综述 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003619

呼吸机相关性肺炎动物模型研究进展

张巧梅，王　畅，邓扬嘉
（重庆市中医院重症医学科，重庆　400011）

【摘　要】呼吸机相关性肺炎是重症监护病房危重患者死亡的主要原因之一，有关其病理生理机制以及干预治疗的研究已成为近年来急危重症医学科研究人员的热点话题。受临床研究各种因素的影响，近几十年来国内外已经建立了多种呼吸机相关性肺炎动物模型以了解其机制和病程特点，但都不能完整重现疾病的主要致病机制。因此本文就近年来常用的呼吸机相关性肺炎模型进展做简要的概述总结。

【关键词】呼吸机相关性肺炎；实验动物；病原菌；机械通气
【中图分类号】R692.2　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-06-14

Research advances in animal models of ventilator-associated pneumonia

Zhang Qiaomei, Wang Chang, Deng Yangjia
(*Department of Critical Care Medicine, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital*)

【**Abstract**】Ventilator-associated pneumonia is one of the major causes of death in critically ill patients in the intensive care unit, and its pathophysiological mechanisms and interventions have become a research hotspot for researchers in the field of emergency and critical care medicine in recent years. Due to the influence of various factors in clinical research, several animal models have been developed for ventilator-associated pneumonia in recent decades in China and globally to understand the mechanisms and course of the disease, but none of them can fully display the main pathogenic mechanisms of the disease. Therefore, this article reviews the advances in the models of ventilator-associated pneumonia commonly used in recent years.

【**Key words**】ventilator-associated pneumonia; experimental animals; pathogenic bacteria; mechanical ventilation

呼吸机相关性肺炎（ventilator-associated pneumonia，VAP）是机械通气的常见并发症[1]。VAP被定义为气管插管或气管切开患者接受机械通气或撤机、拔管48 h后发生的肺炎[2]。我国研究显示，机械通气患者中VAP的发病率为9.7%~48.4%，病死率为21.2%~43.2%[3-5]。国外研究数据显示，在重症监护病房（intensive care unit，ICU）中，VAP患者的死亡风险高出2～10倍，可能高达70%[6-7]。VAP的发生会导致通气时间延长，住院时间延长，增加医疗费用，导致脱机困难甚至威胁患者生命安全[8-9]。VAP的诊断基于胸部影像学显示新出现或进展性的浸润影、实变影或玻璃影，加上下列3种临床症候中的2种或以上：①发热，体温>38 ℃；②脓性气道分泌物；③外周血白细胞计数>10×10^9/L或<4×10^9/L[10]。本文就近年来常用的呼吸机相关性肺炎模型进展做简要的概述总结。

作者介绍：张巧梅，Email：3575478975@qq.com，研究方向：呼吸机相关性肺炎、脓毒症等急危重症治疗研究。
通信作者：邓扬嘉，Email：455851529@qq.com。
基金项目：重庆市自然科学基金面上资助项目（编号：cstc2020jcyj-msxmX0342）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241114.1824.018（2024-11-18）

1　呼吸机相关性肺炎的病理生理学

传统观念认为口咽部分泌物的吸入使病原体到达下呼吸道是VAP的主要发病机制：气管插管使原来相对无菌的下呼吸道直接暴露于外界，口咽部定植菌大量繁殖并在各种因素（气囊放气或压力不足等）作用下通过气囊与气管壁之间的缝隙进入下呼吸道[11]。同时气管插管干扰了患者的有效咳嗽，影响纤毛的清除功能，气道保护能力降低；各种原因（吸痰等）导致气管插管内外表面的生物被膜脱落，引起小气道阻塞等导致VAP的发生[12]。昏迷或深度镇静、呼吸心脏骤停、或通过呼吸机回路感染等是其他可能的机制[13]。目前逐渐有新的研究提出气道微生物群失调也许是VAP发生的原因之一，Woo S等[14]发现肺炎组和非肺炎组的主要呼吸道微生物群组成不同，在机械通气的环境下肺部细菌多样性降

