

# 心力衰竭小型动物模型研究进展

李梦婷, 彭成\*, 谢晓芳\*

(成都中医药大学 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 610075)

**[摘要]** 心力衰竭是一种临床常见的心血管综合征,其发病率与死亡率不断上升,威胁着人类健康。心力衰竭的致病因素复杂,血流动力学异常,心室负荷增加导致心肌肥厚,神经内分泌细胞因子过度激活引发心室重构等原因均会导致心衰症状。然而,对心衰的发病机制和干预治疗的研究远没达到临床要求,进一步了解心衰的机制和寻找更有效的药物和手段是目前亟需的。心衰动物模型通过多种手段模拟人类心衰的发病过程,能提供心衰的发病机制及防治的科学基础和理论依据。由于大型动物心衰模型对基础实验设备及操作技术要求较高,加之造模成本昂贵,故而在进行药效筛选及机制研究中,常选用成本低廉且操作相对简便的小型心衰动物模型。常用的小型动物心衰模型按造模原理可分为压力负荷型、心脏缺血型、心脏抑制型等,造模方法主要包括主动脉缩窄法、肺动脉高压法、盐负荷法、冠状动脉结扎法、阿霉素法、异丙肾上腺素法、戊巴比妥钠法、普罗帕酮法等。各种造模方法复制的心衰模型具有其各自的发病原理和特点,因此在选择心衰动物模型进行实验研究时应综合考虑实验目的、基础设备、实验经费等。

**[关键词]** 心力衰竭; 动物模型; 压力负荷; 心脏缺血; 心脏抑制

**[中图分类号]** R285;R256.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)05-0213-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2018050213

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171102.1906.060.html>

**[网络出版时间]** 2017-11-02 19:06

## Small Animal Models of Heart Failure

LI Meng-ting, PENG Cheng\*, XIE Xiao-fang\*

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, State Key Laboratory and Breeding Base of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources Co-founded by Sichuan Province and Ministry of Education, Chengdu 611137, China)

**[Abstract]** Heart failure (HF) is a common clinical cardiovascular syndrome. The rising morbidity and mortality of HF has threatened human health. The causes for HF are complicated. Hemodynamic abnormalities and ventricular overload lead to myocardial hypertrophy, and excessive activation of neuroendocrine cell factor causes ventricular remodeling, all of which can lead to HF symptoms. Because the existing studies on the pathogenesis and treatment in HF don't meet clinical requirements, it urgently needs to further study the pathogenic mechanism and find more effective drugs or therapeutic approaches. HF animal models can simulate disease in human by various means, and provide scientific and theoretical basis for pathogenesis, treatment and prevention of HF. Due to higher requirements of large animal model of HF for experiment equipment and technical operation, as well as a high cost, small animal models of heart failure with a low cost and simple operation have often been used in screening drug efficacy and studying mechanisms. According to the principle, commonly used small animal models of HF can be

**[收稿日期]** 20170912(005)

**[基金项目]** 国家自然科学基金重点项目(81630101);国家自然科学基金人才培养项目(J1310034);国家发改委标准化项目(ZYBZH-C-SC-51)

**[第一作者]** 李梦婷,在读博士,从事中药药理与毒理研究,Tel:18202880261,E-mail: cduetmlmt@163.com

**[通信作者]** \*彭成,研究员,博士生导师,从事中药药理与毒理研究,Tel:028-61800005,E-mail: pengchengchengdu@126.com;

\*谢晓芳,博士,副研究员,从事中药药理与毒理研究,Tel:028-61800231,E-mail: xxf14544@163.com

divided into pressure overload type, heart ischemia type and cardiac inhibition type, and the modeling methods mainly include aorta coarctation, pulmonary hypertension, salt load, coronary artery occlusion, adriamycin, isopropyl adrenaline, pentobarbital sodium and propafenone. Animal models of HF made by various methods have various principle and characteristics. Therefore, purpose of experiment, infrastructure and funds shall be considered in choosing animal model for study.

