

主动脉瓣关闭不全法建立新西兰兔心衰模型

王萧¹, 董浩然², 麦细焕³, 符路娣¹, 桑传兰¹, 梁旺¹

(1. 广州中医药大学实验动物中心, 广州 510405; 2. 河南中医学院, 郑州 450008;
3. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

【摘要】 目的 用主动脉瓣关闭不全法致新西兰兔心衰模型。方法 运用导管术造成新西兰兔主动脉瓣膜关闭不全, 制作超容量负荷型心衰模型。观察动物的毛色、精神状态、活动情况、饲料消耗指数、体重增加指数、呼吸频率等指标对该模型进行评价; 检测血清 SOD 活力和 MDA 含量, 判断模型组动物机体抗氧化能力; 利用酶联免疫法检测血清中 cAMP、cGMP 的变化情况; 利用基因芯片技术分析该模型基因表达差异。结果 模型动物 SBP、DBP 和 LVSP 著性下降, $LV + dp/dt$ 和 $LV \pm dp/dt$ 明显下降, LVDP 显著上升。模型组与正常组比较, 毛发枯槁, 活动减少, 进食减少, 反应迟钝, 精神萎靡, 抓起时反抗减轻。模型组呼吸频率加快; 模型组血清 SOD 活力低于正常组, MDA 含量高于正常组; 模型组血清 cAMP 明显低于正常组, cGMP 明显高于正常组; 利用基因芯片共检测出 665 个差异基因, 其中与心功能较密切相关的基因主要与离子通道、肌收缩、信号转导等功能有关。结论 采用主动脉瓣关闭不全法建立兔心衰模型方法可靠。主动脉关闭不全, 使心脏前负荷增加, 造成左心室舒张末期容积增加, 导致左心室扩大肥厚及心力衰竭。心肌组织基因芯片检测结果显示, 该模型基因表达出现了一定的变化。

【关键词】 心衰; 主动脉关闭不全; 新西兰兔; 动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2015) 02-0127-05

Doi: 10.3969/j. issn. 1005-4847. 2015. 02. 005

Establishment of a rabbit model of heart failure by aortic regurgitation

WANG Xiao¹, DONG Hao-ran², MA Xi-huan³, FU Lu-di¹, SANG Chuan-lan¹, LIANG Wang¹

(1. Laboratory Animal Center, 3. the First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Henan University of TCM, Zhengzhou 450008)

【Abstract】 Objective To establish a New Zealand rabbit model of heart failure by aortic regurgitation. **Methods** Adapting catheterization-induced aortic regurgitation to establish a volume overloat rabbit model of heart failure. The SBP, LVSP, LVDP, $LV + dp/dt$ and $LV \pm dp/dt$ were observed before and after modeling. The successful criteria of heart failure: the $LV \pm dp/dt$ was decreased more than 40% and the LVDP increased more than 40%, or the $LV \pm dp/dt$ fell down to less than 40% and the DBP should be decrease more than 40%. Evaluating the model by observing the coat color, mental status, physical activity, calculating the feed consumption index, weight gain index, heart rate, respiration frequency and other indicators. The activity of serum SOD and MDA concentration were assayed to determine the antioxidant capacity of the model animals. Enzyme-linked immunosorbent assay kit was used to detect the serum cAMP and cGMP concentration. Gene chip technology was used to analyze the difference of gene expression. **Results** After modeling, the hemodynamic index of SBP, DBP and LVSP were significantly decreased, LVDP was significantly decreased, LVDP was significantly increased and the $LV + dp/dt$ and $LV \pm dp/dt$ were significantly decreased. Compared with the normal control group, the model animals showed coat withered, less movement, less eating, unresponsiveness, listlessness, and reduced grab resistance after modeling. The respiratory rate of the model group was significantly increased, and this trend was increased over time. The serum SOD activity was lower, MDA concentration was higher, cAMP concentration was lower, and cGMP concentration was higher in the model group. 665 differentially expressed genes were detected. Compared with the human gene sequences, 16 characteristic genes were obtained. In these 16 genes, which were closely related to heart func-

[基金项目] 广东省科技计划(No. 2013B040200033); 广东省自然科学基金(No. 815104071000001)。

[作者简介] 王萧(1972-), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 人类疾病动物模型, E-mail: xwang72@gzucm.edu.cn

tion, were mainly related to ion channels, muscle contraction, and signal transduction function. **Conclusions** This reported method to establish rabbit model of heart failure by using aortic regurgitation is reliable. The aortic regurgitation increases cardiac preload, than leads to an increase of the left ventricular end-diastolic volume, and finally results in left ventricular hypertrophy and heart failure. The results of myocardial tissue gene chip test show that there are some changes in gene expression of the model rabbits.

