研究报告

小鼠无创性肺功能的测定及其意义

李树民[1,3#]，张敏[2#]，王朋[4]，洪凡[4]，王晨[2]，张悦[2]，耿振洋[2]，
杨欣雨[2]，贺笑笑[2]，孙影[4]，杨方[1,2*]

（1. 华北理工大学公共卫生学院，河北 唐山 063210；2. 华北理工大学医学实验研究中心，河北 唐山 063210；
3. 华北理工大学基础医学院生理学系，河北 唐山 063210；4. 华北理工大学基础医学院病理学系，河北 唐山 063210）

【摘要】 目的 检测 C57BL/6 小鼠无创性肺功能指标，为小鼠实验性研究肺功能的监测提供依据。**方法** 采用整体体积描记法（whole body plethysmography，WBP）检测 460 只 C57BL/6 小鼠肺功能的各项指标，对检测结果进行统计分析，百分位数法确定参考值范围。**结果** 小鼠吸气时间（Ti）64.7（55.30～82.60）ms，呼气时间（Te）83.4（71.70～109.20）ms，呼气峰值时间比率（Rpef）0.21（0.16～0.28），吸气末端暂停（EIP）2.19（1.96～3.76）ms，呼气末暂停（EEP）1.67（0.12～9.15）ms，潮气量（TVb）0.44（0.25～0.58）mL，气道狭窄指数（Penh）1.29（0.91～2.00），呼吸暂停（PAU）1.18（1.00～1.64），呼气中期流速（EF50）0.64（0.30～0.98）mL/s，松弛时间（Tr）39.0（32.40～51.50）ms，最大吸气流速（PIF）9.74（5.33～12.83）mL/s，最大呼气流速（PEF）9.86（5.12～13.47）mL/s，呼吸频率（f）412（331～474）BPM，每分钟通气量（MVb）174.4（86.69～235.04）mL。**结论** C57BL/6 小鼠无创肺功能指标参考值范围的测定，可为呼吸系统疾病的基础研究提供实验性参考依据。

【关键词】 C57BL/6 小鼠；肺功能；整体体积描记法；参考值
【中图分类号】 Q95－33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847（2018）05-0548-06
Doi：10.3969/j.issn.1005－4847.2018.05.002

The significance of a non-invasive measurement of lung function in mice

LI Shumin[1,3#], ZHANG Min[2#], WANG Peng[4], HONG Fan[4], WANG Chen[2],
ZHANG Yue[2], GENG Zhenyang[2], YANG Xinyu[2], HE Xiaoxiao[2], SUN Ying[4], YANG Fang[1,2*]

（1. School of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China;
2. Research Center of Medical Experiment, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210;
3. Physiology Department, School of Basic Medical Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210; 4. Pathology Department, School of Basic Medical Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China）
Corresponding author: YANG Fang. E-mail: fangyang1955@163.com

【Abstract】 Objective To provide a reference for studies of monitoring lung function in mice, this study was aimed to test the indexes of a non-invasive measurement of lung function in mice. **Methods** Lung function indexes of 460 C57BL/6 mice were detected by whole-body plethysmography. The results were analyzed, and the range of reference values was determined by the percentile method. **Results** Normal ranges for the following measures were found: inspiration time was 64.7（55.30－82.60）ms, expiration time was 83.4（71.70－109.20）ms, Rpef was 0.21（0.16－0.28）ms, end-inspiratory pause was 2.19（1.96－3.76）ms, end-expiratory pause was 1.67（0.12－9.15）ms, tidal volume was 0.44

[**基金项目**]国家自然科学基金（81472953）；河北省自然科学基金（H2016209170）；华北理工大学大学生创新创业训练计划（X2018351）。
Funded by National Natural Science Foundation of China（81472953）, Natural Science Foundation of Hebei Province（H2016209170）and Innovation and Entrepreneurship Training Program of North China University of Science and Technology（X2018351）。
[**作者简介**]李树民（1972—），女，副教授，硕士，研究方向：器官损伤和纤维化。Email：13463501676@163.com；
张敏（1995—），女，本科，研究方向：器官损伤和纤维化。Email：1093817682@qq.com
#共同第一作者
[**通信作者**]杨方（1955—），男，教授，博士研究生导师，研究方向：器官损伤和纤维化。Email：fangyang1955@163.com