[Key words] heart failure; animal model; pressure overload; heart ischemia; cardiac inhibition

心力衰竭是由于心脏结构或功能性疾病导致心室充盈或射血能力受损的一组复杂临床综合征,为各种心脏疾病的严重和终末阶段,发病率高,主要临床表现为呼吸困难和乏力(活动耐量受限),以及液体潴留(肺瘀血和外周水肿)<sup>[1]</sup>。由于心衰的发病率与死亡率较高,且尚无特别理想的解决办法。近些年,越来越多的国内学者们开展中医药治疗心力衰竭的研究工作<sup>[2-3]</sup>,而中药具有多成分、多靶点的特点,这就需要通过大量基础实验,筛选出具有开发前景的药物应用于临床。大动物的心脏结构固然更趋近于人类,但是由于建模成本高,且操作复杂,不适应于高通量的筛选新药和有效的化合物,应用相对少<sup>[4]</sup>。相对而言,小动物模型是在进行相关医学和药理研究时更常用的模型,目前还无在此方面模型的总结。本文通过整理近年来的应用文章,对心力衰竭或相关机制、治疗药物研究用的小动物心力衰竭模型进行分类,阐明其原理和特点,为实际研究中模型的选择提供依据。

## 1 压力负荷型

**1.1 主动脉缩窄法** 该类模型是通过手术,将不同规格的注射针头或自制缩窄环类工具,与肾动脉分支上方的腹主动脉或升主动脉一起捆绑而使主动脉缩窄,从而造成模型动物的左室舒张末压(LVEDP)升高,左室收缩压(LVSP)和左心室压力变化最大速率( $\pm LVdp/dt_{max}$ )下降,以此制作而成的慢性心力衰竭模型。本模型造模时间较长,是模拟临床上因动脉粥样硬化等主动脉狭窄所致的慢性心力衰竭,动脉管的缩窄程度关系到心力衰竭的损伤程度。包伟珂等<sup>[5]</sup>选用体质量在128~148 g的Wistar幼年大鼠,用无菌塑料软管(直径1 mm,长度6~8 cm)对升主动脉进行缩窄,缩窄环直径与主动脉外径相一致,在术后3~5个月能LVSP下降14%,LVEDP升高247%, $+dp/dt_{max}$ 和 $-dp/dt_{max}$ 分别下降了44%和43%。Cutilletta等<sup>[6]</sup>在雄性SD大鼠左肾动脉分支近端0.5 cm处,用9号针头与腹主动脉共同结扎,取出针头后,造成约50%的环状狭窄,术后喂养8周造成心衰大鼠模型。据文献报道,对于Wistar

或SD大鼠,7号注射针头可造成70%~80%腹主动脉缩窄<sup>[7]</sup>;用8号针头能造成腹主动脉管腔环形缩窄约50%~60%<sup>[8]</sup>;9号针头可使大鼠腹主动脉直径减少35%~50%<sup>[9]</sup>。

目前,此类方法也被研究者们运用到小鼠身上并进行药效学研究<sup>[10-11]</sup>。如李晓梅等<sup>[12]</sup>选用雄性KM小鼠,体质量22~25 g,用26~27 G针头与主动脉弓结扎,使主动脉缩窄70%左右。术后4周缩窄组即出现心肌向心性肥厚的表现,左心室扩张,但心功能正常;至12周左室壁无进一步增厚的表现,但出现失代偿性心力衰竭。该方法模拟左室肥厚患者的病理生理过程,改进了升主动脉缩窄动物易发急性左心衰竭、死亡率高及腹主动脉缩窄动物左室肥厚建模时间长的缺点。此类模型稳定可靠,重复性好,并以此进行大量药效学实验<sup>[13-16]</sup>。

**1.2 肺动脉高压法** 肺动脉高压法有两类造模方法,一类是通过手术,缩窄实验动物的肺动脉导致肺动脉高压,另一类是通过毒性化合物,使肺血管损伤导致肺动脉高压,使右心室发生排血障碍,加重右心室的后负荷,右心室肥厚,最终导致右心衰(RVF)。李莹等<sup>[17]</sup>证实,对实验动物实施肺动脉狭窄法可严重影响其体内的血液流动状态和相关血流动力学参数。Braun等<sup>[18]</sup>结扎Wistar大鼠肺动脉3周,使其成功出现了右心室肥大和心肌细胞凋亡的情况。然而Gomez-Arroyo等<sup>[19]</sup>发现在啮齿动物身上,尽管有压力后负荷明显升高,但线粒体的基因表达和代谢功能都被保留。且在严重的肺动脉结扎模型中,成年啮齿动物的围手术期的死亡率高达40%<sup>[20]</sup>。因此,采用此类方法制备右心衰竭具有一定的局限性。

