

黄克,左可可,顾宁. 冠状动脉微血管疾病实验动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(11): 1648-1662.

HUANG K, ZUO K K, GU N. Research progress in experimental animal models of coronary microvascular disease [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(9): 1648-1662.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.11.009

冠状动脉微血管疾病实验动物模型的研究进展

黄克¹, 左可可², 顾宁^{2*}

(1. 南京中医药大学, 南京 210046; 2. 南京中医药大学附属南京中医院, 南京 210022)

【摘要】 冠状动脉微血管疾病 (coronary microvascular disease, CMVD) 指在动脉粥样硬化性或非动脉粥样硬化性致病因素作用下, 冠状前小动脉、小动脉和毛细血管结构或功能异常引发心肌缺血的临床综合征。因 CMVD 发病机制复杂、临床诊断困难、发病率日益攀升, 故构建能多方面反映疾病特征的动物模型并开发针对性治疗药物便显得尤为迫切。目前构建 CMVD 动物模型主要通过增加压力负荷、扰乱代谢等方式以模拟高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病引起的继发性微血管病变, 或通过手术结扎冠脉、注射致栓剂等方式直接诱导微血管栓塞。本文系统综述了 CMVD 动物模型的物种特点, 概述其造模方法、适应症及优缺点, 以期 CMVD 基础研究提供参考。

【关键词】 冠状动脉微血管疾病; 动物模型; 造模方法; 研究进展

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 11-1648-15

Research progress in experimental animal models of coronary microvascular disease

HUANG Ke¹, ZUO Keke², GU Ning^{2*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 2. Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210022, China)

Corresponding author: GU Ning. E-mail: jsguning@163.com

【Abstract】 Coronary microvascular disease (CMVD) is a clinical syndrome characterized by myocardial ischemia caused by structural or functional abnormalities of the coronary precapillary arterioles, small arteries, and capillaries, resulting from atherosclerotic or non-atherosclerotic pathogenic factors. Given the complex pathogenesis of CMVD, its increasing incidence, and the challenges in clinical diagnosis, it is crucial to develop animal models that can comprehensively reflect the disease's characteristics and use these models to develop targeted therapeutic agents. Current approaches to constructing CMVD animal models primarily involve increasing hemodynamic load and disrupting metabolism to simulate secondary microvascular changes caused by diseases such as hypertension and diabetes, or directly inducing microvascular obstruction through surgical ligation of the coronary arteries or injection of

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目 (81774229), 第四批江苏省名老中医药专家传承工作室建设项目 (苏中医科教 [2021] 7 号), 江苏省中医药科技发展计划面上项目 (MS2023049), 南京中医药大学自然科学基金项目 (XZR2023063), 南京市中医药青年人才培养计划项目 (ZYQ20043), 江苏省研究生科研与实践创新计划项目 (SJCX_1071)。

Funded by National Natural Science Foundation of China General Project (81774229), Jiangsu Province Famous and Senior Traditional Chinese Medicine Experts Inheritance Studio Construction Project of the Fourth Batch (Su Zhongyi Kejiao [2021] No. 7), Jiangsu Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Plan General Project (MS2023049), Nanjing University of Chinese Medicine Natural Science Foundation Project (XZR2023063), Nanjing Youth Talent Training Program in Traditional Chinese Medicine (ZYQ20043), Postgraduate Research and Practice Innovation Program of Jiangsu Province (SJCX_1071).

【作者简介】 黄克, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗心血管疾病。Email: 1019541197@qq.com

【通信作者】 顾宁, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中西医结合治疗心血管疾病。Email: jsguning@163.com

thrombogenic agents. This article systematically reviews the characteristics of commonly used experimental animals in CMVD models, summarizes the method of model construction, the indications, and their advantages and disadvantages, to provide a reference for basic research in CMVD.

【Keywords】 coronary microvascular disease; animal model; modeling method; research progress

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

《2024 世界卫生组织统计报告》指出,缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)为目前全球范围内致死致残的首要元凶^[1]。既往研究认为 IHD 主要归因于心外膜冠状动脉粥样硬化引起的大血管阻塞,而近期研究则日渐凸显出由冠状动脉微血管疾病(coronary microvascular disease, CMVD)引发的缺血伴非阻塞性冠脉病变(ischaemia with non-obstructive coronary arteries, INOCA)在 IHD 中的重要性^[2]。

CMVD 以冠脉微小血管结构或功能异常致心肌灌注调节受损为特征,患者常存在胸闷不适、心绞痛等心肌缺血主观症状及客观证据,而冠脉造影未见明显血管阻塞。其危险因素与糖尿病、肥胖、高血压等心血管疾病高度重叠^[3]。作为一种多因素、多表型的复杂疾病,其发病机制尚不清晰。目前其治疗策略以危险因素控制及症状管理为主,疗效有限,缺乏特异性干预手段^[4-5]。流行病学研究显示,CMVD 影响约 2/3 的 INOCA 患者,且与主要不良心脏事件风险增加显著相关,且随着人口老龄化的进展更使其疾病负担持续加剧^[6]。因此,深入探究 CMVD 发病机制并开发精准干预策略,对于应对老龄化带来的健康挑战具有重要意义。

CMVD 的发病涉及多种危险因素的交互作用,由于冠脉微血管可视化技术的匮乏,且现有微血管评估技术存在敏感性欠佳、诊断阈值设定争议、无法有效评估冠脉痉挛等问题,阻碍了 CMVD 的诊疗^[7]。因其诊断标准的不明确致使临床样本获取困难,进一步制约其机制研究进展。相比之下,动物模型凭借经济高效、可重复性强、操作便捷等优势,成为解析 CMVD 发病机制与探究治疗策略的重要载体。目前其造模方式主要通过增加压力负荷、扰乱代谢等方式以模拟高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病引起的继发性微血管病变,或通过手术结扎冠脉、注射致栓剂等方式直接诱导微血管栓塞^[8]。然而这

些动物模型尚难以概括 CMVD 复杂的多维度病理特征。基于此,本文将系统综述 CMVD 研究所选取的各类实验动物的相关特点,概述其造模方法、适应症及优缺点,以期 CMVD 深入研究提供参考。

1 实验动物的种类

1.1 实验用犬

由于犬心脏电生理特性与人类较为相似,且杂交犬能模拟人类轻微的遗传变异特征而成为心脏实验研究的理想模型。但因其左冠脉优势型循环及丰富的侧支循环,结扎冠脉后仍能维持大于 40% 的血流而减少 CMVD 发生,这与人类存在较大差异^[9]。且严格的伦理审查及昂贵的管理费用将更加限制其应用^[10]。

1.2 实验用猪

小型猪(体质量 40 ~ 50 kg)因心脏解剖特点(右冠脉优势型、侧支循环稀疏)、传导系统及心肌能量代谢机制与人类相近而被优选用于心血管疾病造模^[11]。但猪侧支循环稀疏故对急性冠脉闭塞的耐受性较差,术后心律失常风险较高。此外猪的快速增重会影响心脏功能的长期连续监测。近年来研究者选择体型可控的微型猪,通过结扎冠脉左前降支第一对角线分支联合抗心律失常预处理构建模型,可以较好地规避上述问题^[12-13]。

1.3 实验用绵羊

绵羊因其侧支循环稀疏及心肌梗死后的心室重塑特征而适用于心梗后 CMVD 研究。相较于猪,绵羊性格温顺、体质量增长均匀、心脏力-频率关系和心输出量与人类相似,更适合长期实验及置入医疗器械^[14]。针对其胸骨结构狭窄、心脏在长轴方向上向腹侧倾斜明显、在心肌梗死期间易发生心律失常等问题,通过左外侧开胸术联合抗心律失常预防治疗可有效改善手术暴露并降低死亡率^[15-16]。

1.4 实验用兔

兔因其快速繁殖和易于管理的特性成为经济高效的动物模型,其心脏生理和冠脉结构比啮齿类动物更接近人类^[17]。且兔对高脂饮食敏感,其脂蛋白代谢与人类高度相似,是研究由动脉粥样硬化相关 CMVD 机制的理想模型^[18]。然而兔与人类心率差异较大,使得探究运动对兔冠脉微血管的影响较为困难^[19]。