低[15]。同时机械通气在肺部引发炎症反应与细胞因子水平升高有关，包括白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）以及肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）[16-17]。VAP的分子发病机制目前仍尚未明确。

2 动物模型的建立

动物模型提供了一个独特的机会来研究一些不完全了解的涉及VAP的机制，如炎症的作用以及对抗菌药物治疗的反应等。机械通气动物接种高浓度病原体诱导的VAP实验模型有助于研究VAP中炎症的局部和全身反应，并再现了与临床研究相当的急性肺损伤、疼痛反应、心血管事件和免疫调节等生物学机制[13]。同时VAP动物模型具有可精确控制重要变量的优点，如感染控制的精确时间、感染病原菌的控制、通气方法等。

2.1 实验动物选择

2.1.1 VAP大型动物模型 大多数动物研究是在哺乳动物中进行的，超过一半的感染模型如脓毒症等研究是在啮齿动物中进行的。啮齿类动物模型因其体积小、繁殖率高、价格低廉、易于操作而被广泛应用。然而啮齿类动物与人类具有较多差异：如呼吸道解剖（没有细支气管，气管下方没有黏膜下腺体等），呼吸道生理（咳嗽反射弱），模式识别受体（toll样受体的表达和配体特异性），抗菌分泌物（溶菌酶的分泌模式）等[18]。与啮齿类动物相比，大型动物物种是相对异质性的遗传模型，以更相似的方式代表人类机体[19]。因此，一些大型动物模型被用于VAP以及其他感染性疾病等相关性研究，如狗、猫、猪、羊、兔和各种灵长类动物[20]。但由于公众对宠物物种的担忧，狗和猫的模型大多被猪和羊所取代。而因为绵羊的顺从性，绵羊常被用于肺病理生理学慢性模型研究。人类和猪在解剖学和肾脏、心血管和胃肠道生理学方面的等价性使猪成为值得实验的模型。非人类灵长类动物如狒狒、食蟹猴等，由于伦理要求、巨大的成本和人畜共患疾病传播可能等因素，常被限制研究。

20世纪80年代，有研究发表了第1个使用狒狒建立的机械通气动物院内获得性肺炎动物模型[21]。此后不久，Marquette CH等[22]使机械通气4 d的仔猪持续发展为自发性肺炎。研究通常使用体质量不超过30 kg的仔猪，使炎症暴发期间的血流动力学更容易控制。在猪接种支气管和感染病原体之前，必须使用头孢曲松或氨苄西林等抗生素，以防止内源性菌群引起的感染。虽然这些模型使人们能够了解肺炎的一些机制，包括但不限于肺炎的发病机制、细胞/趋化因子/细胞因子反应以及动物对各种治疗的反应，但这些大动物模型都有缺点。例如，当猪插管数天，它们会发生VAP，但诱发病原体通常是多杀巴斯德氏菌或猪链球菌，而不是临床相关的病原体，如铜绿假单胞菌。此外，在基础肺损伤和细菌接种方法方面也存在很大差异。并且这些模型不能重现口咽病原体的吸入这一主要致病机制。为解决这一局限性，Bassi GL等[23]提出了一种新的VAP猪模型。该模型用带Hi-Lo套囊的气管导管进行气管插管，通气72 h，气管插管后即刻即4 h后给予铜绿假单胞菌注入，并于72 h后进行组织学和微生物学研究以确认VAP。然而该模型也存在呼吸机设置（潮气量设置、无呼气末正压）及无法证明肺炎不是通过直接接种接种的细菌引起等弱点。

2009年，张剑荣等[24]报道了使用家兔建立呼吸机相关性肺炎模型，该模型在家兔经口气管插管机械通气24 h后从气管内注入铜绿假单胞菌菌液，通过监测兔子生命体征及对比接种细菌9 h、24 h后家兔肺泡灌洗液培养、肺组织病理改变识别VAP的发生。有研究用铜绿假单胞菌建立的VAP兔子模型概括了急性呼吸窘迫综合征的标志性特征，包括急性肺损伤和炎症、细菌从肺部传播到其他重要器官、血氧分压进行性降低等[25]。最近，Petraitis V等[26]在呼吸机相关的细菌性肺炎的背景下，开发了由碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌产生的VAP兔子模型。研究选取持续中性粒细胞减少兔子，反映了免疫功能低下患者的发病机制和临床过程。同时该研究采用了一种新的气管插管方法，这种插管途径减去了积极的麻醉，使动物能够在插管的同时行走，减少了镇痛镇静抑制呕吐反射的需要。