野百合碱(MCT)是一种从豆科植物野百合中提取到的具有细胞毒性的生物碱,随着血液循环可沉积于肺小动脉壁及肺毛细血管,导致肺血管损伤而导致心衰发生。腹腔注射MCT 30~60 mg·kg<sup>-1</sup>后7 d内诱导大鼠肺动脉发生损伤,并且在第2周导致肺循环压力明显上升并形成肺动脉高压,3~6周后右心室收缩压(RVSP),中心静脉压(CVP),右心室肥厚指数[RV/(LV+S)]升高,右心

室压力变化速率 ( $\pm RVdp/dt_{max}$ ) 下降,表明右室衰竭模型制备成功<sup>[21-22]</sup>。该模型操作简单,复制成功率高,但是对于 MCT 给药剂量与造模时间需进行预实验确定。安金斗等<sup>[23]</sup>采用 MCT 30 mg·kg<sup>-1</sup>腹腔注射 4 周龄 SD 幼鼠,并以此考察了卡维地洛的干预作用。张军毅<sup>[24]</sup>采用 30 mg·kg<sup>-1</sup> MCT 腹腔注射 70~100 g 体质量的 SD 幼鼠制备心衰模型,4 周形成心衰,6 周右心衰竭程度加剧,具体指标体现在 CVP, RVSP, RV/(LV+S) 和肝脏质量/体质量 (HW/BW) 升高,  $\pm RVdp/dt_{max}$  下降,并以此探讨卡托普利和坎地沙坦的保护作用。

### 1.3 盐负荷法

本方法是通过给实验动物喂食去

氧皮质酮 (DOCA) 配合盐水,使其出现水钠潴留,增加心脏前后负荷来完成,必要时还可以配合切除实验动物单侧的肾脏。该方法的优点在于操作简单,价廉,可以观察到慢性心衰的早期病理生理变化。李慧丽等<sup>[25]</sup>切除雄性 SD 大鼠的左侧肾脏,并在手术结束 1 周肌内注射 25 mg/只的 DOCA,每周肌肉注射 2 次,连续 4 周,同时给予大鼠饮用含有 9 g·L<sup>-1</sup> NaCl 和 2 g·L<sup>-1</sup> KCl 的盐水,持续 8 周。结果发现虽然大鼠心率正常,也能维持相对正常的 LVSP 和 LVEDP,但左心室明显肥厚,  $\pm LVdp/dt_{max}$  明显下降,说明心肌内在舒缩能力受损,本模型代表了应激初期的心肌代偿作用。见表 1。

表 1 压力负荷型心衰模型总结

Table 1 Summary of pressure-overload heart failure model

模型名称	造模动物	造模方法	观测指标	特点
主动脉缩窄法	大鼠、小鼠	通过手术使得腹主动脉或升主动脉狭窄	LVEDP 升高, LVSP, $\pm LVdp/dt_{max}$ 下降	模拟临床上因动脉粥样硬化等主动脉狭窄所致的慢性心力衰竭,模型稳定可靠,重复性好。造模时间较长,需要 3~5 个月
肺动脉高压法	大鼠、小鼠	通过手术缩窄肺动脉,或者腹腔注射 MCT	RVSP, CVP, RV/(LV+S) 升高, $\pm RVdp/dt_{max}$ 下降	手术法的死亡率较高,采用此类方法制备右心衰竭具有一定的局限性;MCT 法复制的是右室衰竭模型,操作简单,复制成功率高,但是对于 MCT 给药剂量与造模时间需进行预实验确定
盐负荷法	大鼠	手术切除动物肾脏,并配合喂食 DOCA 和盐水	左心室肥厚, $\pm LVdp/dt_{max}$ 明下降	操作简单,可以观察到慢性心衰的早期病理生理变化