(0.25 – 0.58) mL, enhanced pause was 1.29 (0.91 – 2.00) ms, pause was 1.18 (1.00 – 1.64) ms, expiratory flow-50 was 0.64 (0.30 – 0.98) mL/s, relaxation time was 39.0 (32.40 – 51.50) ms, peak inspiratory flow was 9.74 (5.33 – 12.83) mL/s, peak expiratory flow was 9.86 (5.12 – 13.47) mL/s, inspiratory frequency was 412 (331 – 474) BPM, and minute volume was 174.4 (86.69 – 235.04) mL. **Conclusions** The normal reference ranges from non-invasive lung monitoring in C57BL/6 mice can be used as a reference for basic research on respiratory diseases.

【**Keywords**】 C57BL/6 mouse; lung function; whole body plethysmography; reference values

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

肺功能检查是反映呼吸系统疾病发生、发展状态较直观和客观的指标之一。在动物实验中,常需建立呼吸系统疾病动物模型并测量其肺功能,以探索疾病的发生和发展规律,评价药物的疗效[1]。其中,小鼠与人类基因具有高度的同源性,组织器官结构和功能类似,许多疾病模型与人类同种疾病有很好的可比性;此外,小鼠还具有易于饲养,繁殖能力强、实验费用低等优点[2],有利于进行大规模实验。C57BL/6 小鼠是制备基因工程动物和疾病模型的常用小鼠品系,被广泛应用于呼吸系统疾病动物模型的制备[2-7]。然而,目前国内外鲜有小鼠肺功能参考值范围确定的相关报道。现有的鼠模型肺功能检测的参考值仅限于大鼠。而大鼠与小鼠在肺组织(尤其是呼吸道)的结构和功能上均存在较大差异。整体体积描记法(whole body plethysmography, WBP)以其无创、操作简单、适合长期跟踪研究等优点,被广泛应用于小动物的呼吸生理实验[3-6]。因此,本研究通过 FinePointe WBP 清醒动物肺功能检测系统,测定较大样本正常小鼠肺功能各项指标,确定参考值范围,旨在为呼吸系统疾病的基础研究工作提供实验依据与参考。

1　材料与方法

1.1　实验动物

雄性清洁级 C57BL/6 小鼠 460 只,8 ~ 12 周龄,体重 22 ~ 30 g,购于北京华阜康生物科技股份有限公司【SCXK(鲁)2016 – 0001】,在华北理工大学医学实验中心洁净级动物房【SYXK(冀)2015 – 0038】适应性饲养 2 周用于实验。温度 22 ~ 25℃,相对湿度 40% ~ 60%,昼夜交替 12 h∶12 h,自由进食水。小鼠维持饲料购于辽宁长生生物技术有限公司【SCXK(辽)2015 – 0003】。所有操作均符合实验动物伦理学要求(动物伦理审批号:2014 – 020)。

1.2　实验仪器

FinePointe WBP 全身体积描积系统(BUXCO Research Systems, Incorporated, Wilmington, NC; Data Sciences International, INC USA)主要由控制器单元(包含所有电子和机械控制硬件)、控制面板、实验动物体积描积腔体、校准柱、流量传感器、温度和湿度传感器、USB 接口、数据分析软件等组成。该系统被广泛应用于小鼠、大鼠。豚鼠等多种小动物的哮喘、睡眠呼吸暂停综合征、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病等动物模型的肺功能检测[8]。

1.3　检测原理

气道压力、肺容积、流速是肺功能测量的三要素。FinePointe WBP 的基本工作原理是根据波义耳(Boyle)定律,即密闭容器中的定量气体,在恒温下其压强和体积成反比关系。

1.3.1　数据获取

FinePointe WBP 的体积描积腔体相当于一个密闭的容器。将动物放在腔体内,当动物吸气时,因呼吸系统的温度和湿度均高于吸入气体,故吸入气体与肺内气体混合后,温度和相对湿度均增加,导致吸入气体膨胀,通过动物胸腔膨胀使得腔体内压力升高。吸入气体量(潮气量)越大,腔内压力升高越明显。反之,呼气时,呼出气体与空气混合,由于空气温度和湿度降低,气体被压缩,腔内压力降低。随动物呼吸引起的体积描积腔内压力的变化(ΔP),可通过腔体内的屏幕式呼吸传感器记录,并经放大器放大。基于这些压力变化可以利用分析软件的特殊算法推导出肺功能的其他指标。