总的来说，虽然大型动物模型具有与人类相似的解剖学生理特点的优点且炎症爆发时血流动力学更易控制，但这些模型的诱发病原体与临床具有差异性，且在基础肺损伤与细菌接种方法上也有较大差异，最重要的是这些模型不能重现口咽病原体吸入这一主要致病机制。目前使用较多的为猪、兔模型。与其他模型相比，兔模型具有明显的优势。兔子的大小发挥了关键作用，它提供了足够大的约15 g的肺，远大于1 g的小鼠肺。小鼠的肺体积较小，易造成因进行性肺炎而迅速死亡的问题，比如气管内接种产生的小脓肿将在大约48 h内迅速在小1 g体积的肺内演变为快速致命的肺炎。同时兔子的生理敏感性与人类相当，兔肺的解剖结构也类似于人类。

2.1.2 VAP小型动物模型 目前VAP小鼠模型多用来进行炎症反应、脏器损伤及药物治疗疗效机制靶点等研究，如Nielsen TB等[27]通过建立小鼠口咽吸入性肺炎模型模拟VAP发病机制，方平等[28]在新生VAP小鼠上研究炎症因子变化与肺炎的相关性，也有研究在VAP小鼠中发现阻断HMGB1/RAGE通路可减轻机械通气导致的二次肺损伤[29-30]。虽然小鼠在测定细菌负荷、死亡率、免疫应答方面相对简单，但由于其肺小气管树与人类的明显不同以及肺内不同的细菌沉积等仍是其缺陷[19]。此外，还有经过遗传操作的小鼠模型如基因敲除等，可能有助于进一步了解肺炎的分子机制。也有研究者采用大鼠进行研究，主要包括VAP引起炎症性肺损伤机制、机械通气诱导的损伤机制及不同治疗方法产生的作用机制几大方面，如参考麻醉机致肺炎大鼠模型的方法[31]建立

VAP模型后研究Racl/MAPK/ERK通路、HMGB1/TLR4信号通路对VAP肺损伤的影响[32-33]、王瑞明[34]在大鼠模型上观察急腹症Ⅲ号对VAP小肠形态的影响及作用机制、Prazak J等[35]研究发现噬菌体疗法可提高耐甲氧西林金黄色葡萄球菌VAP大鼠的存活率并减少肺部细菌负荷等。此外，作者团队为探索中性粒细胞归巢及胞外诱捕网在VAP的影响及针灸的干预作用时亦选取了大鼠进行VAP造模[36]，并在前人的造模基础上[37]进行了一定的改进，更符合目前对VAP概念及诊断的认识。

虽然大鼠、小鼠作为VAP模型具有阳性率高、易得到较多数量菌体、便于操作、重复性好、繁殖速度快及实验室实用性等优点，同时经过遗传操作的大小鼠模型更适用于研究分子机制及新药靶点；但也因为其体积小，菌液直接注射入肺使得细菌大量快速繁殖，且易产生机械通气损伤，造成动物在短时间内大量死亡，不利于研究，同时与大型动物一样，也存在病原体差异性及肺小支气管等生理差异性的不同。

2.2 感染模型的制备

VAP通常由细菌感染引起，合并免疫缺陷的患者可合并病毒或真菌感染，然而常见病原菌的分布及其耐药性特点受地区、医院等级、患者人群及暴露于抗菌药物的情况等因素影响也有不同。根据病原菌的分布情况（表1）[10]，在进行VAP造模时，国内外研究大多均选择铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌以及不动杆菌等病原体直接诱导形成肺部感染。制备方法多选择经气管插管或气管切开管道注射菌液（具体菌液量因动物类型以及体重不同具有差异），注射完毕后竖起动物保持直立体位使菌液均匀进入肺组织。然而由于不同动物肺内细菌沉积与人类生理特性有所不同，且有病原体直接诱导感染也与临床经机械通气相关病原体引发二次炎症损伤不同，这些动物模型仍无法完全复制人类VAP感染特点。