1.5 实验用啮齿类动物

啮齿类动物模型凭借低维护成本、高繁殖率、明确的遗传学特征、与人类基因的高度同源

性,结合成熟的基因编辑技术而在分子机制研究中独具优势^[20]。但其心脏体积较小导致冠脉血流监测困难,虽现存高分辨率成像技术,但使用成本高昂,且其心脏动力学及冠脉解剖结构与人类存在较大差异:如静息心率、心肌血流量和耗氧量远高于人类,心肌细胞肌球蛋白重链类型较人类不同,其冠脉在心肌中的深度更深,包含较少平滑肌细胞层^[21],其心肌细胞动作电位缺乏平台期,可能影响心脏收缩功能和对疾病干预策略的响应。表 1 总结了不同类型实验动物在 CMVD 模型构建中的优缺点及改良方案。

表 1 常见 CMVD 实验动物类型、优缺点及现存改良方案

Table 1 Common experimental animal type for CMVD, advantages, disadvantages and current improvement strategies

实验动物种类 Experimental animal types	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	改良方案 Improvement strategies
实验用犬 Experimental dogs	心脏电生理特性与人类相似;杂交犬可模拟轻微遗传变异 Cardiac electrophysiological properties are similar to humans; hybrid dogs mimic mild genetic variations	侧支循环丰富 ^[9] ;伦理审查严格,管理费用高 ^[10] Rich collateral circulation ^[9] ; strict ethical review and high management costs ^[10]	-
实验用猪 Experimental pigs	心脏解剖特点、心脏传导系统、心肌能量代谢机制与人类高度相似 ^[22] Anatomical features of the heart, the cardiac conduction system and the mechanism of myocardial energy metabolism are highly similar to those of humans ^[22]	急性冠脉闭塞耐受性差,术后心律失常风险高;快速增重影响长期监测 Poor tolerance to acute coronary occlusion high arrhythmia risk; rapid weight gain complicates long-term monitoring	微型猪控制体型;术前抗心律失常药物预防;结扎冠脉左前降支对角线分支以减小手术风险 ^[12-13] Use miniature pigs for controlled size; preoperative antiarrhythmic therapy; ligate left anterior descending diagonal branch to reduce surgical risk ^[12-13]
实验用绵羊 Experimental sheep	冠脉侧支循环稀疏;心室重塑特征与人类相似;适合长期实验和医疗器械置入 ^[14] Sparse coronary collaterals; human-like post-infarction remodeling; suitable for long-term studies and device implantation ^[14]	胸骨狭窄,心脏倾斜明显,手术操作困难;心律失常风险高 Narrow sternum, ventral heart tilt complicate surgery; high arrhythmia risk	采用左外侧开胸术改善手术暴露;抗心律失常药物预防;优化术后护理降低死亡率 ^[15-16] Left lateral thoracotomy for better exposure; prevention with antiarrhythmic drugs; enhanced postoperative care to reduce mortality ^[15-16]
实验用兔 Experimental rabbits	快速繁殖、易于管理;冠脉结构接近人类 ^[17] ;高脂饮食敏感,常用于动脉粥样硬化导致 CMVD 研究 ^[18] Rapid breeding and easy management; coronary structure close to humans ^[17] ; Sensitive to high-fat diet, commonly used in studies of CMVD caused by atherosclerosis ^[18]	与人类心率差异大;探究运动对冠脉微血管影响研究受限 ^[19] Significant heart rate differences from humans; challenges in studying exercise effects on microvasculature ^[19]	-
实验用啮齿类动物 Experimental rodents	成本低、繁殖快;遗传背景明确,适合基因编辑研究 ^[20] Low cost, high reproduction rate; clear genetics for gene editing studies ^[20]	心脏体积小,冠脉血流测量困难;心脏动力学和冠脉解剖结构与人类差异大 ^[21] Small heart size, complicates coronary flow measurement; significant differences in dynamics and anatomy from humans ^[21]	应用高分辨率成像技术监测冠脉血流 High-resolution imaging for coronary flow

2 实验用动物模型的制备

2.1 压力超负荷诱导的 CMVD 模型

CMVD 常继发于高血压、心力衰竭,通过增加动物心脏后负荷,可模拟人类高血压性微血管病变的病理过程。

2.1.1 手术诱导

(1) 主动脉缩窄术:通过缩窄主动脉弓(transverse aortic constriction, TAC)和腹主动脉(aortic arch aonstriction, AAC)。可增加左心室压力负荷,诱导左心室射血功能障碍,促进心肌细胞凋亡、坏死,从而损伤微血管。

TAC 是目前研究左心室压力超负荷最常用的手术方法,研究者将雄性 C57BL/6J 小鼠(8 周龄,22 ~ 24 g)以 50 mg/kg 浓度腹腔注射戊巴比妥钠麻醉,2.0% 异氟醚麻醉维持麻醉,经口气管插管连接小动物呼吸机,设定其潮气量为 2 ~ 3 mL,呼吸频率为每分钟 100 次,经胸骨左缘第 2 肋间隙创建 2 ~ 3 mm 纵行切口。分离胸腺,将针头垫于 7-0 缝合线与主动脉弓之间,拔针使主动脉收缩约 70%。免疫荧光染色显示,TAC 小鼠术后 8 周心脏微血管密度和微血管/心肌细胞比值较假手术组显著降低,与血管生成相关的 VEGF-VEGFR-Akt 通路表达下调,提示 TAC 诱导的心力衰竭小鼠微血管密度稀疏并出现血管新生障碍^[23]。

AAC 操作无需气管插管,麻醉、消毒后,于雄性 Wistar 大鼠左下肋弓处纵向切开,暴露肾上方的腹主动脉,将 5 号钝针垫于腹主动脉与 4-0 线之间,缓慢拔针将腹主动脉缩窄约 50%。术后 4 周电镜观察显示心脏微血管出现不规则的充盈缺损,病理组织染色发现微血管内皮细胞数量显著减少,微血管密度明显降低。此外,舒张血管因子内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和环鸟苷酸的表达也有所下降,提示冠脉微血管出现结构及功能异常^[24]。

上述术式已形成标准化操作流程,能根据造模时间及调整缩窄程度模拟人类高血压至心力衰竭不同阶段的微血管损伤,为降压及应对术后炎症、纤维化药物的筛选提供了直接应用场景。因 AAC 能在一定程度上引起肾缺血,激活肾素-

血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),故更适合研究神经激素异常条件下 CMVD 的机制。

(2) 肾动脉缩窄术:缩窄肾动脉通过一肾一夹(one kidney one clip, 1K1C)法和二肾一夹(two kidney one clip, 2K1C)法以减少肾血流,导致水钠潴留,激活 RAAS 及交感神经从而升高血压,引发 CMVD。

研究人员将雄性犬腹腔麻醉后,取腹部正中切口入腹分离犬单侧肾动脉,利用无菌银夹使单侧肾血流量下降 50% ~ 70%,即为 1K1C 法。手术 6 周后测定心肌淋巴流速,与对照组相比,高血压组心肌淋巴流速显著升高,表明心肌微血管通透性上升,出现微血管渗漏、心肌水肿^[25]。另有研究者在保留家猪双肾的情况下,通过在左肾动脉近中段导入缠绕 23 号铜丝线的 5.0 mm 球囊,将球囊充气致线圈膨胀到全直径后放气取出,使铜线圈嵌入血管壁中,建立 2K1C 模型。这种局部刺激和铜线圈引起的增殖反应会引起肾血管性高血压。显微计算机断层扫描显示 2K1C 组微血管密度显著增加,但新生微血管平均直径显著减小,多数 < 200 μm ,这是产生血管阻力的主要原因。此外血管密度增加最多的高血压动物对腺苷的扩血管反应却最弱,提示微血管出现结构改变及功能障碍,且高血压状态下心肌微血管数量增加无法转变为微血管功能的改善^[26]。

该模型能模拟临床中肾功能不全引发的高血压损伤微血管的过程,通过调整肾动脉缩窄程度和时间能控制血压升高幅度,适用于研究肾性高血压微血管病变的具体机制及评估改善高血压相关的微血管重塑、炎症反应、氧化应激及纤维化药物的疗效。

2.1.2 药物干预

(1) 血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II):能激活 RAAS 系统,促进血管收缩及肾对钠、水的重吸收,增加心脏后负荷。