1.3.2　肺功能指标观察

FinePointe WBP 系统通过测量腔体内气体压力的变化值(ΔP),间接获得动物呼吸流速 flow,再根据 flow 对时间变化(Δt)的积分获得肺容积的测量数值 ΔV[9],得出通气、气道阻塞、传导性等参数指标。主要包括:①肺容积参数:反映肺功能的潮气量指标;②通气参数参数:反映肺功能的呼吸频率和每分通气量指标;③气道阻塞参数:反映肺功能的气道狭窄指数、呼吸暂停、呼气中期流速和松弛时间等指标;④传导性参数:反映肺功能的最大吸气流速和最大呼气流速指标。

1.4 检测方法

1.4.1 动物准备

检测前两天对待测小鼠进行苦味酸染色法标记,补足饲料和饮水,保证环境安静。检测前一天避免进入动物房干扰小鼠。检测当天提前将小鼠放入检测室稳定 30 min,检测室温度 22℃,减少无关人员进入和交谈,保持环境安静。

1.4.2 仪器检测

FinePointe WBP 的检测肺功能主要有以下几个步骤:①肺功能检测前保证 4 个描积腔体连接、密闭良好,并对其进行校正;②校正完毕后选择 WBP Volume,在 New Parameter 中选择目的指标(检测结果将以此指标自动创建柱形图);③创建不同检测阶段需要的时间:适应时间 10 min,雾化时间 1 s,反应时间 5 min,恢复时间 1 min,此过程即 1 次肺功能检测时间。刚放入描记腔体的小鼠比较活跃,各项呼吸指标不稳定,因此设置 10 min。适应时间,使小鼠状态趋于正常,呼吸趋于平稳。雾化时间即给药时间,因为本研究只检测正常值,不给任何药物干预,该时间设置为 1 s,快速跳转至“反应时间”阶段。“反应时间”是正式测定时间。④将小鼠分批放入动物体积描记腔体中,每个腔体放 1 只,每次 4 只,通过 Launch Station 为每个小鼠命名,检测。

1.4.3 参数获取

检测过程中,系统显示呼吸频率、呼吸波形等动态变化信息;系统每 2 s 自动检测一次各项指标;检测完毕后结束实验,选中所有数据,分别将数据和图表报告(所选指标的柱状图)导出,以 Excel 图表的形式保存。

1.5 检测指标

如图 1 所示,FinePointe WBP 的主要检测指标有:一般指标、肺容积指标、传导性指标、气道阻塞指标和通气指标。①一般指标包括:吸气时间(inspiration time, Ti):从吸气开始到吸气末的时间;呼气时间(expiration time, Te):从呼气开始到呼气末的时间;呼气峰值时间比率(Rpef):呼气流速达到峰值的时间(TPEF)与 Te 的比值;吸气末端暂停(end-inspiratory pause, EIP):从吸气末至呼气开始之间的呼吸暂停;呼气末暂停(end-expiratory pause, EEP):从呼气末至吸气开始之间的呼吸暂停。②肺容积指标包括:潮气量(tidal volume, TVb):每次呼吸时吸入或呼出的气体量。③传导性指标包括:最大吸气流速(peak inspiratory flow, PIF):吸气时的峰值流速;最大呼气流速(peak expiratory flow, PEF):呼气时的峰值流速。④气道阻塞指标包括:呼气中期流速(expiratory flow 50, EF50):表示呼出 50% 潮气量时的呼气流速;呼吸暂停(Pause, PAU):呼气早期和晚期的时间对比,数值上等于(Te/Tr)-1;松弛时间(relaxation time, Tr):动物呼出一定量气体所需的时间;气道狭窄指数(enhanced pause, Penh):是反应气道阻力的指标,数值上等于(Te/Tr-1)×(PEF/PIF)。⑤通气指标包括:呼吸频率(frequency, f):每分钟呼吸的次数;每分钟通气量(minute volume, MVb):每分钟吸入或出呼出的气体总量,等于潮气量和呼吸频率的乘积。