[Key words] Heart failure; Aortic regurgitation; New Zealand rabbit; Animal model

心血管疾病的发病率和病死率非常高,严重威胁着人类的健康。充血性心力衰竭(CHF)是心血管疾病常见危重症。心脏前后负荷长期过重,心肌收缩力减弱,导致CHF^[1]。本研究采用主动脉瓣关闭不全的方法制作新西兰兔血容量超负荷型心衰模型,以血流动力学指标判断造模标准,并通过多个指标对该模型进行评价^[2,3]。

1 材料与方法

1.1 实验动物

32只普通级新西兰兔,雄性,3月龄,体重1.8~2.3 kg,由广州中医药大学实验动物中心提供【SCXK(粤)2013-0020】,实验在广州中医药大学实验动物中心进行【SYXK(粤)2013-0085】。

1.2 试剂与仪器

戊巴比妥钠(沃凯出品,批号:WS20051129),cAMP、cGMP酶联免疫吸附试验试剂盒(R&D),超氧化物歧化酶(SOD)测试盒(南京建成)。RM-6000 四道生理记录仪(日本光电公司),UV-mini1420 紫外可见分光光度计(日本岛津),4F、5F 介入用穿刺鞘管套装、7F 介入用引导钢丝(广州前茂医疗用品有限公司),酶标仪 MK3(赛默飞世尔仪器有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 造模及分组

32只新西兰兔随机选出16只造模,模型成功的14只随机分为模型15d和模型30d组,每组7只,2只死于急性心衰,造模失败,未纳入统计。其余16只随机分为正常15d组和正常30d组,每组8只。

采用主动脉瓣关闭不全法^[2-6]:将兔称重后固定,用戊巴比妥钠按30 mg/kg耳缘静脉注射麻醉,将动物仰位固定于手术台上,标记出右颈总动脉,消毒后分离右颈总动脉。分离颈总动脉结扎近心端,用止血钳夹住另一端,插入4F导管鞘管,埋管扎线固定。将静脉穿刺管插入鞘管中至主动脉瓣附近,用生理记录仪记录并计算主动脉收缩压(SBP)、主动脉舒张压(DBP)、左室收缩压(LVSP)、左室舒张压(LVDP)、左室最大上升速率(LV + dp/dt)、最大

变化速率(LV ± dp/dt)等值。将导管退至瓣膜口处,用消毒过的7F引导钢丝沿穿刺管一次性捅穿瓣膜,再重新记录以上各值。

判断模型标准:LV ± dp/dtmax 下降40%以上,LVEDP上升40%以上或LV ± dp/dtmax 下降达不到40%时,则需DBP下降40%以上。符以上条件,且20 min 内各参数稳定即为造模成功^[6,7]。

1.3.2 取材方法

造模后15d和30d分别对各组动物取材,检测相关指标。麻醉后耳中动脉取血5 mL,离心后取血清待测。取各组动物心脏称重,并计算心脏比重(心脏质量/体重);取左心室心肌组织,并剪成3块,取1块置于4%中性甲醛缓冲溶液中固定,样本按常规操作包埋,切片备病理检测用;取2块迅速至于液氮保存备组织芯片检测。

1.3.3 一般体征观察

一般体征评价主要观察动物的毛色、精神状况、活动量、抓起反抗能力、呼吸频率、体重增加指数、饲料消耗指数。观察动物毛色光泽度;观察动物精神及活动情况;观察动物抓起反抗情况;术后第3天起,每3天观察一次动物呼吸情况,选取10个观察点,每次观察都使动物处于平静状态,轻轻抓起动物并轻柔抚摸动物使其放松处于平静状态,然后使其胸腹向上,测每分钟呼吸频率并记录;分别于造模后15d和30d称量动物体重,与造模前体重比较得出体重增加量,然后除以天数(15、30)即得出体重增加指数;每只动物每日消耗饲料量即为饲料消耗指数,每只动物每天给饲料200g,次日给料时称量剩余饲料重量,计算饲料消耗量,称量后清空料盒,重新给料200g,每日计算当天饲料消耗量。