表1 我国呼吸机相关性肺炎患者常见细菌的分离率（%）

菌种	18~65岁	>65岁
鲍曼不动杆菌	12.1~50.5	10.3~18.5
铜绿假单胞菌	12.5~27.5	27.7~34.6
肺炎克雷伯菌	9.0~16.1	5.1~13.9
金黄色葡萄球菌	6.9~21.4	5.8~15.4
大肠埃希菌	4.0~11.5	1.3~6.2
阴沟肠杆菌	2.0~3.4	3.1
嗜麦芽窄食单胞菌	1.8~8.6	4.6~9.6

2.3 机械通气策略

2.3.1 通气方式及时机的选择 临床患者通气方式分为无创及有创呼吸机辅助通气，由于ICU患者通常长时间接受高氧甚至纯氧辅助氧疗，因此Gauthier AG等[29]将雄性C57BL小鼠暴露于氧浓度在95%以上的有机玻璃中48 h后，气管内注射铜绿假单胞菌进行VAP造模，高氧通气72 h后对小鼠的肺部情况及生化指标进行评估。而Aguiar-Alves F等[38]则在对兔子进行麻醉后用3.0 mm小儿气管插管对兔子进行经口插管，气囊充气至18~20 mmHg，后经气管插管连接至兽用麻醉输送呼吸机进行辅助通气，在通气开始后2~3 h将铜绿假单胞菌菌株直接滴入肺部，然后监测兔子感染后36~60 h的死亡率、肺部炎症情况及肺水肿情况；Tsay TB等[39]根据气管切开有创呼吸通气将铜绿假单胞菌经鼻滴入C57BL小鼠肺部中，48 h后麻醉小鼠，并在嘴巴下方1 cm处切开颈部，分离肌肉，用0.5 cm 21G针头插管打开气管，连接呼吸机通气3 h后对小鼠肺组织细菌计数、中性粒细胞浸润及肺泡灌洗液进行观察。

目前VAP模型通气方法主要为气管插管及气管切开法，实验人员可以直接观察和控制注入气管的菌液量并够保证菌液全部进入肺部，每个动物接受的菌量一致，模型稳定性高。但气管插管操作相对复杂，插管成功率较低，且反复刺激动物喉部易使其喉部出现黏膜水肿，气道分泌物增加导致窒息，还可导致气道软骨断裂造成漏气发生术后感染；而气管切开术对动物造成的创伤较大，手术可能影响实验结果，另外菌液从气道直接注射入肺也使模型易于死亡。关于通气时机，既往研究模型多采用先机械通气24~72 h后注射菌液造成感染或机械通气的同时即注射菌液2种模式，然而这两种模式均不能复刻口咽病原体吸入的致病机制，与临床VAP的概念及诊断具有差异。笔者团队在此基础上进行了模型改进[36]：将大鼠在注射菌液72 h后拍摄胸片提示大鼠肺部存在炎症后再进行机械通气48 h，复查胸片提示炎症加重最终证明VAP的形成。此外在操作时应注意注菌时速度须缓慢、均匀，注射菌液过快易致菌液咳出，或可导致急性肺损伤或死亡，同时密切观察动物的反应，若出现呼吸急促或者挣扎，应立即停止操作。

