I, et al. The nomenclature, definition and distinction of types of shock [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2018, 115(45): 757-768.
- [2] Cannon JW. Hemorrhagic shock [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4): 370-379.
- [3] Fülöp A, Turóczy Z, Garbaisz D, et al. Experimental models of hemorrhagic shock; a review [J]. *Eur Surg Res*, 2013, 50(2): 57-70.
- [4] Sondeen JL, Dubick MA, Holcomb JB, et al. Uncontrolled hemorrhage differs from volume- or pressure-matched controlled hemorrhage in swine [J]. *Shock*, 2007, 28(4): 426-433.
- [5] Takao K, Miyakawa T. Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(4): 1167-1172.
- [6] Oyama Y, Shuff S, Maddry JK, et al. Intense Light pretreatment improves hemodynamics, barrier function and inflammation in a murine model of hemorrhagic shock lung [J]. *Mil Med*, 2020, 185(9-10): e1542-e1550.
- [7] Gröger M, Wepler M, Wachter U, et al. The effects of genetic 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase deficiency in murine traumatic-hemorrhagic shock [J]. *Shock*, 2019, 51(4): 472-478.
- [8] Dyer MR, Hickman D, Luc N, et al. Intravenous administration of synthetic platelets (SynthoPlate) in a mouse liver injury model of uncontrolled hemorrhage improves hemostasis [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 84(6): 917-923.
- [9] Kao RLC, Xu X, Xenocostas A, et al. C-peptide attenuates acute lung inflammation in a murine model of hemorrhagic shock and resuscitation by reducing gut injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, 83(2): 256-262.
- [10] Morgan CE, Prakash VS, Vercammen JM, et al. Development and validation of 4 different rat models of uncontrolled hemorrhage [J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(4): 316-324.
- [11] Yadav VR, Sahoo K, Roberts PR, et al. Pharmacologic suppression of inflammation by a diphenyldifluoroketone, EF24, in a rat model of fixed-volume hemorrhage improves survival [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 347(2): 346-356.
- [12] Chu C, Yang C, Wang X, et al. Early intravenous administration of tranexamic acid ameliorates intestinal barrier injury induced by neutrophil extracellular traps in a rat model of trauma/hemorrhagic shock [J]. *Surgery*, 2020, 167(2): 340-351.
- [13] Lee MT, Wang HM, Ho JA, et al. Resuscitation using liposomal vasopressin in an animal model of uncontrolled hemorrhagic shock [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0130655.
- [14] Ming T, Yuan M, Kong Q, et al. Dexmedetomidine alleviates blunt chest trauma and hemorrhagic shock resuscitation induced acute lung injury through inhibiting the NLRP3 inflammasome [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(3): 2507-2515.
- [15] Teng Y, Feng C, Liu Y, et al. Anti-inflammatory effect of tranexamic acid against trauma-hemorrhagic shock-induced acute lung injury in rats [J]. *Exp Anim*, 2018, 67(3): 313-320.
- [16] Pinheiro A, Neves F, Lemos DE, et al. An overview of the lagomorph immune system and its genetic diversity [J]. *Immunogenetics*, 2016, 68(2): 83-107.
- [17] Esteves PJ, Abrantes J, Baldauf HM, et al. The wide utility of rabbits as models of human diseases [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(5): 1-10.
- [18] Luo Z, Wang P, Zhang A, et al. Evaluation of the microcirculation in a rabbit hemorrhagic shock model using laser Doppler imaging [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0116076.
- [19] Komori M, Samejima Y, Okamura K, et al. Effects of crystalloids and colloids on microcirculation, central venous oxygen saturation, and central venous-to-arterial carbon dioxide gap in a rabbit model of hemorrhagic shock [J]. *J Anesth*, 2019, 33(1): 108-117.
- [20] Hagiwara K, Kinoshita M, Saitoh D, et al. Intraosseous transfusion of hemoglobin vesicles in the treatment of hemorrhagic shock with collapsed vessels in a rabbit model [J]. *Transfusion*, 2020, 60(7): 1400-1409.