ZHANG 等^[27]用 8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠皮下注射 0.9% NaCl 含 Ang II(1.44 mg/(kg · d))每天 3 次,持续 3 周后共聚焦显微镜显示内皮紧密连接蛋白 ZO-1/2 表达下降,提示微血管内皮完整性受损。LI 等^[28]利用皮下渗透微型泵向成年雄性 C57BL/6J 小鼠输注 Ang II(1.25 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$)

连续 4 周,心脏彩超及 CD31 染色发现小鼠心脏出现进行性心脏肥大与明显的毛细血管稀疏,EdU 测定、Transwell 迁移和 Matrigel 管形成测定提示心肌微血管内皮细胞增殖、迁移及血管生成能力显著下降。

该模型创伤小、操作简单、造模时间短,血压升高稳定,该模型可模拟人类高肾素型高血压,适用于研究 RAAS 相关 CMVD、心肌肥厚、血管重构机制研究及抗 RAAS(如血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)药物疗效评估。

(2) 脱氧皮质酮醋酸酯(deoxycorticosterone acetate, DOCA):通过盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)模拟醛固酮效应引起潴钠、排钾、血容量增多,从而升高血压,部分研究辅以切除动物单肾及饮用盐水以增强升压效应。

王学忠等^[29]在切除体质量为 150 ~ 180 g 的雄性 SD 大鼠左肾后予 DOCA 皮下注射 50 mg/kg 每周 1 次,并予含 1% NaCl 及 0.2% KCl 饮水 5 周后发现模型组毛细血管密度显著低于对照组。由于基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase, MMP-2)能降解基底膜,参与微血管重塑,促进血管收缩,免疫组化染色显示模型组心脏微血管中 MMP-2 蛋白表达上调,提示存在微血管结构改变及功能障碍。SMART 等^[30]选用 10 ~ 12 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠进行单肾切除术,植入 DOCA 颗粒 100 mg 于 3 周内释放完毕,每日予 1% 盐水饮用。组织学检查发现模型组小鼠心脏纤维化程度加剧。通过 CD31 染色定量分析心脏毛细血管密度,结果显示模型组小鼠 CD31 阳性面积显著减少,提示微血管密度较对照组显著下降。

该模型操作简便、成模率高、血压上升稳定,适用于探讨低肾素型高血压(如原发性醛固酮增多症)导致微血管病变的机制,可用于评估新型利尿剂、MR 拮抗剂的疗效,减少传统药物螺内酯的高血钾风险。

(3) N ω -硝基-L-精氨酸甲酯(N ω -nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME):能竞争性结合 eNOS,抑制 NO 活性与生成,促进血管收缩,升高血压。

KOBAYASHI 等^[31]将 6 周龄雄性 SD 大鼠在饮用水中予 L-NAME(60 mg/(kg · d))6 周,研究显示与对照组相比,L-NAME 组左心室内皮 eNOS mRNA 表达、冠脉血流储备和毛细血管密度显著降低,小动脉血管周围纤维化程度增加,壁腔比增大,表明微血管出现结构异常与舒张功能障碍。ZHANG 等^[32]将 8 周龄的雄性和雌性 WT 与游离脂肪受体 4 基因敲除(free fatty acid receptor 4 knockout, Ffar4-KO)小鼠喂食水中含有 L-NAME 的高脂肪/高蔗糖饮食(含 42% 脂肪,30% 蔗糖,L-NAME 1 g/mL)20 周诱导射血分数保留性心力衰竭合并代谢综合征。20 周后雌雄性 WT 和 Ffar4-KO 小鼠均表现出体质量增加、高血压和葡萄糖耐量异常。与雄性 WT 小鼠相比,Ffar4-KO 雄性小鼠左心室舒张功能受损更严重,毛细血管密度降低,表明 Ffar4 缺失使雄性小鼠舒张功能恶化并加剧微血管稀疏。而在雌性 Ffar4-KO 小鼠中,尽管脂肪积累增加,但舒张功能障碍有所减轻。

该模型制备简便无创,血压升高稳定,适用于 NO 生成或活性异常相关微血管病变的分子机制研究及筛选通过调控氧化应激通路降低血压的药物。

2.1.3 遗传因素

(1) 自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR):通过多代选育以获得稳定遗传性高血压,发病机制与 RAAS 系统激活、交感神经兴奋及血管重塑相关。成年期 SHR 血压超过 26.66 kPa,并逐渐发展为靶器官损伤,4 周龄 SHR 已出现小动脉重塑,8 周龄后逐渐出现微血管异常。

MANCINI 等^[33]将不同周龄的雄性 SHR 和 Wistar 大鼠进行对照饲养,采用共聚焦显微镜进行结构微血管密度的组织学评估,结果提示 8 周龄后与同龄 Wistar 大鼠相比,SHR 小动脉和毛细血管密度减少,小动脉壁增厚,管腔面积比减小,表明微血管结构发生重塑,这可能导致血管阻力增加,加剧高血压。

该模型成模率高,无需外部干预即可模拟原发性高血压微血管病变,但对温度、声、光等饲养环境要求严格,饲养及管理成本较高,易变种、断种,广泛应用于评估 RAAS 抑制剂的降压效果及靶器官保护作用。

(2) Dahl 盐敏感性大鼠 (Dahl salt-sensitive, Dahl SS): 从对高盐饮食血压反应敏感的大鼠中筛选得来, 喂养 0.4% 或 8% 含盐饮食 3 ~ 12 周后可产生不同程度的高血压。

GAUTHIER-REIN 等^[34]观察到高血压 Dahl SS 冠脉微血管存在特殊的内皮损伤机制。研究者在对两组 2 周龄雄性 Dahl SS 分别进行 8 周低盐饮食 (0.4% NaCl) 和高盐饮食 (8% NaCl) 喂养后, 发现高盐组较低盐组血压及心脏质量显著升高, 且高盐组冠脉微血管对天然冠脉扩张肽 P 物质和缓激肽的反应明显减弱, 但对乙酰胆碱的反应保持正常。这与在其他高血压模型中观察到的内皮功能障碍有明显差异, 研究认为细胞色素 P450 途径可能参与了这一独特的反应机制。

该模型能模拟人类盐敏感高血压的微血管病理特征, 适用于筛选新型盐皮质激素拮抗剂及利尿剂, 减少传统药物的副作用, 且能稳定遗传, 但价格昂贵, 遗传育种困难。

2.1.4 基因编辑

(1) 髓系细胞上表达的触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, Trem2) 敲除小鼠: 是一种跨膜受体, 具有调节细胞活化和吞噬作用, 可通过减少炎症和促进组织修复而在高血压性心脏病中发挥保护作用。

SMART 等^[30]使用 10 ~ 12 周龄雄性 Trem2 基因敲除 (*Trem2*^{-/-}) 小鼠行单肾切除术后皮下植入缓释型 DOCA 颗粒 (每 3 周 100 mg), 同时予 1% NaCl 饮用水持续干预。与 DOCA-盐处理的野生型 C57BL/6J 小鼠相比, *Trem2*^{-/-} 小鼠表现出更为明显的心脏肥大、舒张功能障碍和心脏毛细血管密度降低等症状。此外, Trem2 缺陷可导致巨噬细胞促血管生成基因程序表达下调, 促炎细胞因子表达增加。

该模型提示 Trem2 缺失通过异常调控巨噬细胞基因表达程序, 加剧压力负荷诱导的心肌肥厚并降低微血管密度。故靶向 Trem2 信号通路可能为高血压及其终末器官损害的干预提供新的治疗策略。

(2) 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性脱乙酰酶 3 (sirtuin 3, SIRT3) 敲除小鼠: 主要定位于心脏的线粒体中, 与人类的寿命相关, 可保护心肌细胞免受衰老、肥大和氧化应激介导的细胞死亡。

WEI 等^[35]选用 8 周龄雄性 129/Sv 背景的 SIRT3 敲除 (*SIRT3*^{-/-}) 小鼠皮下植入 Alzet 微型渗透泵输注 Ang II (1400 ng/(kg · min)) 2 周建立高血压动物模型。研究发现与野生对照组相比, *SIRT3*^{-/-} 小鼠心脏微血管密度降低, VEGF-A 蛋白减少幅度更大, 意味着 SIRT3 基因缺失会损害微血管生成, 加剧高血压模型大鼠微血管稀疏。