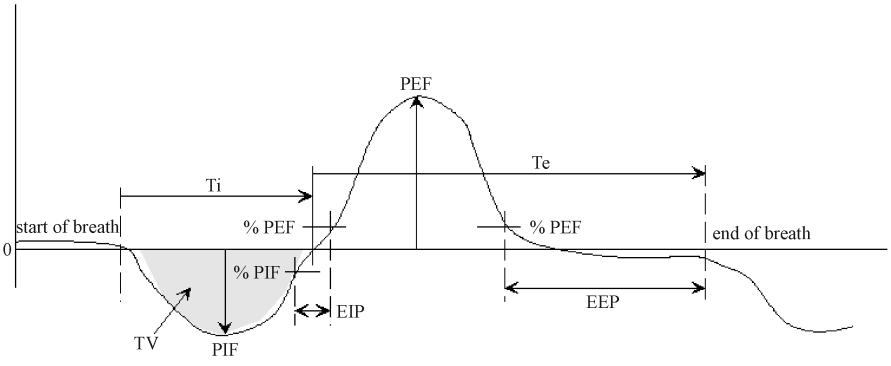

图 1 FinePointe WBP 主要检测指标示意图

Figure 1 Key indicators of FinePointe Whole Body Plethysmography

(引自 Data Sciences International, INC 培训资料)

1.6　统计学方法

将每只小鼠 5 min 测量的各指标数据取平均值作为该小鼠的变量值;采用 SPSS 17. 0 软件对数据进行统计分析,对各变量进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验;应用百分位数法计算参考值范围,记录中值、极大值、极小值、2.5 百分位数和 97.5 百分位数;参考范围取双侧限值的第 95 百分位;结果用中位数及双侧限值(P2.5 和 P97.5)表示[10-11]。

2　结果

本研究采用的研究对象均为雄性 C57BL/6 小鼠。小鼠精神状态好,呼吸正常,体毛光滑,肌肉丰满,活动有力;眼睛亮而有神,反应敏捷;四肢匀称,身体无畸形,无伤痕;天然孔腔无异常分泌物。利用 FinePointe WBP 整体体积清醒动物肺功能检测系统,测量得到肺功能各项指标参考值见表 1。

表 1　C57BL/6 小鼠肺功能各项指标参考值范围(n = 460)

Table 1　Normal reference range of lung function in C57BL/6 mice

序号 NO.	检测指标 Indexes	最小值 Minimum	最大值 Maximum	中位数 Median	百分位数 Percentile(2.5)	百分位数 Percentile(97.5)	参考值范围 Reference Range
1*	Ti(ms)	50.00	110.00	64.70	55.30	82.60	55.30 ~ 82.60
2*	Te(ms)	60.00	140.00	83.40	71.70	109.20	71.70 ~ 109.20
3*	Rpef	0.11	0.71	0.21	0.16	0.28	0.16 ~ 0.28
4*	EIP(ms)	1.92	8.15	2.19	1.96	3.76	1.96 ~ 3.76
5*	EEP(ms)	0.02	47.24	1.67	0.12	9.15	0.12 ~ 9.15
6@	TVb(mL)	0.11	1.97	0.44	0.25	0.58	0.25 ~ 0.58
7#	Penh	0.49	6.11	1.29	0.91	2.00	0.91 ~ 2.00
8#	PAU	0.55	2.68	1.18	1.00	1.64	1.00 ~ 1.64
9#	EF50(mL/sec)	0.16	2.80	0.64	0.30	0.98	0.30 ~ 0.98
10#	Tr(ms)	20.00	70.00	39.00	32.40	51.50	32.40 ~ 51.50
11$	PIF(mL/sec)	3.07	50.02	9.74	5.33	12.83	5.33 ~ 12.83
12$	PEF(mL/sec)	3.47	36.79	9.86	5.12	13.47	5.12 ~ 13.47
13&	F(BPM)	277.00	499.00	412.09	331.04	473.79	331.00 ~ 474.00
14&	MVb(mL)	45.87	918.97	174.39	86.69	235.04	86.69 ~ 235.04

注:* 一般指标;@ 容积指标;# 气道阻塞指标;$ 传导性指标;& 通气指标。

Note. * General indicators; @ Volume indicators; # Airway obstruction indicators; $ Conductivity indicators; & Ventilation indicators.