2.3.2 呼吸机参数设置 呼吸机参数的选择则根据动物模型的不同而存在差异，Prazak J等[35]将麻醉后的兔子予以机械通气（潮气量10 mL/kg、呼气末正压5 cm H_2O、呼吸频率50次/min、氧浓度35%）4 h后，经气管插管滴入耐甲氧西林葡萄球菌菌株进行造模；de Winter FHR等[40]选择了不同潮气量对大鼠模型进行研究，他们使用了3种通气方案：①小潮气量5 mL/kg，吸气峰压7 cm H_2O，呼气末正压4 cm H_2O、呼吸频率80次/min，吸呼比1∶2，氧浓度21%，通气2 h；②中潮气量8 mL/kg、吸气峰压10 cm H_2O、呼气末正压4 cm H_2O、呼吸频率60次/min，通气2 h；③大潮气量25 mL/kg、吸气峰压26 cm H_2O、呼气末正压O、呼吸频率40次/min，通气2 h。随后对机械通气的大鼠进行气管内滴注铜绿假单胞菌，感染后24 h后进行取材检测发现，机械通气大鼠的炎性因子均显著高于对照组。李冠胜等[41]将大鼠气管内滴入肺炎克雷伯菌株72 h，对大鼠进行机械通气（潮气量12 mL/kg、呼吸频率70次/min、氧浓度100%）。为防止体位引起的肺不张，每隔30 min行2~3次大潮气量通气，每天连续通气5 h，持续2 d

后行胸部CT，取组织及肺泡灌洗液观察大鼠的肺部炎症情况。

3 总结与展望

呼吸机相关性肺炎动物模型有助于本课题组对疾病发病机制的理解、评估治疗疗效以及测试和开发新的治疗策略。本综述总结发现目前VAP造模以小鼠、大鼠、家兔、猪为主，同时在感染病原菌及机械通气时机、呼吸机参数设置等多方面均有不同差异，暂无明确统一的造模方法，目前的造模方法仍不能完全涵盖人类VAP的病理机制及生物学变化。尽管造模方法略有不同，但所有模型思路均以致力于复刻人类VAP定义及发病机制为主。随着对VAP的研究及认识日益加深，未来的研究仍存在如何建立一个尽可能符合人类VAP机制反应的标准模型，更好地务于VAP患者的研究。

参 考 文 献

[1] Kourbeti IS, Vakis AF, Papadakis JA, et al. Infections in traumatic brain injury patients[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(4): 359-364.

[2] 于翠香，王西艳.《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南（2018年版）》解读[J]. 中国医刊，2021，7(9)：951-953.

Yu CX, Wang XY. Interpretation of the guidelines for the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia in adult hospitals of China (2018)[J]. Chin J Med, 2021, 7(9): 951-953.

[3] 张冬青，陈 杰，刘军英，等. 十年间重症监护病房呼吸机相关性肺炎耐药菌的临床分析[J]. 上海医学，2013(4)：338-341.

Zhang DQ, Chen J, Liu JY, et al. Drug-resistance bacteria in patients with ventilator-associated pneumonia in intensive care unit between 2001 and 2010[J]. Shanghai Med J, 2013(4): 338-341.

[4] 张军艳，何启强，周 波，等. ICU患者发生呼吸机相关性肺炎的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志，2015，1(15)：3467-3469.

Zhang JY, He QQ, Zhou B, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in ICU patients[J]. Chin J Nosocomiology, 2015, 1(15): 3467-3469.

[5] Xie DS, Xiong W, Lai RP, et al. Ventilator-associated pneumonia in intensive care units in Hubei Province, China: a multicentre prospective cohort survey[J]. J Hosp Infect, 2011, 78(4): 284-288.

[6] Society AT, America IDSO. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 388-416.

[7] Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)[J]. Eur Respir J, 2017, 50(3): 1700582.

[8] Metersky ML, Kalil AC. Management of ventilator-associated pneumonia: guidelines[J]. Clin Chest Med, 2018, 39(4): 797-808.

[9] 陈洪英，李爱琴，王晓琼，等. 重症监护病房重症患者呼吸机相关肺炎的病原菌特点及来源的研究[J]. 中国消毒学杂志，2020，37(10)：730-732.

Chen HY, Li AQ, Wang XQ, et al. Study on the characteristics and sources of pathogenic bacteria of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients of ICU[J]. Chin J Disinfect, 2020, 37(10): 730-732.

[10] 瞿介明，施 毅. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南（2018年版）的更新与解读[J]. 中华结核和呼吸杂志，2018，41(4)：244-246.