该模型成功阐释了 SIRT3 缺失与高血压性微血管病变的因果关系, 为解析线粒体功能障碍在心血管疾病中的作用机制提供了重要实验依据。

2.2 代谢紊乱诱导的 CMVD 模型

肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化等代谢病为 CMVD 的重要危险因素, 高血糖、高血脂可激活细胞凋亡、衰老相关通路, 胰岛素抵抗能增强促炎细胞因子表达, 加速 CMVD 进程。

2.2.1 饮食诱导

过量摄入盐、糖、脂肪会扰乱机体代谢, 激活 RAAS 系统、交感神经系统、炎症通路, 损伤冠脉微血管。研究人员通过喂食动物特定的配方饮食 8 ~ 20 周来模拟人类不良饮食习惯引起的高血压、糖尿病、肥胖等代谢性疾病对微血管系统的影响。

COCHET 等^[36]对 4 周龄雌性 C57BL/6 小鼠喂养含 8% NaCl 高盐饮食 (high salt diet, HSD) 12 周。冠脉血流储备 (coronary flow reserve, CFR) 是评估冠脉微血管功能的关键指标, 其降低表明小鼠可能患有 CMVD。血管造影显示, 在显著心室肥厚开始前, HSD 小鼠 CFR 较正常饮食组小鼠显著下降, 提示微血管功能受损。Masson 染色显示 HSD 小鼠心肌内小动脉壁增厚并伴有周围纤维化, 而正常饮食组无此现象, 表明 HSD 诱导的高血压模型小鼠微血管出现结构异常。NASCIMENTO 等^[37]给予 4 周龄雄性 Wistar 大鼠高脂饮食 ((high fat diet, HFD): 14% 蛋白质, 56% 碳水化合物, 30% 脂质) 及盐类食物补充 (0.5% NaCl) 20 周, 与普通食物组相比, HFD 组左心室质量/体质量和心肌细胞直径比值显著增加, 骨骼肌、心肌中毛细血管数量显著减少, 表明 HFD 组发生左心室肥大与微血管稀疏。MANRIQUE 等^[38]喂养 4 周龄雌性和雄性 C57BL/6J 小鼠高果糖/高脂肪西方饮食 (western diet, WD): 46% 脂肪, 17.5% 蔗糖, 17.5% 玉米糖浆) 8 周。超声心动

图及透射电镜结果显示与雄性相比,雌性小鼠 8 周后心脏舒张功能异常,并出现毛细血管内皮细胞质变薄、转胞吞内皮囊泡功能减弱和孔隙形成等超微结构改变,这可能与心肌中 eNOS 水平降低有关。

该模型可模拟不良膳食引起的代谢障碍损伤微血管的慢性过程,适用于筛选针对代谢异常引起的 CMVD 的治疗药物,但存在人类饮食复杂性还原不足、停止喂养后造模效果易波动,需长期观察等问题。

2.2.2 药物干预

(1) 链脲佐菌素:链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)能降低钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(glucose transporter 2, GLUT2)蛋白表达,引发 DNA 烷化、NAD⁺ 耗竭、氧化应激,破坏胰岛 β 细胞。对于 1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1DM)造模小剂量连续注射较单次大剂量具有更高的成模率和更低的死亡率,能导致高血糖、胰岛淋巴细胞浸润、胰岛素缺乏,更贴近人类 T1DM 的病理特征,而大剂量注射虽能快速升高血糖,但动物可能因酮症酸中毒而死亡^[39]。2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)造模常采用高脂饮食喂养合并低剂量 STZ 腹腔注射或烟酰胺组合 STZ 腹腔注射来构建^[40]。

SI 等^[41]在 6 周龄雄性 C57BL/6N 小鼠中通过单次腹腔注射 STZ(75 mg/kg)并配合高脂饮食(60%脂肪)20 周后建立 T2DM 模型。与对照组相比,T2DM 小鼠心脏 CFR 降低、毛细血管密度减少。乙酰胆碱剂量依赖性实验表明,T2DM 小鼠心脏内皮依赖性舒张功能显著下降,表明微血管舒张功能受损。

该模型成本低廉、操作简单、成模率高,适用于糖尿病心肌病微血管损伤的机制研究及评价胰岛素依赖性降糖药物改善微血管的疗效,但 STZ 具有致癌性,已被证明会导致胰岛素瘤及升高肝肾肿瘤发病率,研究人员需做好防护措施。

(2) 四氧嘧啶(alloxan, ALX):是一种氧自由基活性剂,能使超氧自由基发生歧化形成过氧化氢,损伤胰岛 β 细胞,引起胰岛素合成受阻。

CLEMENTS 等^[42]对 8 月龄雄性尤卡坦小型猪单次静脉注射 ALX 150 mg/kg 诱导 T1DM,将血糖达到并维持大于 200 mg/dL 的动物纳入 T1DM 组。对 T1DM 组猪冠脉微血管的体外评估

发现,与对照组相比,T1DM 组对 NO 供体硝普钠引起的冠脉微血管松弛反应显著减弱,同时免疫印记结果提示与血管舒张相关的 NO-cGC 通路蛋白表达下调,表明 T1DM 组冠脉微循环舒张功能受损。马培松^[43]将体质量为 2 ~ 2.5 kg 的雄性新西兰兔予 HFD 喂养 8 周后,空腹状态下经耳缘静脉注射四氧嘧啶 100 mg/kg,连续 3 周空腹血糖大于 11.1 mmol/L 者为 T2DM 造模成功动物。组织病理学检测发现随着 T2DM 病程的进展,微血管密度逐步降低,血管周围纤维化程度明显增大,提示出现心肌微循环障碍。

该模型成模率高,成本低廉,但需严格控制剂量(单次注射剂量小于 75 mg/kg),以免引发致命性低血糖、动物体质量下降及肝肾损伤^[44],常用于研究糖尿病状态下微血管的损伤情况。

2.2.3 遗传模型

(1) 瘦素缺乏、瘦素受体缺陷小鼠:瘦素主要由脂肪细胞产生,在调节食欲及脂质、能量平衡和葡萄糖代谢中发挥重要作用。瘦素缺乏(ob/ob)小鼠常发展为肥胖和胰岛素抵抗,瘦素受体缺陷(db/db)小鼠常发展为肥胖和糖尿病。

TU 等^[45]的研究通过超声心动图和免疫荧光染色发现,16 周龄雄性 db/db 小鼠 CFR、心脏毛细血管数量、周细胞数量及覆盖率相较于对照组明显降低,毛细血管直径明显增大,表明其出现微血管功能障碍与结构稀疏。WESTERGREN 等^[46]研究发现,与对照组相比,雄性 ob/ob 小鼠从 16 周龄起心脏 CFR 显著下降,在 21 周龄时更为明显,而心脏血管面积分数无明显变化,表明冠脉微血管功能受损。

该模型可自发形成糖尿病、肥胖、操作简便、成模率高,适用于研究糖尿病、肥胖、高脂血症引起的心肌能量代谢异常损害微血管的机制,ob/ob 小鼠适用于瘦素通路激活剂、脂肪分化调节剂的疗效验证;db/db 小鼠可用于 β 细胞保护剂或胰岛素增敏剂(如 PPAR γ 激动剂)的评估。

(2) 自发性糖尿病伴高血压大鼠:Zucker 大鼠分为瘦型和肥胖型两个亚系。其中肥胖型 Zucker 大鼠(Zucker diabetic fatty rats, ZDF)会发展成严重的 T2DM。将 ZDF 与自发性高血压心衰大鼠(spontaneous hypertensive heart failure, SHHF)杂交后得到自发性糖尿病伴高血压

(Zucker spontaneously hypertensive fatty rat, ZSF1) 大鼠模型,可形成自发性肥胖、高血压、糖尿病、血脂异常等代谢综合征并进一步引发糖尿病肾病、心衰等疾病。

SIMMONDS 等^[47]发现 21 周龄雄性 ZSF1 大鼠出现左心室舒张功能障碍,而 14 周龄时心脏组织学染色就已观察到周细胞增殖减少、形态改变,毛细血管管腔直径增加、密度降低,内皮交界重塑,表明在舒张功能障碍之前,微血管环境已被破坏。

该模型成模率高,具有与人类 T2DM 相似的肥胖、糖耐量降低、胰岛素抵抗特点,可模拟糖尿病肾病、心衰等复合并发症,适用于多器官损伤机制研究及心血管-代谢联合治疗策略开发。