1.3.4 血清 cAMP、cGMP 与血清 SOD、MDA 含量检测

通过cAMP、cGMP酶联免疫吸附试验试剂盒检测血清cAMP和cGMP浓度,并计算cAMP/cGMP比值;通过SOD、MDA试剂盒检测血清SOD、MDA的含量。

1.3.5 基因芯片检测

取左心室心肌组织,检测各组动物基因表达变

化情况。基因芯片 [Agilent Rabbit Oligo Microarray (4 × 44K)] 由上海钰森生物技术有限公司提供并作基因检测。

1.4 统计方法

实验数据利用 SPSS12.0 进行单因素方差分析,结果以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。

2 实验结果

2.1 血流动力学变化

造模后 SBP、DBP 和 LVSP 血流动力学指标显著性下降 ($P < 0.05$), LVDP 显著上升 ($P < 0.05$), LV \pm dp/dt 和 LV \pm dp/dt 血流动力学指标明显下降 ($P < 0.05$)。其中 SBP、DBP、LVSP、LVDP、LV \pm dp/dt、- dp/dt、LV \pm dp/dt 的变化率分别为 33.26%、39.65%、30.33%、279.35%、41.32%、46.02%、43.50% (表 1)。

2.2 一般体征变化

造模 1d 后各组动物均恢复进食, 10d 后模型组

表 1 造模前后血流动力学指标变化 ($\bar{x} \pm s$, $n = 14$)

Tab. 1 Hemodynamic changes before and after modelling

指标 Indexes	造模前 Before modelling	造模后 After modelling	变化率/% Rate
SBP(mmHg)	122.30 \pm 7.63	81.50 \pm 7.09 **	33.26 \pm 5.64
DBP(mmHg)	91.00 \pm 8.56	54.70 \pm 7.48 **	39.65 \pm 8.53
LVSP(mmHg)	118.10 \pm 7.13	82.30 \pm 7.45 **	30.33 \pm 4.35
LVDP(mmHg)	-0.92 \pm 2.37	1.65 \pm 3.23 **	279.35 \pm 156.81
+ dp/dt(mmHg/s)	5435 \pm 596.31	3200 \pm 648.07 **	41.32 \pm 10.37
- dp/dt(mmHg/s)	3935 \pm 1257.88	2060 \pm 544.06 **	46.02 \pm 10.17
\pm dp/dt(mmHg/s)	9370 \pm 1777.67	5260 \pm 928.8 **	43.50 \pm 6.89

注: 造模后与造模前比较, ** $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the indexs before modeling, ** $P < 0.01$.

表 2 各观测点兔呼吸次数 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Breath frequency at each observation time points

组别 Groups	n	3 d	6 d	9 d	12 d	15 d
正常 15 d Normal group 15 d	8	48.22 \pm 2.59	49.33 \pm 2.64	49.33 \pm 2.54	47.33 \pm 1.80	47.22 \pm 1.48
模型 15 d Model group 15 d	7	53.13 \pm 3.09 **	54.88 \pm 2.89 **	55.88 \pm 3.18 **	57.5 \pm 3.51 **	57.63 \pm 3.81 **
	n	18 d	21 d	24 d	27 d	30 d
正常 30 d Normal group 30 d	8	48.63 \pm 2.72	49.25 \pm 2.43	48.86 \pm 2.59	49.13 \pm 2.03	48.88 \pm 2.10
模型 30 d Model group 30 d	7	58.78 \pm 2.95 **	59.44 \pm 3.90 **	61.00 \pm 3.97 **	60.33 \pm 4.58 **	60.00 \pm 5.29 **

注: 与同一观测点正常组比较, ** $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the normal groups at same observation time points, ** $P < 0.01$.