Qu JM, Shi Y. Update and interpretation of guidelines for diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in China adult hospital (2018 edition)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2018, 41(4): 244-246.

[11] Nseir S, Zerimech F, Fournier C, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(9): 1041-1047.

[12] Dalhoff K, Ewig S, Group GD, et al. Adult patients with nosocomial pneumonia: epidemiology, diagnosis, and treatment[J]. Dtsch Arztebl Int, 2013, 110(38): 634-640.

[13] Pulido L, Burgos D, García Morato J, et al. Does animal model on ventilator-associated pneumonia reflect physiopathology of sepsis mechanisms in humans?[J]. Ann Transl Med, 2017, 5(22): 452.

[14] Woo S, Park SY, Kim Y, et al. The dynamics of respiratory microbiota during mechanical ventilation in patients with pneumonia[J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 638.

[15] Emonet S, Lazarevic V, Leemann Refondini C, et al. Identification of respiratory microbiota markers in ventilator-associated pneumonia[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(8): 1082-1092.

[16] Vaneker M, Halbertsma FJ, van Egmond J, et al. Mechanical ventilation in healthy mice induces reversible pulmonary and systemic cytokine elevation with preserved alveolar integrity: an *in vivo* model using clinical relevant ventilation settings[J]. Anesthesiology, 2007, 107(3): 419-426.

[17] Ding N, Wang F, Xiao H, et al. Mechanical ventilation enhances HMGB1 expression in an LPS-induced lung injury model[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74633.

[18] Baron RM, Choi AJS, Owen CA, et al. Genetically manipulated mouse models of lung disease: potential and pitfalls[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 302(6): 485-497.

[19] Wagener BM, Pittet JF. A more clinically relevant model of ventilator-associated pneumonia?[J]. Anesthesiology, 2014, 120(5): 1075-1077.

[20] Deitch EA. Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned[J]. Shock, 1998, 9(1): 1-11.

[21] Luna CM, Sibila O, Agusti C, et al. Animal models of ventilator-associated pneumonia[J]. Eur Respir J, 2009, 33(1): 182-188.

[22] Marquette CH, Mensier E, Copin MC, et al. Experimental models of tracheobronchial stenoses: a useful tool for evaluating airway stents [J]. Ann Thorac Surg, 1995, 60(3): 651-656.

[23] Bassi GL, Rigol M, Marti JD, et al. A novel porcine model of ventilator-associated pneumonia caused by oropharyngeal challenge with *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Anesthesiology, 2014, 120(5): 1205-1215.

[24] 张剑荣，林财珠，林 群. 呼吸机相关性肺炎兔模型的建立[J]. 黑龙江医学，2009，33(3)：187-189.

Zhang JR, Lin CZ, Lin Q. A model of ventilator-associated pneumonia in rabbits[J]. Heilongjiang Med J, 2009, 33(3): 187-189.

[25] Nguyen NTQ, Gras E, Tran ND, et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia rabbit model for preclinical drug development[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(7): e0272420.

[26] Petraitis V, Petraitiene R, Kavaliauskas P, et al. Development of rabbit models of ventilator-associated bacterial pneumonia produced by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2024: e0020524.

[27] Nielsen TB, Yan J, Luna B, et al. Murine oropharyngeal aspiration model of ventilator-associated and hospital-acquired bacterial pneumonia[J]. J Vis Exp, 2018(136): 57672.

[28] 方 平，王 娅，吴 迪，赵 婧. 新生 VAP 小鼠和肽素 IL-32 IL-17 水平变化与不同程度肺炎的相关性分析. 河北医学. 2021;27(9):1409-1413

Fang P, Wang Y, Wu D, Zhao J. Correlation analysis between changes in peptide IL-32 and IL-17 levels in neonatal VAP mice and varying degrees of pneumonia Hebei Medicine 2021; 27(9):1409-1413.

[29] Gauthier AG, Lin MS, Zefi S, et al. GAT107-mediated α7 nicotinic acetylcholine receptor signaling attenuates inflammatory lung injury and mortality in a mouse model of ventilator-associated pneumonia by alleviating macrophage mitochondrial oxidative stress via reducing MnSOD-S-glutathionylation[J]. Redox Biol, 2023, 60: 102614.