2.2.4 基因编辑

(1) 线粒体钙摄取 1 (mitochondrial calcium uptake 1, MICU1) 敲除小鼠:可防止线粒体钙过载,减少氧化应激,并维持正常的细胞功能,与糖尿病心肌损伤密切相关。

SHI 等^[48]将 4 周龄雄性 MICU1 内皮特异性敲除 (MICU1^{ecKO}) 小鼠饲喂 HFD 4 周,同时与 STZ 100 mg/kg 腹腔注射,注射后 48 h 检测血糖,血糖 ≥ 15.0 mmol/L 者提示糖尿病模型构建成功,继续喂食 HFD 6 周后处死取材。免疫荧光染色显示与同龄糖尿病小鼠相比,18 周龄糖尿病 MICU1^{ecKO} 小鼠心肌 CMEC 凋亡数量明显增加,凝集素阳性微血管比例下降,内皮间连接分子 VE-钙粘蛋白表达下调,说明 MICU1^{ecKO} 小鼠存在微循环灌注缺陷及微血管屏障损伤。

该模型揭示 MICU1 对内皮细胞的保护作用:MICU1 通过诱导微血管内皮凋亡、破坏内皮连接加剧糖尿病心肌微血管病变,为糖尿病心肌病靶向干预提供新的理论依据。

(2) 载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 敲除小鼠:作为调控脂质代谢的关键多态性蛋白,其功能异常与高脂血症及动脉粥样硬化病理进程密切相关。ApoE 基因敲除 (ApoE^{-/-}) 小鼠形成高脂血症及动脉粥样硬化病变模型,HFD 干预可加速疾病表型进展。

YUAN 等^[49]选用 12 周龄 ApoE^{-/-}小鼠,与对照组 C57BL/6J 小鼠相比,ApoE^{-/-}小鼠对乙酰胆碱的血管舒张响应显著减弱,且免疫组化显示其

微血管密度明显降低。

该模型揭示了脂质代谢紊乱与微血管病变的关联,证实 ApoE 缺失通过损害内皮依赖性舒张反应和破坏微血管结构完整性促进动脉粥样硬化发展。

2.3 微血管栓塞诱导的 CMVD 模型

心肌缺血与再灌注可导致微栓塞和可溶性因子释放并损伤内皮,随之血小板活化、白细胞粘附、红细胞淤积,导致微血管结构损伤及微血管阻塞。因此手术结扎冠脉及向左心室或主动脉根部注射致栓剂可直接诱导微血管栓塞以构建 CMVD 模型。

2.3.1 手术诱导

(1) 冠脉左前降支 (left anterior descending artery, LAD)、冠脉左回旋支 (left circumflex artery, LCX) 缩窄:LAD 供应左室前壁血液,LCX 供应左室侧壁、后壁血液。可通过结扎 LAD 和 LCX 来制作心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 或心肌缺血再灌注 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI) 模型,引起心脏微血管内皮细胞凋亡、微血管痉挛和微循环灌注不良,导致 CMVD。

研究人员将雄性 BALB/c 小鼠常规麻醉、机械通气后,在左侧第 3 ~ 4 肋间开胸,于肺动脉圆锥左缘与左心耳之间以 8-0 缝合线结扎 LAD,当左心室前壁变白时提示心肌缺血。LCX 结扎点位于心左缘与后室间沟之间,其余操作与 LAD 结扎相同。再灌注通过在结扎后 30 min 松开丝线实现,并通过观察结扎后变白区域在 1 ~ 2 min 内变红来确认。

HU 等^[50]通过结扎体质量 250 ~ 270 g 雄性 SD 大鼠 LAD 诱导 MI 模型,4 周后检测发现,与假手术组相比,MI 组心肌微血管密度、VEGF-VEGFR 蛋白及其 mRNA 表达显著降低,表明微血管稀疏及生成障碍。LIU 等^[51]通过结扎雄性 SD 大鼠 LAD 45 min,再灌注 24 h 建立 MIRI 模型,苏木素-伊红 (HE) 和 WGA 染色观察到模型组心肌无回流面积增大,心脏内炎症细胞浸润增多,血管周围水肿明显,心肌细胞横截面积增加,ELISA 检测提示模型组舒血管因子 eNOS 水平降低,缩血管因子 ET-1 浓度增加,表明心肌 I/R 损伤导致心肌炎症、微血管通透性增加和微血管舒张功能受损。李寒晓^[52]选用体质量 250 ~ 300 g

的 Wistar 大鼠,雌雄不限,结扎 LAD 30 min 再灌注 120 min 建立 MIRI 模型,透射电镜显示 MIRI 大鼠出现微血管管腔严重变瘪,形状不规则,基底膜扭曲,微血管内皮细胞间连接疏松,细胞核肿胀、变形,提示出现明显的微血管损伤。

KOUDSTAAL 等^[53]使用球囊闭塞雌性达兰长白猪 LCX 75 min 诱导 MI,4 周后透射电镜及病理组织染色结果提示,与对照组相比,梗死区毛细血管密度显著降低,小动脉细胞层显著增厚并被致密的胶原纤维包绕,这些变化可能是微血管阻力增加的原因。KLONER 等^[54]通过结扎犬 LCX 90 min,再灌注 10 min 的方式制作 MIRI 模型,注射硫黄素作为示踪剂,发现经历缺血损伤后部分心肌区域出现无法恢复有效供血的“无复流”现象,推测该现象可能与心肌缺血所诱发的微血管结构损伤及血栓形成相关,提示 MIRI 可能引起 CMVD。

LAD 及 LCX 结扎术技术成熟,可通过调整结扎位置和持续时间以控制心梗范围和严重程度,但对操作者的实验技能要求较高,适用于研究 MI 或经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后微血管重塑机制及探讨相关治疗策略,可验证与评估经典抗心肌缺血药物、抗血小板聚集及溶栓药物、抗氧化药物通过改善微循环灌注以降低梗死面积的能力。

2.3.2 注射致栓剂

(1)微球栓塞法操作:体质量(310 ± 20)g 雄性 SD 大鼠进行常规麻醉和机械通气后,于左侧第 3 ~ 4 肋间开胸,夹闭升主动脉,向左心室注射 0.1 mL 微球悬浮液(每毫升 3×10^4 个, $42 \mu\text{m}$, 3000 个)或 0.2 mL 微球悬浮液(每毫升 1×10^4 个, $40 \sim 120 \mu\text{m}$, 1000 个),30 s 后松开升主动脉。待动物呼吸和心跳稳定后,逐层缝合关胸。术后 24 h 心肌声学造影显示模型组大鼠心肌血流灌注明显减少,心肌纤维染色出现大量团块状、弥漫性黑染,透射电镜观察到微血管管腔狭窄,内皮细胞肿胀,舒血管因子 NO 表达下降,缩血管因子 ET-1、Ang II 表达上升,提示冠脉微血管出现结构改变和舒张功能异常^[55-56]。小型猪、犬等大型动物可在导管介入的辅助下经股动脉将微球注入 LAD,无需开胸,创伤较小,动物死亡率低^[57]。

微球致栓在机制上与 PCI 术后微血栓及斑块碎片阻塞微血管具有相似性,通过调整注入的微球数量可监测微血管血流变化,适用于评价机械性栓塞后血流恢复药物(如抗凝剂、血管扩张剂)改善微循环灌注的效果。然而聚苯乙烯微球与实际血栓在成分和对血管活性因子的响应上存在显著差异,缺乏促进血栓形成、炎症反应、血管收缩的生物活性,不能被纤溶酶溶解以实现血管再通,与 CMVD 实际病理过程存在一定差异,且大型动物造模需借助导管介入等仪器设备,实验成本高昂。

(2)月桂酸钠:会引起微血管内皮剥脱,触发血小板粘附聚集,诱导微血栓形成。操作步骤与微球栓塞法相似,通常在主动脉弓闭塞 30 s 期间向成年雄性 SD 大鼠左心室或主动脉根部注射浓度 2 g/L 的月桂酸钠溶液约 0.2 mL,造模 24 h 后 HE、HBFP 染色发现模型组大鼠冠脉微血管出现明显闭塞,心肌有显著的炎症细胞浸润和微小梗死,心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTn I)水平上升,心脏血流动力学受损^[58]。