表 3 造模后兔饲料消耗指数与体重增加指数比较 ($\bar{x} \pm s$, g)

Tab. 3 Feed consumption index and weight gain index after modeling

组别 Groups	n	体重增加指数 Weight gain index	饲料消耗指数 Feed consumption index
正常 15 d Normal group 15 d	8	26.87 \pm 3.41	100.47 \pm 12.99
模型 15 d Model group 15 d	7	19.25 \pm 3.47 **	76.49 \pm 13.12 **
正常 30 d Normal group 30 d	8	25.5 \pm 3.53	100.92 \pm 11.54
模型 30 d Model group 30 d	7	21.00 \pm 3.41 ▲▲	85.42 \pm 21.23 ▲

注: 模型 15 d 组与正常 15 d 对照组比较, ** $P < 0.01$; 模型 30 d 组与正常 30 d 对照组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the normal group at 15 d, ** $P < 0.01$; Compared with the normal group at 30 d, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$.

动物活动明显减少, 进食减少, 反应迟钝, 正常组动物无明显变化。正常组新西兰兔毛色光亮, 活动频繁, 精神活泼, 抓起时反抗强烈; 造模后 15d 模型动物毛发枯槁, 与正常组相比活动减少, 精神萎靡, 抓起反抗减轻; 造模后 30d 模型动物毛发枯槁、发黄, 活动显著减少, 精神萎靡加重, 抓起时反抗不明显。

正常组各个观察点观察动物呼吸次数比较无差异, 各观察点模型组动物呼吸频率明显高于正常组 ($P < 0.01$), 且随造模时间的增加, 动物呼吸频率有加快的趋势, 进一步证实了该模型的稳定性和慢性变化过程(表 2)。

2.3 体重增加指数和饲料消耗指数

与正常组比较, 模型 15 d 组体重增加指数差异有显著性 ($P < 0.01$), 饲料消耗指数差异显著造模 ($P < 0.01$); 与正常组比较, 模型 30 d 组体重增加指数差异有显著性 ($P < 0.05$), 饲料消耗指数差异有显著性 ($P < 0.05$) (表 3)。

2.4 血清 SOD、MDA 测定

与正常 15 d 组比较,模型 15 d 组 SOD 活性明显低于正常 15 d 组($P < 0.05$),与正常 30 d 组比较,模型 30 d 组 SOD 活性显著低于正常 30 d 组($P < 0.01$),而正常 15 d 组与正常 30 d 组比较,差异无显著性。与正常 15 d 组比较,模型 15 d 组 MDA 含量明显高于正常 15 d 组($P < 0.05$),与正常 30 d 组比较,模型 30 d 组 MDA 含量高于正常 30 d 组($P < 0.01$),而正常 15 d 组与正常 30 d 组比较,差异无显著性(表 4)。

2.5 血清 cAMP、cGMP 的变化

与正常组比较,造模后 15 d、30 d 血清 cAMP 明显降低,血清 cGMP 明显升高,cAMP/cGMP 比值明显下降;在各模型组中,与造模 15 d 组比较,造模 30 d 组血清中 cAMP 明显降低,cAMP/cGMP 比值明显下降(表 5)。

表 5 不同造模时间血清 cAMP 与 cGMP 含量($\bar{x} \pm s$, pmol/mL)

Tab. 5 Serum cAMP and cGMP content of each group

组别 Groups	n	cAMP	cGMP	cAMP/cGMP
正常 15 d Normal group 15 d	8	54.76 ± 6.12	53.92 ± 8.96	1.01 ± 0.55
模型 15 d Model group 15 d	7	48.21 ± 7.28 [*]	100.74 ± 30.04 [*]	0.47 ± 0.19 [*]
正常 30 d Normal group 30 d	8	57.32 ± 6.84	57.72 ± 8.87	0.99 ± 0.61
模型 30 d Model group 30 d	7	41.52 ± 7.93 ^{▲▲}	120.37 ± 31.52 [▲]	0.34 ± 0.16 [▲]

注:模型 15 d 组与正常 15 d 对照组比较,^{*} $P < 0.05$;模型 30 d 组与正常 30 d 对照组比较,[▲] $P < 0.05$,^{▲▲} $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the normal group at 15 d,^{*} $P < 0.05$;Compared with the normal group at 30 d,[▲] $P < 0.05$,^{▲▲} $P < 0.01$.