## 2 心脏缺血型

心肌缺血是临床最常见的心衰原因之一,临床多见于冠脉狭窄引起心肌供血不足所致,故也依据此原理在动物上复制心力衰竭病理模型。此方法是通过手术结扎实验动物的左冠状动脉或左前降支、左旋支造成心肌缺血,诱发心室重构,最终诱发左心衰竭。采用模型进行研究时,除用彩超观察心脏功能和形态外,应常对心肌进行病理学检查,观察心肌重构、纤维化或梗死程度。罗经宏等<sup>[26]</sup>对大鼠进行麻醉后,经其口腔进行气管插管,然后对其进行悬吊结扎手术,结扎其冠状动脉的左前降支根部,术后 2 周大鼠的左心室/体质量比值、左心室舒张末期内径 (LVEDD),左室舒张末期容积 (LVESD), LVSP 均升高,  $\pm LVdp/dt_{max}$ , LVEDP, 射血分数 (EF) 下降; Masson 染色显示左室胶原纤维增多。此类手术过程对实验者的技术有要求,而且术后动物的死亡率也居高不下,影响了其应用<sup>[27]</sup>。针对此问题,喻斌等<sup>[28]</sup>在制作大鼠常规心梗诱导心衰模型的基础上,对大鼠体质量、麻醉药剂量、气管插管方式、心脏暴露方法、缝合处理、心肺按压处理等进行了优选和改

良研究,结果认为选用 250~300 g 体质量的大鼠,10% 的水合氯醛以 3 mL·kg<sup>-1</sup> 剂量麻醉、无创气管插管、充分暴露心脏、小号针缝合、以 2 次/s 频率连续 5~6 次对大鼠进行心肺按压,可以减少术后大鼠死亡率,并且提供了从整体-组织-细胞及亚细胞的评价指标体系。

此外,李淑梅等<sup>[29]</sup>报道了一种急性左心衰竭模型的方法,经左心室内注射自体微血栓、同时短暂主动脉夹闭,造成冠状动脉微栓塞及左室微小心肌梗死,从而构建大鼠实验性左心衰模型。

### 3 心脏抑制型

此类模型是通过给予动物以心脏损伤或对引起心肌功能异常的化合物,造成心脏损伤或抑制心肌收缩功能,从而导致心力衰竭。多为急性心衰模型,常用的造模药物有阿霉素 (ADR),异丙肾上腺素 (ISO),戊巴比妥钠、普罗帕酮。

**3.1 ADR** 阿霉素是一种广谱抗肿瘤的化疗药物,会引起实验动物心肌组织氧自由基的损伤和生物膜脂质的过氧化反应<sup>[30-31]</sup>。阿霉素诱导心衰主要是由于累积作用而非药物浓度的高低,故而实验中最

好采用低浓度、多次给药方案<sup>[32]</sup>。因此,本方法所制备模型多反映慢性心力衰竭特点。将 SD 大鼠腹腔注射或静脉注射 2 ~ 5 mg·kg<sup>-1</sup> ADR, 给药 2 ~ 6 周,可观察到大鼠 LVSP, LVEDP, ± LV dp/dt<sub>max</sub> 等下降,心肌病理学观察发现细胞肌浆凝聚,炎症细胞浸润和间质水肿,以此确认心肌性心衰模型制备成功<sup>[33-36]</sup>。段伟等<sup>[37]</sup>选用 18 ~ 22 g 的 KM 小鼠,通过尾静脉注射 ADR 5 mg·kg<sup>-1</sup>,每周 1 次,连续 6 周复制慢性心力衰竭动物模型,用于探究肝细胞生长因子对急性失代偿性心力衰竭模型小鼠的保护作用。

此外,ADR 还被运用到斑马鱼这一新型模式生物上建立心脏损伤模型。徐卓然等<sup>[38]</sup>将 64.4 μmol·L<sup>-1</sup> ADR 作用于 24 hpf (hours post fertilization) 斑马鱼胚胎,制造斑马鱼心脏毒性模型,并进行了机制探讨。方少华等<sup>[39]</sup>将盐酸益母草碱与 20 mg·L<sup>-1</sup> ADR 联用于 48 hpf 斑马鱼胚胎,可观察到心率减慢、心脏区域出血的胚胎心脏中毒现象。陈云祥等<sup>[40]</sup>通过阿霉素诱导的斑马鱼心脏毒性模型探讨了枸杞多糖的保护作用。

**3.2 ISO** ISO 为 β 受体激动剂,可加快心率,增强心肌收缩力,长期使用可诱导心肌细胞纤维化和坏死,并导致心室重构,最终引发左心衰竭。文献报道发现,目前多采用腹腔注射或者皮下注射 ISO 2.5 ~ 5.0 mg·kg<sup>-1</sup> 连续 1 ~ 4 周后,以左心室/体质量比值, LVEDD, LVESD, LVSP, ± LV dp/dt<sub>max</sub>, LVEDP, EF, 血清中 B 型钠尿肽 (BNP) 等为衡量指标<sup>[41-42]</sup>。此类模型造模操作简单,容易上手,然而不同批次动物、不同批号药物、不同给药途径均会影响本模型的制备,因此试验前必须预试,以确定最终的实验方案。