月桂酸钠以诱导微血管内皮功能障碍、生成原位血栓为首发环节,而冠脉大血管中无血栓形成,较微球物理栓塞更适用于模拟 CMVD 发病机制及评估抗内皮损伤、抗炎、抗凝药物对 CMVD 的作用^[59]。但有研究发现用月桂酸钠造模 24 h 后血流动力学、心功能及心肌酶等指标较假手术组无明显差异,其造模效果不如微球栓塞法稳定^[60],且需开胸操作,操作难度大,动物死亡率高。

(3)自体血栓具体操作:将体质量 280 ~ 320 g 雄性 SD 大鼠麻醉后经尾静脉取血 0.5 mL,于 37 °C 温箱内形成血凝块,使用匀浆器碎裂血凝块,通过孔径 $38 \mu\text{m}$ 的过筛网过滤形成大小约 $10 \sim 30 \mu\text{m}$ 的微血栓,将 5 mg 微血栓溶于 0.2 mL 生理盐水中制备微血栓溶液,向主动脉根部注射 0.2 mL 微血栓颗粒,余操作与微球栓塞法相同。术后 24 h 组织病理染色发现形成血栓的微血管数量显著增加,栓塞的血管内皮细胞肿胀变形。ELISA 检测具有促凝血活性的血管性血友病因子以及血浆 cTn I 水平显著升高。术后 4 周的超声心动图检查显示模型组大鼠的心脏收缩功能显著降低,这表明注入的微血栓又能促进微血管局部原位微血栓形成,并导致微血管狭窄阻塞及舒

张功能异常^[61]。

与使用微球及月桂酸钠造模相比,自体血栓与实际导致冠脉微栓塞的病理产物成分相似,无免疫排斥反应,适用于研究溶栓药物及新型抗血小板药物的疗效并评估其出血风险,但缺点在于未能体现血管内皮损伤的过程,且制备自体血栓较为复杂。

2.3.3 基因编辑

(1)内皮缺氧诱导因子 2 α 敲除小鼠:缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)作为机体适应缺氧环境的核心调控因子,通过协调血管生成、糖酵解代谢及炎症反应等靶基因转录,在维持心肌细胞功能中发挥重要作用。

ULLAH 等^[62]结扎内皮特异性 HIF-2 α 敲除(*ecHif2 α ^{-/-}*)小鼠 LAD 诱导 MI,术后 12 h 经尾静脉注射伊文思蓝染料,30 min 取材检测发现:*ecHif2 α ^{-/-}*小鼠心脏染料外渗的测量值显著大于对照组,CMEC 中 VE-钙粘蛋白丰度显著低于对照组,提示 MI 后内皮 Hif2i 缺失损害微血管内皮屏障功能。而芳香烃受体核转位蛋白(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT)过表达可以修复 *ecHif2 α ^{-/-}*所导致的内皮屏障受损。

该研究通过特异性基因敲除阐明 HIF-2 基因通过维持内皮细胞间连接稳定性,在心肌缺血后

发挥微血管保护作用的新机制:通过激活 HIF-2 连接稳定性,信号通路可防止心肌梗死后的微血管功能障碍。

(2)微粒体前列腺素 E 合酶-1 (microsomal prostaglandin E2 synthase-1, mPges-1) 敲除小鼠: mPges-1 通过调控前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)生物合成参与血管稳态调节,其表达缺失可抑制血栓形成及动脉粥样硬化进程。

ZHU 等^[63]结扎 mPges-1 基因敲除 (*mPges-1^{-/-}*)小鼠 LAD 30 min,再灌注 1 h 建立 MIRI 模型。激光多普勒血流计结果显示 mPges-1 缺失损害冠脉血流恢复后的心脏灌注。免疫荧光染色发现 *mPges-1^{-/-}*小鼠心脏组织髓过氧化物酶阳性细胞数量增加,提示 *mPges-1^{-/-}*小鼠心脏微血管通透性增强,微循环灌注损伤。研究人员进一步利用内皮细胞特异性 EP4 受体敲除 (endothelial cell-specific EP4 receptor knockout, E-EP4 cKO)小鼠进行 MIRI 造模。病理组织染色结果显示 EP4 在 ECs 中高表达,表明内皮 Ep4 缺失在 MIRI 后增加了梗死面积。

该研究证实, mPges-1 对 MIRI 微循环的保护是通过内皮 EP4 受体介导的,通过靶向 mPges-1/EP4 信号通路。表 2 总结了上述 CMVD 动物模型造模方法、优缺点及应用。

表 2 CMVD 动物模型构建方法、优劣势及应用

Table 2 Establishment methods pros and cons and applications of CMVD animal models

造模方式 Modeling methods	具体方法 Detailed method	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	应用 Application
压力超负荷 Pressure overload	手术:主动脉缩窄术 (TAC/AAC) ^[23-24] Surgery: aortic constriction (TAC/AAC) ^[23-24]	标准化操作,可模拟高血压、 心肌肥大、心力衰竭对微血管 的影响;AAC 激活 RAAS 系统 研究神经激素异常机制 Standardized protocol, simulates hypertension, hypertrophy and heart failure effects on microvasculature; AAC activates the RAAS system to study the mechanism of neurohormonal abnormalities	TAC 需气管插管,技术复 杂;AAC 可能引起肾缺血 TAC requires tracheal intubation and is complicated to operate; AAC may induce renal ischemia	研究高血压、心力衰竭相关 CMVD 机制;评估 RAAS 系 统在微血管损伤中的作用 Study CMVD mechanisms in hypertension, heart failure; evaluate RAAS role in microvascular injury
	手术:肾动脉缩窄术 (1K1C/2K1C) ^[25-26] Surgery: renal artery clipping (1K1C/2K1C) ^[25-26]	模拟肾功能不全引发的高血 压微血管损伤;可控制血压升 高的幅度和持续时间 Simulate hypertensive microvascular injury caused by renal insufficiency; the amplitude and duration of elevated blood pressure can be controlled	需复杂手术操作;可能引 发术后炎症或肾损伤 Requires complex surgery; may cause postoperative inflammation or renal injury	研究肾性高血压微血管病 变机制 Investigate renal hypertension-related microvascular pathology

续表 2

造模方式 Modeling methods	具体方法 Detailed method	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	应用 Application
代谢紊乱 Metabolic disorders	药物干预: Ang II / DOCA / L-NAME Drug intervention: Ang II / DOCA / L-NAME	创伤小, 操作简便; 血压升高稳定; 适用于特定分子通路研究(如 RAAS、NO 通路) Minimally invasive, easily performed; stable blood pressure elevation; applicable to specific molecular pathways (e.g., RAAS, NO pathway)	Ang II 需长期注射; DOCA 需联合肾切除 Ang II requires long-term injection; DOCA modeling requires combined nephrectomy	评估药物对 Ang II / DOCA 诱导 CMVD 的疗效; 研究 NO 生成异常对微血管的影响 Evaluate drug efficacy on Ang II / DOCA-induced CMVD; study NO deficiency in microvascular dysfunction
	遗传因素: SHR / Dahl-SS 大鼠 Genetic factors: SHR / Dahl-SS rats	自发形成高血压, 成模率高; 与人类原发性或盐敏感性高血压病理相似 Spontaneous hypertension with high success rate; mimics human primary/salt-sensitive hypertension	饲养成本高; SHR 对饲养环境敏感; Dahl 大鼠价格昂贵、繁殖困难 High breeding costs; SHR are susceptible to housing conditions; Dahl rats are expensive and difficult to breed	研究原发性高血压或盐敏感性高血压对微血管的慢性损伤机制 Study the chronic effects of primary or salt-sensitive hypertension on the microvasculature
	基因编辑: Trem2 敲除 / SIRT3 敲除小鼠 ^[30, 35] Gene editing: Trem2 ^{-/-} / SIRT3 ^{-/-} mouse ^[30, 35]	揭示 Trem2 在巨噬细胞介导的微血管生成中的作用; 明确 SIRT3 缺失对线粒体功能障碍和微血管生成的影响 Reveals Trem2's role in macrophage-mediated angiogenesis; clarifies SIRT3 deficiency effects on mitochondrial dysfunction and impaired angiogenesis	-	探索 Trem2 信号通路在高血压性 CMVD 中的保护机制及潜在治疗靶点; 解析线粒体功能障碍在心血管疾病中的作用机制 Investigate Trem2 signaling in hypertensive CMVD and therapeutic targets analysis of the mechanism of mitochondrial dysfunction in cardiovascular diseases
	饮食诱导: 高盐 / 高脂 / 高糖 Dietary induction: high-salt / fat / sugar	模拟人类不良饮食习惯; 适用于代谢综合征相关 CMVD 机制研究 Mimics human metabolic syndrome; applicable to mechanistic studies of metabolic syndrome-related CMVD	造模周期长; 停止喂养后效果易波动; 难以复制人类饮食复杂性 Long modeling period; unstable effects post-diet cessation; limited replication of human dietary complexity	筛选代谢异常相关 CMVD 治疗药物; 研究肥胖、糖尿病对微血管的慢性损伤 Screen drugs for metabolic CMVD; study obesity, diabetes-induced microvascular damage
	药物干预: STZ / 四氧嘧啶 Drug intervention: STZ / alloxan	操作简单, 成模率高; STZ 可模拟 T1DM / T2DM 特征; 四氧嘧啶成本低 Simple operation, high success rate; STZ mimics T1DM / T2DM features; alloxan is cost-effective	STZ 具致癌性; 四氧嘧啶易导致肝肾损伤和低血糖风险 STZ is carcinogenic; alloxan causes hepatorenal toxicity and hypoglycemia	研究糖尿病心脏病微血管损伤; 评估降糖药物对微血管功能的保护作用 Study diabetic cardiomyopathy-related microvascular injury; evaluate the protective effect of hypoglycemic drugs on microvascular
	基因突变: ob / ob、db / db、ZSF1 Genetic mutation: ob / ob, db / db, ZSF1	自发形成肥胖、糖尿病; 与人类代谢综合征高度相似 Spontaneous obesity, diabetes; highly similar to human metabolic syndrome	ZSF1 模型需复杂杂交培育; 部分模型仅适用于特定性别研究 ZSF1 model requires complex hybrid breeding; some models are only applicable to research on specific genders	研究糖尿病 / 肥胖相关微血管能量代谢异常及功能障碍机制 Investigate mechanisms of microvascular energy metabolism dysregulation and functional impairment in diabetes / obesity-associated metabolic syndrome