[30] 黄绚丽，秘 乐，徐 宇，等. HMGB1 和 RAGE 在呼吸机相关性肺炎中作用的研究进展[J]. 天津医药，2023，51(11)：1276-1280.

Huang XL, Bei L/Y), Xu Y, et al. Research progress on the role of HMGB1 and RAGE in ventilator associated pneumonia[J]. Tianjin Med J, 2023, 51(11): 1276-1280.

[31] Xu F, Fok TF, Yin J. Hyperoxia-induced lung injury in premature rat: description of a suitable model for the study of lung diseases in newborns[J]. Chin Med J, 1998, 111(7): 619-624.

[32] 陶广华，潘灵辉，荆 忍，等. Rac1/MAPK/ERK 通路在大鼠呼吸机相关性肺损伤中的作用及机制[J]. 中华危重病急救医学，2017，29(3)：249-254.

Tao GH, Pan LH, Jing R, et al. Study on Rac1/MAPK/ERK pathway mediated mechanism and role in rats with ventilator induced lung injury[J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29(3): 249-254.

[33] 严一核，孙雪东，张亦婷，等. HMGB1/TLR4 信号通路在大鼠呼吸机相关性肺炎中的作用[J]. 中华医院感染学杂志，2021，31(6)：811-815.

Yan YH, Sun XD, Zhang YT, et al. Role of HMGB1/TLR4 signaling pathway in ventilator-associated pneumonia in rats[J]. Chin J Nosocomiology, 2021, 31(6): 811-815.

[34] 王瑞明. 急腹症Ⅲ号对呼吸机相关性肺炎大鼠小肠形态的影响[J]. 中国现代医生，2018，56(3)：30-33.

Wang RM. Effect of acute abdomen No. Ⅲ on small intestine morphology of rats with ventilator-associated pneumonia[J]. China Mod Dr, 2018, 56(3): 30-33.

[35] Prazak J, Iten M, Cameron DR, et al. Bacteriophages improve outcomes in experimental *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(9): 1126-1133.

[36] 张巧梅，孙小平，李冠胜，等. 针灸对大鼠呼吸机相关性肺炎中性粒细胞归巢及胞外诱捕网的影响[J]. 中华危重症医学杂志（电子版），2023，16(4)：265-271.

Zhang QM, Sun XP, Li GS, et al. Effect of acupuncture on neutrophil homing and extracellular trapping net in rats with ventilator-associated pneumonia[J]. Chin J Crit Care Med Electron Ed, 2023, 16(4): 265-271.

[37] 武庆平，姚尚龙，袁世荧. 呼吸机相关性肺炎动物模型的建立[J]. 中国危重病急救医学，2005，17(8)：501-502.

Wu QP, Yao SL, Yuan SY. Establishment of animal model of ventilator-associated pneumonia[J]. Chin Crit Care Med, 2005, 17(8): 501-502.

[38] Aguiar-Alves F, Le HN, Tran VG, et al. Antivirulence bispecific monoclonal antibody-mediated protection against *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in a rabbit model[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(2): e0202221.

[39] Tsay TB, Jiang YZ, Hsu CM, et al. *Pseudomonas aeruginosa* colonization enhances ventilator-associated pneumonia-induced lung injury [J]. Respir Res, 2016, 17(1): 101.

[40] de Winter FHR, Jongers B, Bielen K, et al. Mechanical ventilation impairs IL-17 cytokine family expression in ventilator-associated pneumonia[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20): 5072.

[41] 李冠胜，张巧梅，施恩明，等. 针灸对呼吸机相关肺炎大鼠肺泡灌洗液中中性粒细胞归巢及胞外诱捕网的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2023，32(18)：2509-2513.

Li GS, Zhang QM, Shi EM, et al. Effects of acupuncture on neutrophil recruitment and extracellular traps in BALF of rats with ventilator-associated pneumonia[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2023, 32(18): 2509-2513.

（责任编辑：周一青）