3　讨论

小鼠肺功能的测定,对于与之相对应的人类同种疾病的早期诊断、进展和预后评估,以及治疗方案选择和疗效评价等都有重要意义[3-6]。因此,正确解释各指标的特点以及与疾病的关系是科学选择检测方法获取有价值信息的关键[12]。本研究各项指标意义如下:①呼吸频率(f)、潮气量(TVb)和每分钟通气量(MVb):潮气量数值过低说明肺通气不足,数值过高表示通气过度;潮气量和呼吸频率决定了每分钟通气量,潮气量越小,就需要较高的呼吸频率才能保证足够的通气量。如肺纤维化、肺水肿等限制性肺部疾病常表现为潮气量减小,呼吸频率增快的浅快呼吸形式。潮气量减小可作为肺纤维化的早期诊断指标[13]。②气道狭窄指数(Penh):是测量气道狭窄反应性的指标,容易受到动物运动、潮气量、功能残气量以及气体温度、湿度等的影响,其指标与生理反应有高度相关性,但尚未发现内在因果联系[14-15]。③最大吸气流速(PIF):吸气时的峰值流速,是指由残气量快速用力吸气至肺总量时的最大深吸气流速,主要反映吸气肌力量的大小,同时还受肺容积与胸肺顺应性的影响。PIF 减小,提示吸气肌疲劳,收缩无力[16]。④最大呼气流速(PEF)和呼气峰值时间比率(Rpef):二者结合可以用来描述呼气波的形状和大小,反映呼吸肌的力量及小气道阻塞情况,是气流受限的参考指标;⑤吸气时间(Ti)和呼气时间(Te):二者反映呼吸道阻塞的情况;Ti 延长多见于异物、白喉、喉头水肿等上呼吸道不全阻塞疾病和肺间质纤维化、肺水肿等肺顺应性降低的疾病;而 Te 延长多见于慢性支气管炎、支气管哮喘、肺气肿等下呼吸道不全阻塞的疾病。⑥呼气中期流速(EF50)、松弛时间(Tr)和呼吸暂停(PAU):三者都是反应气道阻力的指标,表示阻塞性通气障碍的严重程度。吸气末暂停(EIP)和呼气末暂停(EEP):都是暂停类数据,与动物的生理状态有关;EIP 反映肺内气体交换时间,EEP 时间过长可能导致动物窒息死亡;二者异常可能由于喉部软组织塌陷或者中枢神经系统紊乱

所致。

目前,测量小鼠肺功能的主要有无创(整体和双室体积描记法)和有创体积描记法[17]。其中,整体体积描记法又分为压力型和流量型体积描记法。FinePointe WBP 的检测方法属于压力型体积描记法。该系统测量时不限制动物的呼吸和活动,不需麻醉,能反映动物的自然呼吸状态,而且操作简便,可以同时处理较多动物,或在多个时间点重复测量,特别适用于慢性呼吸系统疾病动物模型的肺功能变化的动态跟踪、大规模动物实验和药物筛选实验[18-20]。然而,这种方法在测量时容易受到腔体内气体温度和湿度、小鼠运动、潮气量以及功能残气量等的影响;一些反映肺阻力和顺应性的指标不能测量。而有创测量方法能精确测量肺阻力和顺应性的指标,更加敏感和特异地反映肺功能的变化。但是该方法较为复杂,需要对动物进行麻醉、气管插管等较多的操作,且脱离了动物的自然状态。因此,对于需要监测肺功能动态变化的,适宜采用无创法测量;而对于肺部疾病机制探讨的研究,应采用有创法进行深入研究[19,21]。De Vleeschauwer 等[22]采用气管插管的方法,间隔 10 d 重复 3 次监测小鼠的肺功能变化。结果证实,这种方法综合了有创和无创测量方法的优点,且小鼠存活率高,在健康小鼠可行,这为长期研究呼吸系统疾病动物模型提供了新的思路。