续表 2

造模方式 Modeling methods	具体方法 Detailed method	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	应用 Application
微血管栓塞 Microvascular embolization	基因编辑: MICU1 内皮 敲除/ApoE 敲除 小鼠 ^[48-49] Gene editing: MICU1 ^{ecKO} / ApoE ^{-/-} mouse ^[48-49]	验证内皮线粒体钙稳态在糖 尿病微血管病变中的关键作 用;自发形成高脂血症和动脉 粥样硬化 Directly validates mitochondrial calcium homeostasis in diabetic microvascular damage; spontaneously develops hyperlipidemia and atherosclerosis	-	研究糖尿病心肌病中内皮 线粒体损伤与微血管功能 障碍的分子机制;探索抗动 脉粥样硬化药物的微血管 保护作用 Explore the molecular mechanism of endothelial mitochondrial injury and microvascular dysfunction in diabetic cardiomyopathy; to explore the microvascular protective effect of anti- atherosclerotic drugs
	手术结扎: LAD/LCX Surgical ligation: LAD/LCX	技术成熟,可控制梗死范围; 模拟心肌缺血再灌注损伤 (MIRI)的微血管损伤 Mature technique can control the infarct size ; simulates microvascular injury caused by MIRI	需开胸操作,死亡率高; 对实验技能要求高;可能 引发心律失常 Requires thoracotomy with high mortality; demands high experimental skill; may induce arrhythmia	研究 MI 或 PCI 术后 微血管重塑机制;评估抗缺 血再灌注损伤药物疗效 Study post-MI/PCI microvascular remodeling; evaluate anti-reperfusion injury drugs
	注射致栓剂:微球/月 桂酸钠/自体血栓 Embolic agents: microspheres/sodium laurate/autologous thrombi	微球可模拟 PCI 术后微血栓; 月桂酸钠诱导内皮损伤;自体 血栓无免疫排斥 Microspheres mimic PCI microthrombi; sodium laurate induces endothelial injury; autologous thrombi avoid immune rejection	微球缺乏生物活性;月桂 酸钠效果不稳定;自体血 栓制备复杂 Microspheres lack bioactivity; sodium laurate has unstable effects; autologous thrombi are complex to prepare	评估抗凝/抗内皮损伤药物 疗效;研究微栓塞导致 CMVD 的具体机制 Assess anticoagulant/anti- endothelial drugs; study microembolism-induced CMVD mechanisms
	基因编辑: HIF-2 α 内皮 敲除/mPges-1 敲除 小鼠 ^[62-63] Gene editing: <i>ecHif2α</i> ^{-/-} / <i>mPges-1</i> ^{-/-} mouse ^[62-63]	特异性揭示 HIF-2 α 在内皮屏 障功能中的作用,明确 mPges- 1/PGE2-EP4 通路对微循环的 保护作用 Specifies HIF-2 α 's role in endothelial barrier integrity, identifies mPges-1/PGE2-EP4 pathway in microvascular protection	-	阐明 HIF-2 α 在 MI 后 微血管保护中的机制,评估 前列腺素代谢通路在 MIRI 后微血管功能障碍中的治 疗潜力 Elucidate HIF-2 α 's protective mechanisms in post-MI microvascular dysfunction, assess prostaglandin pathway targeting in MIRI-induced microvascular injur

3 总结与展望

CMVD 作为心肌缺血疾病的重要亚群,常见于多种心血管危险因素中,并与不良事件风险增加密切相关。因其发病机制复杂且缺乏特异性治疗手段,故构建可靠的动物模型对疾病机制解析及药物研发具有重要价值。

在实验动物的选择方面,小型动物具有成本低廉、繁殖快速、易于基因改造等优势,但其心脏生理特性与人类存在较大差异,且心脏体积微小,观察其心脏血流较为困难。而大型动物在冠脉解剖学、心脏生理和代谢方面与人类更为相

似,但存在实验成本高昂、部分研究需介入技术辅助等局限。

当前 CMVD 动物模型构建策略可分为病因导向型与直接损伤型两类:在诱导原发疾病方面,通过增加压力负荷可诱导高血压、心肌肥厚、心力衰竭等疾病,常用的手术方法有 TAC、AAC、1K1C、2K1C 等,药物干预可采用 Ang II、DOCA、L-NAME 等,或利用遗传性高血压动物如 SHR、Dahl SS 等。扰乱代谢可诱导高血压、糖尿病、高脂血症等疾病,通常通过喂养高盐、高糖、高脂饲料,或注射 STZ、ALX 等药物,或使用遗传性糖尿病动物如 ob/ob、db/db、ZSF1 等。直接诱导微血

管栓塞则通过手术结扎 LAD、LCX 诱发 MI 或 MIRI 以模拟临床 PCI 术后 CMVD, 或向动物左心室或主动脉根部注射聚苯乙烯微球、月桂酸钠、自体血栓等。其中手术造模周期短, 能较好地模拟原发病对微血管的损害, 但操作复杂, 需呼吸支持且致死率高; 药物干预操作简便无创, 但在动物及实验人员中毒风险; 饮食诱导成本低廉, 操作简单, 但造模周期长, 造模效果不稳定; 应用基因突变动物造模简便, 可精准模拟代谢异常表型, 但其成本与饲养要求制约其广泛应用。

当前模型构建需重点平衡三组矛盾: 病理模拟确切性与实验可操作性、机制研究深度与经济成本效益、临床转化潜力与技术实施门槛。未来应加大对 CMVD 基础研究的投入, 构建多因素交互作用的复合模型, 深入研究疾病发生发展所涉及的关键靶点, 利用基因组学、转录组学、代谢组学、蛋白质组学等前沿技术, 研究 CMVD 发生发展的时空规律和网络节点以确定关键生物学通路和治疗靶点, 从而为改进疾病的治疗方法及开发新药提供依据。

参 考 文 献 (References)