- [21] Zhang YM, Gao B, Wang JJ, et al. Effect of hypotensive resuscitation with a novel combination of fluids in a rabbit model of uncontrolled hemorrhagic shock [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66916.
- [22] Giraldo A, Talavera LJ, Brooks G, et al. Transthoracic echocardiographic examination in the rabbit model [J]. *J Vis Exp*, 2019, 1(148): e59457.
- [23] Mochhala S, Wu J, Lu J. Hemorrhagic shock; an overview of animal models [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14(12): 4631-4639.
- [24] Pavlisko ND, Soares JHN, Henao-Guerrero NP, et al. Ultrasound-guided catheterization of the femoral artery in a canine model of acute hemorrhagic shock [J]. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2018, 28(6): 579-584.
- [25] Ke J, Wu W, Lin N, et al. A novel method for multiple bowel injuries: a pilot canine experiment [J]. *World J Emerg Surg*, 2017, 12(1): 44.
- [26] Davis J, Raisia AL, Sharp CR, et al. Improved cardiovascular tolerance to hemorrhage after oral resveratrol pretreatment in dogs [J]. *Vet Sci*, 2021, 8(7): 129.
- [27] 孟辉, 郑军, 李庆新, 等. 比格犬胸部多发伤出血性休克模型建立 [J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(12): 51-55.
- [28] Goes AMO, Chaves RHF, Furlaneto IP, et al. Comparative

- angiogramographic study of swine vascular anatomy: contributions to research and training models in vascular and endovascular surgery [J]. *J Vasc Bras*, 2021, 20: e20200086.
- [29] Morris MC, Kim Y, Blakeman TC, et al. Early identification of acute lung injury in a porcine model of hemorrhagic shock [J]. *J Surg Res*, 2020, 247: 453–60.
- [30] Wu J, Li Z, Yuan W, et al. Shenfu injection improves cerebral microcirculation and reduces brain injury in a porcine model of hemorrhagic shock [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2021, 78(2): 175–185.
- [31] Liang Y, Li C, Yuan W, et al. Protective effect of Shenfu on gut epithelium in a porcine model of hemorrhagic shock [J]. *J Investig Med*, 2021, 69(7): 1360–1366.
- [32] Yanala UR, Johanning JM, Pipinos II, et al. Fluid administration rate for uncontrolled intraabdominal hemorrhage in swine [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207708.
- [33] Dekker SE, Biesterveld BE, Bambakidis T, et al. Modulation of brain transcriptome by combined histone deacetylase inhibition and plasma treatment following traumatic brain injury and hemorrhagic shock [J]. *Shock*, 2021, 55(1): 110–120.
- [34] Mayer AR, Dodd AB, Rannou-Latella JG, et al. 17 α -Ethinyl estradiol-3-sulfate increases survival and hemodynamic functioning in a large animal model of combined traumatic brain injury and hemorrhagic shock: a randomized control trial [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 428.
- [35] Grada A, Mervis J, Falanga V. Research techniques made simple: animal models of wound healing [J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(10): 2095–2105.
- [36] Pabst R. The pig as a model for immunology research [J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 380(2): 287–304.
- [37] Chen Y, Niu Y, Ji W. Genome editing in nonhuman primates: approach to generating human disease models [J]. *J Intern Med*, 2016, 280(3): 246–251.
- [38] Sheppard FR, Macko AR, Glaser JJ, et al. Nonhuman primate (*Rhesus macaque*) models of severe pressure-targeted hemorrhagic and polytraumatic hemorrhagic shock [J]. *Shock*, 2018, 49(2): 174–186.
- [39] Crossland RF, Mitchell A, Macko AR, et al. Rapid assessment of shock in a nonhuman primate model of uncontrolled hemorrhage: Association of traditional and nontraditional vital signs to mortality risk [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 80(4): 610–616.
- [40] Halbgebauer R, Karasu E, Braun CK, et al. Thirty-eight-negative kinase 1 is a mediator of acute kidney injury in experimental and clinical traumatic hemorrhagic shock [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2081.
- [41] Harding JD. Nonhuman primates and translational research: progress, opportunities, and challenges [J]. *ILAR J*, 2017, 58(2): 141–150.

〔收稿日期〕2022-05-06