确定正常值范围要考虑样本的同质性、样本量和数据处理等问题[10]。本研究选用的 C57BL6 小鼠,是常用的标准近交品系实验鼠,个体差异小,模型重现性好,广泛应用于呼吸系统及其他疾病动物模型的研究中。所用小鼠均购于同一个公司,并将所有样本控制在 8~12 周龄,体重 22~30 g,较好的保证了样本的同质性。本研究样本量为 460 例,符合大样本实验的要求(大样本量要求 100 例以上[23]),能较好地反映小鼠肺功能正常值范围。正常值的确定方法有正态分布法和百分位数法。正态分布法适用于正态分布或能转化为正态分布的资料;百分位数法可用于正态分布及偏态分布资料(常用 95 百分位数)[1,10]。本研究对各变量进行了正态性检验,除 EF50($P=0.022$)外,其余指标均不符合正态分布,因而采用百分位数法。根据肺功能指标的意义,取双侧限值即 2.5% 和 97.5% 分位的数值。DeLorme 等[24]用整体体积描记法检测了 4 个品系小鼠的肺功能。与该研究结果相比,本研究测得 C57BL/6 小鼠的呼吸频率较低,潮气量较大,吸气时间较长而呼气时间与之一致。

此外,肺功能指标容易受到多种内外环境因素影响,致使个体差异较大。研究表明[25-27],大鼠和小鼠的肺功能指标均存在性别差异,并有明显的昼夜节律性。所以在监测时,应注意测量时间的选择,并且使每次测量保持相同的时间点。再者,压力型体积描记法的描记箱是相对密闭的,小鼠的呼吸和体温显著影响整体体积描记箱内压力变化,若长时间测量,这些变化都将影响结果的准确性[17]。因此在测量时,在保证结果准确的前提下,应注意检测时间的设定。

综上所述,本研究采用的 FinePointe WBP 整体体积清醒动物肺功能检测系统,可以对清醒、自由活动的小动物进行肺功能和气道反应相关的检测,建立了 C57BL/6 小鼠无创性肺功能指标的正常值,为呼吸系统疾病的研究工作提供了科学依据。

参 考 文 献(References)

[1] 安志远,庞宝森. Wistar 大鼠肺功能参考值范围测定[J]. 中国实验动物学报, 2013, 21(6):102-104.
An ZY, Pang BS. Assessment of normal reference range of lung function of Wistar rats[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2013, 21(6):102-104.

[2] 曹君, 陈平, 杨悦, 等. 烟雾暴露所致肺气肿小鼠模型的建立与评价[J]. 中国实验动物学报, 2010, 18(4):278-282+366.
Cao J, Chen P, Yang Y, et al. Establishment and assessment of a mouse model of cigarette smoke-induced emphysema[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2010, 18(4):278-282+366.

[3] Fleury Curado T, Pho H, Berger S, et al. Sleep-disordered breathing in C57BL/6J mice with diet-induced obesity[J]. Sleep, 2018, 41(8).

[4] Chen JC, Tsai CC, Hsieh CC, et al. Multispecies probiotics combination prevents ovalbumin-induced airway hyperreactivity in mice[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2018, 46(4):354-360.

[5] Schafer MJ, White TA, Iijima K, et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease[J]. Nat Commun, 2017, 8:14532.

[6] Xu PT, Maidment BW 3rd, Antonic V, et al. Cerium oxide nanoparticles: A potential medical countermeasure to mitigate radiation-induced lung injury in CBA/J Mice[J]. Radiat Res, 2016, 185(5): 516-526.

[7] 郭磊,刘龙丁,梅俊杰. 酸吸入性肺损伤小鼠模型的建立[J]. 中国实验动物学报,2015,23(4):347-352.
Guo L, Liu LD, Mei JJ. Establishment of a mouse model of acid aspiration-induced lung injury[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2015, 23(4):347-352.

[8] Data Sciences International. Buxco Small Animal Whole Body Plethysmography [EB/OL]. https://www.datasci.com/products/buxco-respiratory-products/finepointe-whole-body-plethysmography.

[9] 吴兵, 武文芳, 马文昶. 动物肺功能测量系统的设计与应用[J]. 医疗设备信息, 2005, 20(5): 5-7.
Wu B, Wu WF, Ma WC. The design and application of animal lung function measure system [J]. Inform Med Equipment, 2005, 20(5): 5-7.

[10] 田凤调. 确定正常值的一般原则和方法[J]. 中国卫生统计, 1985, (2): 2-3.
Tian FT. General principles and methods for determining normal values[J]. Chin J Health Stat, 1985, (2): 2-3.