2.6 基因芯片检测结果

15 d 模型组与 30 d 模型组及同一时间点正常组的 4 张芯片,共检测 43,663 个基因。差异 2 倍以上的基因,15 d 正常组与 30 d 正常组之间有 4843 个基因。正常组间 38,820 无差异基因中,有 4036 个基因在造模后 15 d 组与正常 15 d 组间存在差异;2314 个基因在 30 d 模型组与 30 d 正常组间存在差异。15 d、30 d 两组差异基因有 665 个交集基因(如图 1)。NCBI 中功能注释明确的兔基因与人的基因序列比对,得到 16 个功能明确的基因,其中上调基因 9 个,下调基因 7 个,与心功能密切相关的基因主要与离子通道、肌收缩、信号转导等功能有关。

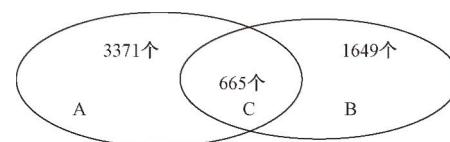
表 4 各组动物血清 SOD 活性和 MDA 含量($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Serum SOD activity and MDA content of each group

组别 Groups	n	SOD U/mL	MDA nmol/mL
正常 15 d Normal group 15 d	8	149.03 ± 12.65	3.48 ± 0.64
模型 15 d Model group 15 d	7	128.35 ± 15.32 [*]	5.26 ± 0.82 ^{**}
正常 30 d Normal group 30 d	8	164.08 ± 16.2	3.68 ± 0.46
模型 30 d Model group 30 d	7	139.3 ± 6.81 ^{▲▲}	5.33 ± 1.36 [▲]

注:模型 15 d 组与正常 15 d 对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;模型 30 d 组与正常 30 d 对照组比较,[▲] $P < 0.05$,^{▲▲} $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the normal group at 15 d,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;Compared with the normal group at 30 d,[▲] $P < 0.05$,^{▲▲} $P < 0.01$.



注:A. 15 d 造模组与正常组比较差异基因;B. 30 d 模型组与正常组比较差异基因;C. 15、30 d 模型组与正常组比较存在差异基因。

图 1 15、30 d 模型组与正常组比较存在基因差异情况
A. Difference of gene expression of 15 d model group compared with the normal group; B. Difference of gene expression of 30 d model group compared with the normal group; C. Difference of gene expression of 15 d and 30 d model groups compared with the normal group.

Fig. 1 Differences of the gene expression of 15 d and 30 d model groups compared with the normal group

3 讨论

主动脉关闭不全时,左心室舒张期的同时接受来自于左心房泵入的血液和主动脉返流的血液,导致左心室充血压力过度,压力超负荷。LV \pm dp/dt 是评价心肌收缩能力的重要指标;LVDP 间接反映了左心室功的功能,左心室舒张不全时或者回心血量增加时会升高。造模前与造模后血流动力学各指标均有显著变化,主动脉瓣关闭不全可使 LV \pm dp/dt 绝对值减少,DBP 下降,LVDP 升高,这与文献报道相符^[7]。

测定 MDA 含量,可检测脂质过氧化程度^[8,9]。SOD 是一种胞质中能够清除氧自由基的重要抗氧化酶,保护细胞免受强毒性氧自由基损伤^[10]。体内自由基的清除主要依靠 SOD 等抗氧化酶系统,SOD 含量能够反映机体的抗氧化能力,因此测定 SOD 活性能够反映出心肌内抗脂质氧化能力^[11]。

模型组血清 SOD 活性明显低于正常组,说明模型组动物的抗氧化能力低于正常组,模型组血清 MDA 含量明显高于正常组,表明模型组动物机体受自由基攻击较强,氧化程度加重,受损程度高。该模型心功能降低,机体自由基含量增加,使机体抗氧化能力降低。

血清 cAMP 和 cGMP 能够作为衡量心功能的一个敏感性指标,其血清浓度的异常变化在心血管疾病的发生过程中起着重要作用,二者功能作用相反,cAMP 与心脏功能呈正相关,cGMP 负相关^[13-16]。cAMP 血清浓度的增加在一定程度上可能是机体的一种代偿机制,cGMP 可抑制心肌收缩力,促进血小板聚积,而加重心衰^[17]。本研究结果表明,随着心衰程度加重,血清 cGMP 含量增加,而血清 cAMP 含量和 cAMP/cGMP 比值下降,提示血清 cAMP、cGMP 含量和 cAMP/cGMP 比值可较好地反映心衰程度,可作为敏感性指标对该模型进行评价。