王洋等<sup>[43]</sup>通过对 ISO 所致心衰模型大鼠灌胃氧化苦参碱,发现其能反转心肌肌钙蛋白 I (cTn I) 水平异常升高,改善左心室收缩和舒张功能及左心室重构,显著减轻 ISO 致大鼠心肌的病理学改变。张伟<sup>[44]</sup>考察了苦参碱对心衰大鼠的保护作用。ZHONG 等<sup>[45]</sup>采用 ISO 制备心衰模型并考察了纳他卡林对模型大鼠的保护作用。

**3.3 戊巴比妥钠** 戊巴比妥钠具有负性肌力作用,可严重抑制心肌收缩功能而致心衰。由于戊巴比妥钠大剂量快速注射可致动物麻醉甚至死亡,故一般采用微量输液泵静脉注射 1.5% 戊巴比妥钠,注射速度为 12 mL·h<sup>-1</sup>,观察到 + LV dp/dt<sub>max</sub> 降低 20% 以上,即认为急性心衰模型制备成功。此法操作简单,结果稳定,可用来评价化合物强心作用,但该模

型不能反映临床病理的变化。

马淑焯等<sup>[46]</sup>以 + LV dp/dt<sub>max</sub> 降低 40% 以上,为心衰造模成功标准,并以此为模型探究黄芪注射液的强心作用。郭瑶等<sup>[47]</sup>待 + LV dp/dt<sub>max</sub> 降低为原值的 20% ~ 30% 改为 3 mL·h<sup>-1</sup>,使 + LV dp/dt<sub>max</sub> 维持在这个范围内达到 5 min 后视为造模成功,并以此模型探讨了川芎嗪衍生物 liguzinediol 的对心力衰竭大鼠血流动力学的影响。此外,戊巴比妥钠还被用于 SD 乳鼠的原代心肌细胞。将 0.8% 戊巴比妥钠作用于心肌细胞 5 min 后能观察到心肌搏动明显减弱,即心衰模型制备成功,从而探讨受试药物的保护作用<sup>[48-50]</sup>。

**3.4 普罗帕酮** 普罗帕酮是高效、广谱抗心律失常药,能抑制心肌细胞的钠通道,降低动作电位的最大上升速率和幅度,降低心肌的自律性和兴奋性。本模型也是常用的急性心力衰竭动物模型。张宏等<sup>[51]</sup>选用 SD 大鼠,体质量 200 ~ 250 g,舌下静脉快推注 0.35% 盐酸普罗帕酮注射液 3 mL·kg<sup>-1</sup> 后,心率即显著减慢,数秒内降至最低,2.5 min 时平均降至给药前的 34.6%, + LV dp/dt<sub>max</sub> 为给药前的 41.9%, - LV dp/dt<sub>max</sub> 为给药前的 60.5%,且持续数十分钟。这一模型还被运用于探究红参提取物对心力衰竭的保护作用<sup>[52]</sup> 和附子与干姜配伍增强回阳救逆的作用机制研究<sup>[53-55]</sup>。见表 2。

## 4 展望

近年来研究人员在基础实验研究中主要选用大鼠和小鼠,其中又以制备压力负荷型动物心衰模型中的主动脉缩窄所致心衰模型较为常用。主动脉缩窄法、心脏缺血型等所致慢性心力衰竭模型适用于对神经体液、心室重构及心肌纤维化等的药效及病理学研究,戊巴比妥钠、普罗帕酮等急性心衰模型更适用于评价化合物强心作用,研究者们在从事抗心衰药物研究与开发时应根据实验要求选择合适的造模方法。此外,近年来,斑马鱼这一模式动物被广泛的应用于中药活性成分筛选<sup>[56-57]</sup>。斑马鱼具有胚胎发育快、实验周期短、实验成本低的特点,更为重要的是斑马鱼胚胎体外发育,第 1 周可以不依赖血液循环,这使得心血管系统缺陷的胚胎能够继续存活,具有支持完成药物对心脏毒性模型的保护研究的潜力。目前,已经建立了一些斑马鱼心脏损伤模型的方法<sup>[58-61]</sup>,但没有被很好的应用到心衰这一领域。笔者认为斑马鱼未来发展的前景应该更为广阔,基于此开发更简便、快捷、高通量的心衰模型,从而使得更多具有潜在的、有效的心脏保护作用的药