[11] 束怀符. 正态分布法[J]. 中国卫生统计, 1985, (2): 3.
Shu HF. Normal distribution method [J]. Chin J Health Stat, 1985, (2): 3.

[12] 郑劲平. 肺功能检查临床意义和诊断思路[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(8): 569-574.
Zheng JP. The clinical significance and diagnostic thought of pulmonary function test[J]. Chin J Prac Intern Med, 2012, 32(8): 569-574.

[13] Sung JH, Choi BG, Maeng SH, et al. Recovery from welding-fume-exposure-induced lung fibrosis and pulmonary function changes in sprague dawley rats [J]. Toxicol Sci, 2004, 82(2): 608-613.

[14] Lomask M. Further exploration of the Penh parameter[J]. Exp Toxicol Pathol, 2006 Jun; 57 Suppl 2: 13-20.

[15] Lundblad LK, Irvin CG, Hantos Z, et al. Penh is not a measure of airway resistance! [J]. Eur Respir J, 2007, 30(4): 805.

[16] 柴燕玲, 李其皓, 张涛. 慢性阻塞性肺疾病者最大吸气流量的变化及其意义[J]. 云南医药, 2000(3): 201-203.
Chai YL, Li QH, Zhang T. The changes and significance of maximum inspiratory flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Med Pharm Yunnan, 2000(3): 201-203.

[17] 洪武军. 影响压力型整体体积描记箱内压力变化的因素探讨[D]. 浙江大学, 2007.
Hong WJ. Affecting factors on pressure changes occurring inside barometric Plethysmograph[D]. Zhejiang University, 2007.

[18] 赵玮, 俞冰, 张水娟, 等. 应用无约束全身体积描记系统检测小鼠肺功能[J]. 实验动物与比较医学, 2017, 37(5): 383-389.
Zhao W, Yu B, Zhang SJ, et al. Measurement of lung function by using non-invasive whole-body plethysmography system in mice[J]. Lab Anim Comp Med, 2017, 37(5): 383-389.

[19] Glaab T, Taube C, Braun A, et al. Invasive and noninvasive methods for studying pulmonary function in mice [J]. Respir Res, 2007, 8: 63.

[20] Lim R, Zavou MJ, Milton PL, et al. Measuring respiratory function in mice using unrestrained whole-body plethysmography [J]. J Vis Exp, 2014, (90): e51755.

[21] Vanoirbeek JA, Rinaldi M, De Vooght V, et al. Noninvasive and invasive pulmonary function in mouse models of obstructive and restrictive respiratory diseases [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 42(1): 96-104.

[22] De Vleeschauwer SI, Rinaldi M, De Vooght V, et al. Repeated invasive lung function measurements in intubated mice: an approach for longitudinal lung research [J]. Lab Anim, 2011, 45(2): 81-89.

[23] 孙振球, 徐勇勇. 医学统计学(第4版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014, 19.
Sun ZQ, Xu YY. Medical Statistics (4th Edition) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014, 19.

[24] De Lorme MP, Moss OR. Pulmonary function assessment by whole-body plethysmography in restrained versus unrestrained mice[J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2002, 47(1): 1-10.

[25] 潘水珍, 张利棕, 潘永明, 等. 生理遥测和全体积描记法联用观测清醒大鼠昼夜节律变化及其在多索茶碱安全药理学中的应用[J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(4): 438-443+449.
Pan SZ, Zhang LZ, Pan YM, et al. Application of implantable telemetry and whole-body plethysmography to observe the changes of circadian rhythm in conscious rats and its application in pharmacological safety evaluation of doxofylline [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2017, 25(4): 438-443+449.

[26] 刘俊丹, 邱文才, 李紫元, 等. 大鼠无创性肺功能检测指标的建立[J]. 动物医学进展, 2017, 38(12): 49-53.
Liu JD, Qiu WC, Li ZY, et al. Establishment of non-invasive pulmonary function index in rats[J]. Prog Vet Med, 2017, 38(12): 49-53.

[27] Quindry JC, Ballmann CG, Epstein EE, et al. Plethysmography measurements of respiratory function in conscious unrestrained mice[J]. J Physiol Sci, 2015, 66(2): 1-8.

[收稿日期] 2018-06-15