模型组与正常组基因表达发生了一些变化,从基因表达层面上进一步揭示了该模型的一些病理机制。心衰与心肌收缩舒张、信号转导、离子通道等明显相关^[18-21]。本研究筛选的 16 个心功能密切相关的基因,主要与离子通道、心肌收缩、信号转导等功能相关,为探明主动脉关闭不全造成心衰的发病机制打下了一定基础。

参考文献

- [1] Maillet M, Lynch JM, Sanna B, et al. Cdc42 is an antihypertrophic molecular switch in the mouse heart [J]. J Clin Invest, 2009, 119 (10): 3079 – 3088.
- [2] 许庆文,刘启德,王萧,郑辉. 血容量超负荷型兔心功能不全模型方法探讨 [J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13 (03): 172 – 173 + 191.
- [3] 刘惠良. 心脏收缩力调节对慢性心力衰竭兔心功能影响及其机制研究 [D]. 河北医科大学, 2014.
- [4] 徐淑云. 药理实验方法学 [M]. 第二版. 北京, 人民卫生出版社, 1991: 962.
- [5] 王萧,许庆文,翁书和. 强心方对超容量负荷型心衰兔模型的治疗作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13 (1): 26 – 27.
- [6] 王萧,郭学军,谢玲玲,等. 强心方对超容量负荷型心衰模型兔的治疗作用 [J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23 (3): 241 – 244.
- [7] 卢兴. 心力衰竭 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 1117.
- [8] 杨晓荣. 脑心康 II 号口服液对心肌缺血大鼠 SOD、GSH-PX、MDA 的影响 [D]. 吉林大学, 2011.
- [9] 吴艳春. 茵参护心汤对急性心肌缺血再灌注损伤大鼠 MDA 及 SOD 的影响 [D]. 黑龙江中医药大学, 2009.
- [10] 刘国利,沈途,张海燕,等. 异氟醚预处理对幼兔缺血再灌注损伤心肌 MDA、SOD 及 ICAM-1 mRNA 的影响 [J]. 山东医药, 2010, 50 (51): 23 – 24.
- [11] 王嵘,苏晓灵,周白丽. 葛根素对兔心肌缺血再灌注损伤时 SOD、ANF 含量的变化 [J]. 青海医学院学报, 2005, 26 (2): 102 – 104.
- [12] 冼绍祥. 心力衰竭中西医结合研究基础与临床 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 89.
- [13] 李艳芳,张献. 心脏环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷的受体调节及其交互作用 [J]. 中国循环杂志, 2002, 17 (3): 238 – 240.
- [14] Miller CL, Cai Y, Oikawa M et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 1 A: a key regulator of cardiac fibroblast activation and extracellular matrix remodeling in the heart [J]. Basic Res Cardiol, 2011, 106: 1023 – 1039.
- [15] 李艳芳,张献. 心脏环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷的受体调节及其交互作用 [J]. 中国循环杂志, 2002, 17: 238 – 240.
- [16] 金戈,董晓丽,明海霞,等. 益气活血颗粒对大鼠心气虚证 cAMP/cGMP 影响的研究 [J]. 中医药学报, 2013, 03: 75 – 79.
- [17] 丁娜. 不同频率电针对心肌缺血模型大鼠心包经穴区电阻值及 NE、cGMP 影响的研究 [D]. 北京中医药大学, 2013.
- [18] Miyamoto MI, del Monte F, Schmidt U, et al. Adenoviral gene transfer of SERCA2a improves left-ventricular function in aortic-banded rats in transition to heart failure [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 18, 97 (2): 793 – 798.
- [19] 石向江,刘璐. 心衰的基因治疗进展 [J]. 新疆医学, 2007, 37 (1): 99 – 102.
- [20] Chen J, Lee SK, Abd-Elgaliel WR, et al. Assessment of cardiovascular fibrosis using novel fluorescent probes [J]. PLoS One, 2011, 20, 6 (4): e19097.
- [21] Sesti C, Kloner RA, Gene therapy in congestive heart failure [J]. Circulation, 2004, 110: 242 – 243.