表 2 心脏抑制型心衰模型总结

Table 2 Summary of cardiainhibitory heart failure model

模型名称	造模动物	造模方法	观测指标	特点
阿霉素	大鼠、小鼠、斑马鱼	通过腹腔注射或者静脉注射大鼠、小鼠；通过浸泡给予斑马鱼	LVSP, LVEDP, $\pm$ LV dp/dt <sub>max</sub> 等下降, 病理检测发现心肌有炎症浸润、水肿等；斑马鱼心率减慢、心脏区域出血	模拟心肌心力衰竭。采用低浓度、多次给药的方案, 故而造模时间跟剂量需要预实验确定
异丙肾上腺素	大鼠、小鼠	腹腔注射或者皮下注射异丙肾上腺素	LVEDD, LVESD, LVSP, $\pm$ LV dp/dt <sub>max</sub> , LVEDP, EF, BNP 下降, 左心室/体质量升高	模拟左心衰竭。操作简单, 容易上手, 然而实验前必须预试以确定最终的造模剂量和时间
戊巴比妥钠	大鼠、心肌细胞	静脉注射 1.5% 戊巴比妥钠	+ LV dp/dt <sub>max</sub> 下降 20% 以上	模拟急性心力衰竭。此法操作简单, 结果稳定, 可用来评价化合物强心作用, 但该模型不能反映临床病理的变化
普罗帕酮	大鼠	舌下静脉推注 0.35% 盐酸普罗帕酮注射液	心率减慢, $\pm$ LV dp/dt <sub>max</sub> 下降	模拟急性心力衰竭。操作需要一定技术, 可用来评价化合物强心作用, 但该模型不能反映临床病理的变化

物被发现, 从而推动该疾病被人类“征服”的进程。

[参考文献]

[1] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-123.

[2] 郭美珠, 严世芸, 黄国毅, 等. 中药治疗慢性心力衰竭机制的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(36): 3617-3620.

[3] 毛静远, 朱明军. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识 [J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1258-1260.

[4] 徐创业, 蔺嫦燕. 大动物心衰模型研究进展 [J]. 北京生物医学工程, 2013, 32(5): 536-540.

[5] 包伟珂, 柏树令, 王军, 等. 升主动脉缩窄鼠模型制作及临床意义 [J]. 中国临床解剖学杂志, 1999(1): 68-69.

[6] Cutilletta A F, Rudnik M, Zak R. Muscle and non-muscle cell RNA polymerase activity during the development of myocardial hypertrophy [J]. J Mol Cell Cardiol, 1978, 10(8): 677-687.

[7] 侯剑辉, 叶博然, 刘钰君, 等. 大鼠慢性充血性心力衰竭模型的建立与评价 [J]. 现代医院, 2012, 12(4): 26-28.

[8] 胡咏梅, 李法琦, 罗羽慧, 等. 腹主动脉缩窄大鼠模型制作及临床意义 [J]. 重庆医科大学学报, 2004, 29(3): 322-324.

[9] 柏胜男. 大鼠舒张性心力衰竭动物模型的建立 [J]. 黑龙江医药, 2011, 24(6): 897-898.

[10] 姚志峰, 邹云增, 李纪明, 等. G-CSF 对压力超负荷引起的心室重构和心力衰竭的影响 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2007, 7(6): 317-323.

[11] ZHANG J, WANG Q Z, ZHAO S H, et al. Astaxanthin

attenuated pressure overload-induced cardiac dysfunction and myocardial fibrosis: partially by activating SIRT1 [J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1861(7): 1715-1728.

[12] 李晓梅, 马依彤, 杨毅宁, 等. 小鼠主动脉弓缩窄模型的建立及评价 [J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(11): 24-29.

[13] 王晓波, 何双双, 卢军, 等. 六味通心颗粒对腹主动脉狭窄诱导心衰模型大鼠的影响 [J]. 新疆中医药, 2011, 29(4): 5-7.

[14] 周才杰, 李俊, 廖雪珍, 等. 暖心胶囊对两种心衰模型大鼠心功能的影响 [J]. 中药材, 2011, 34(7): 1081-1085.

[15] 陈玉兴, 曾巧煌, 黄雪君, 等. 心脉康颗粒对腹主动脉狭窄致心衰大鼠心脏血流动力学的影响 [J]. 中成药, 2016, 38(1): 176-178.

[16] 王蕾, 江永萍, 康利, 等. 参附强心对腹主动脉缩窄大鼠心肌细胞 Bcl-2 表达及抗心衰作用机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 254-258.

[17] 李莹, 罗先武, 李映男, 等. 肺动脉局部狭窄对血液流动的影响 [J]. 清华大学学报: 自然科学版, 2009, 49(5): 707-710, 714.

[18] Braun M U, Szalai P, Strasser R H, et al. Right ventricular hyper-trophy and apoptosis after pulmonary artery banding: regulation of PKC isozvtnes [J]. Cardiovasc Res, 2003, 59(3): 658-667.

[19] Gomez-Arroyo J, Mizuno S, Szczepanek K, et al. Metabolic gene remodeling and mitochondrial dysfunction in failing right ventricular hypertrophy secondary to pulmonary arterial hypertension [J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(1): 136-144.

[20] Bogaard H J, Natarajan R, Henderson S C, et al.

- Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure [J]. *Circulation*, 2009, 120(20):1951-1960.
- [21] ZUO X R, WANG Q, CAO Q, et al. Nicorandil prevents right ventricular remodeling by inhibiting apoptosis and lowering pressure overload in rats with pulmonary arterial hypertension[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44485.
- [22] 刘娜,安金斗,冯嵩,等.不同剂量野百合碱诱导SD幼鼠右室阻力负荷性心力衰竭模型比较[J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(7):656-660.
- [23] 安金斗,梁芳,冯嵩.右心衰竭幼龄大鼠B型钠尿酸的变化及卡维地洛的干预作用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(7):571-576.
- [24] 张军毅.野百合碱致右心衰幼鼠Connexin43的变化及卡托普利和坎地沙坦的干预作用[D].郑州:郑州大学,2010.
- [25] 李慧丽,王彬尧,张峰,等.一种慢性心衰模型的建立[J]. *心脏杂志*, 2004, 16(3):287-288.
- [26] 罗经宏,李玲,高修仁.心肌梗死致心力衰竭大鼠模型构建方法的改进[J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2012, 33(5):687-690.
- [27] 张玉珠,张艳,于洪浩.益气活血复方对慢性心衰大鼠NRF-1影响的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(9):2378-2381.
- [28] 喻斌,周静,吕高红,等.心梗所致心衰大鼠模型复制的改良探及评价[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(4):577-580.
- [29] 李淑梅,曾凯,钟玲,等.经冠状动脉内注射自体微血栓构建大鼠急性左心衰竭模型[J]. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(14):1670-1673.
- [30] LU L, WU W, YAN J, et al. Adriamycin-induced autophagic cardiomyocyte death plays a pathogenic role in a rat model of heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 134(1): 82-90.
- [31] Salikova S P, Bakhtiarov R Z. The role of structural changes of the endothelium and myocardium in the development of experimental heart failure [J]. *Morfologiya*, 2008, 134(5): 20-25.
- [32] 彭成. *中医药动物实验方法学* [M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:472-475.
- [33] 李梅秀,田国忠,欧叶涛,等.大鼠阿霉素慢性心衰模型的制备与心衰指标的判定[J]. *解剖学杂志*, 2005, 27(3):176-178.
- [34] 王斌,张野,朱海娟,等.瑞芬太尼预处理对心力衰竭大鼠心肌的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(7):956-960.
- [35] 黄磊,许立,张雯,等.白藜芦醇改善阿霉素性心衰的机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(3):24-28.
- [36] 王楚盈,李玉梅,刘畅,等.附子人参有效组分配伍对阿霉素致慢性心衰大鼠血流动力学的影响及其机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(1):39-43.
- [37] 段伟,李力,刘新宾,等.肝细胞生长因子对急性失代偿性心力衰竭模型小鼠的保护[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(2):252-256.
- [38] 徐卓然,陈芳源,沈莉著,等.阿霉素对斑马鱼心脏毒性的评估及机制探索[J]. *诊断学理论与实践*, 2016, 15(1):30-36.
- [39] 方少华,李道俊,王正军,等.益母草碱对阿霉素致斑马鱼心脏毒性保护作用的初步研究[J]. *调查与实验研究*, 2013, 51(4):10-14.
- [40] 陈云祥,陈浩,张丽丽.阿霉素诱导的斑马鱼心脏毒性模型的建立及枸杞多糖保护作用的研究[C]//台湾毒物学学会.2013第七届海峡两岸毒理学研讨会大会手册.台湾,2013:1.
- [41] 康文慧,马元,罗明.两种剂量异丙肾上腺素制备心衰大鼠模型心功能的比较[J]. *同济大学学报:医学版*, 2009, 30(4):50-53.
- [42] 罗时珂,李萍,程曙曙.异丙肾上腺素诱导慢性心力衰竭大鼠模型的建立[J]. *重庆医学*, 2012(4):352-354.
- [43] 王洋,徐烨华,熊爱琴,等.氧化苦参碱抑制异丙肾上腺素诱导大鼠慢性心力衰竭及对ADMA代谢通路的影响[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(3):471-477.
- [44] 张伟.苦参碱对异丙肾上腺素诱导慢性左心衰的保护作用及其作用机制研究[C]//中国药理学会心血管药理专业委员会.第十届全国心血管药理学术会议暨2010(重庆)国际心血管疾病与药物高峰论坛论文集.重庆,2010:1.
- [45] ZHONG M L, ZHOU H M, LONG C L, et al. Natakalin ameliorates isoproterenol-induced chronic heart failure by protecting against endothelial dysfunction [J]. *Pharmacology*, 2016, 98(3): 99-110.
- [46] 马淑骅,胡剑江,王玉敏,等.黄茂注射液对两种急性心衰模型的强心作用比较[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 17(4):390-392.
- [47] 郭瑶,周静,卞慧敏,等.川芎嗪衍生物liguzinediol对戊巴比妥钠致急性心力衰竭大鼠血流动力学的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(6):170-174.
- [48] 徐菲飞,彭成,王茁伉,等.参附注射液对戊巴比妥钠致心衰模型心肌细胞膜ATP酶和相关离子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(7):196-199.
- [49] 谢晓芳,彭成,徐菲飞,等.人参皂苷类成分对戊巴比妥钠损伤心肌细胞ATP酶及相关离子的影响[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(5):61-64.
- [50] 董艳红,谢晓芳,李雪梅,等.人参皂苷Rg<sub>1</sub>配伍乌头

- 碱对体外培养心衰模型心肌细胞的保护作用[J]. 中国药房, 2017, 28(4): 472-475.
- [51] 张宏, 彭成, 展海霞, 等. 一种大鼠急性心力衰竭动物模型的建立方法[J]. 四川动物, 2008, 27(2): 296-298.
- [52] 杜巧辉, 彭成, 曹小玉, 等. 红参提取物对普罗帕酮所致大鼠急性心力衰竭的保护作用[J]. 现代临床医学, 2014, 40(3): 175-177.
- [53] 展海霞, 彭成. 附子与干姜配伍对心阳虚衰大鼠血浆肾上腺素、血管紧张素II、醛固酮及ANP、NT的影响[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(2): 12-14.
- [54] 曾代文, 彭成, 余成浩, 等. 附子干姜组分配伍对急性心衰心阳虚证大鼠血流动力学的影响[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(5): 93-96.
- [55] 贺抒, 戴鸥, 刘建林, 等. 附子水溶性生物碱治疗急性心力衰竭的研究[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 89-92.
- [56] 赵崇军, 田敬欢, 王金凤, 等. 斑马鱼在中药研究中的应用进展[J]. 中草药, 2015, 46(17): 2635-2648.
- [57] 田丽莉, 朱国福. 斑马鱼在中药研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 822-827.
- [58] 陈侃, 王长谦. 模式生物斑马鱼在心血管疾病研究中的应用[J]. 自然杂志, 2013, 35(1): 64-72.
- [59] 应军, 李晶晶, 黎响, 等. 落新妇苷对斑马鱼心脑血管疾病模型的作用研究[J]. 广东药学院学报, 2014, 30(4): 472-474.
- [60] 李智平, 韩利文, 何秋霞, 等. 原花青素对特非那定诱导的斑马鱼心脏损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3): 54-57.
- [61] 薛迪, 韩利文, 杨继芳, 等. 白藜芦醇对阿司咪唑诱导斑马鱼心脏损伤的保护作用[J]. 山东科学, 2015, 28(3): 29-33.

[责任编辑 邹晓翠]