- [1] World Health Organization. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [R]. Geneva: World Health Organization; 2024.
- [2] WAYNE N, SINGAMNENI V S, VENKATESH R, et al. Genetic insights into coronary microvascular disease [J]. *Microcirculation*, 2025, 32(1): e12896.
- [3] KHORASANI N, MOHAMMADI Y, SARPOLI M, et al. Understanding myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a comprehensive meta-analysis of clinical characteristics, management, and prognosis compared to MI with the obstructive coronary artery (MIOCA) [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2025, 25(1): 143.
- [4] YANG Z, LIU Y, LI Z, et al. Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular disease: pathogenesis, associations and treatment strategies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 115011.
- [5] HAMMOND-HALEY M, CHIEW K, AHMED-JUSHUF F, et al. A systematic review of enrolment criteria and treatment efficacy for microvascular angina [J]. *EuroIntervention*, 2025, 21(1): 46–57.
- [6] CHEN F, WENG W, YANG D, et al. Myocardial contrast echocardiography evaluation of coronary microvascular dysfunction to Predict MACEs in patients with heart failure with preserved ejection fraction follow-up [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1): 496.
- [7] CHEN W, NI M, HUANG H, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of coronary microvascular diseases (2023 Edition) [J]. *MedComm* (2020), 2023, 4(6): e438.
- [8] SOROP O, VAN DE WOUW J, CHANDLER S, et al. Experimental animal models of coronary microvascular dysfunction [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4): 756–770.
- [9] HEARSE D. The elusive coypu: the importance of collateral flow and the search for an alternative to the dog [J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 45(1): 215–219.
- [10] LEE G H, JO W, KANG T K, et al. Assessment of stress caused by environmental changes for improving the welfare of laboratory beagle dogs [J]. *Animals (Basel)*, 2023, 13(6): 1095.
- [11] GABRIEL G C, DEVINE W, REDEL B K, et al. Cardiovascular development and congenital heart disease modeling in the pig [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(14): e021631.
- [12] HANES D W, WONG M L, JENNY CHANG C W, et al. Embolization of the first diagonal branch of the left anterior descending coronary artery as a porcine model of chronic trans-mural myocardial infarction [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 187.
- [13] SCHULERI K H, BOYLE A J, CENTOLA M, et al. The adult Göttingen minipig as a model for chronic heart failure after myocardial infarction: focus on cardiovascular imaging and regenerative therapies [J]. *Comp Med*, 2008, 58(6): 568–579.
- [14] FARRAHA M, LU J, TRIVIC I, et al. Development of a sheep model of atrioventricular block for the application of novel therapies [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0229092.
- [15] ALI M L, KUMAR S P, BJORNSTAD K, et al. The sheep as an animal model for heart valve research [J]. *Cardiovasc Surg*, 1996, 4(4): 543–549.
- [16] AVULA U M R, HERNANDEZ J J, YAMAZAKI M, et al. Atrial infarction-induced spontaneous focal discharges and atrial fibrillation in sheep: role of dantrolene-sensitive aberrant ryanodine receptor calcium release [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11(3): e005659.
- [17] CROTTI L, NEVES R, DAGRADI F, et al. Therapeutic efficacy of mexiletine for long QT syndrome type 2: evidence from human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, transgenic rabbits, and patients [J]. *Circulation*, 2024, 150(7): 531–543.
- [18] WU Y, LI F, WANG Y, et al. Lipid-lowering treatment in a rabbit model of atherosclerosis: a vessel wall magnetic resonance imaging study [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(10): 569.
- [19] BROWN M D, DAVIES M K, HUDLICKA O. The effect of

- long-term bradycardia on heart microvascular supply and performance [J]. *Cell Mol Biol Res*, 1994, 40(2): 137–142.
- [20] PARIKH M, PIERCE G N. Considerations for choosing an optimal animal model of cardiovascular disease [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2024, 102(2): 75–85.
- [21] LU P, WU B, FENG X, et al. Cardiac myosin heavy chain reporter mice to study heart development and disease [J]. *Circ Res*, 2022, 131(4): 364–366.
- [22] WEAVER M E, PANTELY G A, BRISTOW J D, et al. A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man [J]. *Cardiovasc Res*, 1986, 20(12): 907–917.
- [23] 杨星, 陈铿铨, 汪璐芸, 等. 1-磷酸鞘氨醇通过提高心脏微血管密度缓解压力负荷诱导的小鼠心力衰竭 [J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(2): 193–203.
- YANG X, CHEN K Q, WANG L Y, et al. Sphingosine-1-phosphate alleviates pressure overload-induced heart failure via increasing cardiac microvascular density [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2023, 39(2): 193–203.
- [24] SHI P, LI M, SONG C, et al. Neutrophil-like cell membrane-coated siRNA of lncRNA AABR07017145.1 therapy for cardiac hypertrophy via inhibiting ferroptosis of CMECs [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 27: 16–36.
- [25] LAINE G A. Microvascular changes in the heart during chronic arterial hypertension [J]. *Circ Res*, 1988, 62(5): 953–960.
- [26] RODRIGUEZ-PORCEL M, ZHU X Y, CHADE A R, et al. Functional and structural remodeling of the myocardial microvasculature in early experimental hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(3): H978–H984.
- [27] ZHANG Y, SONG Z, HUANG S, et al. Aloe emodin relieves Ang II-induced endothelial junction dysfunction via promoting ubiquitination mediated NLRP3 inflammasome inactivation [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(6): 1735–1746.
- [28] LI C, ZHAO Y, LI F, et al. Semaphorin3A exacerbates cardiac microvascular rarefaction in pressure overload-induced heart disease [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(21): e2206801.
- [29] 王学忠, 章萍, 王岳松, 等. 基质金属蛋白酶-2 在盐型高血压大鼠心脏中的表达及不同种类降压药物的影响 [J]. *微循环学杂志*, 2005, 15(4): 17–21.
- WANG X Z, ZHANG P, WANG Y S, et al. The significance of expression of MMP-2 and the effect of the intervention of different antihypertensive drugs in DHR heart [J]. *Chin J Microcirc*, 2005, 15(4): 17–21.
- [30] SMART C D, FEHRENBACH D J, WASSENAAR J W, et al. Immune profiling of murine cardiac leukocytes identifies triggering receptor expressed on myeloid cells 2 as a novel mediator of hypertensive heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(13): 2312–2328.
- [31] KOBAYASHI N, YANAKA H, TOJO A, et al. Effects of amlodipine on nitric oxide synthase mRNA expression and coronary microcirculation in prolonged nitric oxide blockade-induced hypertensive rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, 34(2): 173–181.
- [32] ZHANG N, HARSCH B, ZHANG M J, et al. FFAR4 regulates cardiac oxylipin balance to promote inflammation resolution in HFpEF secondary to metabolic syndrome [J]. *J Lipid Res*, 2023, 64(6): 100374.
- [33] MANCINI M, PETRETTO E, KLEINERT C, et al. Mapping genetic determinants of coronary microvascular remodeling in the spontaneously hypertensive rat [J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(1): 316.
- [34] GAUTHIER-REIN K M, RUSCH N J. Distinct endothelial impairment in coronary microvessels from hypertensive Dahl rats [J]. *Hypertension*, 1998, 31(1): 328–334.
- [35] WEI T, HUANG G, GAO J, et al. Sirtuin 3 deficiency accelerates hypertensive cardiac remodeling by impairing angiogenesis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8): e006114.
- [36] COCHET H, LEFRANÇOIS W, MONTAUDON M, et al. Comprehensive phenotyping of salt-induced hypertensive heart disease in living mice using cardiac magnetic resonance [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(2): 332–338.
- [37] NASCIMENTO A R, MACHADO M V, GOMES F, et al. Central sympathetic modulation reverses microvascular alterations in a rat model of high-fat diet-induced metabolic syndrome [J]. *Microcirculation*, 2016, 23(4): 320–329.
- [38] MANRIQUE C, DEMARCO V G, AROOR A R, et al. Obesity and insulin resistance induce early development of diastolic dysfunction in young female mice fed a western diet [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(10): 3632–3642.
- [39] FURMAN B L. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats [J]. *Curr Protoc*, 2021, 1(4): e78.
- [40] ZHANG M, LV X Y, LI J, et al. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model [J]. *Exp Diabetes Res*, 2008, 2008: 704045.
- [41] SI R, CABRERA J T O, TSUJI-HOSOKAWA A, et al. HuR/Cx40 downregulation causes coronary microvascular dysfunction in type 2 diabetes [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(21): e147982.
- [42] CLEMENTS R T, SODHA N R, FENG J, et al. Impaired coronary microvascular dilation correlates with enhanced vascular smooth muscle MLC phosphorylation in diabetes [J]. *Microcirculation*, 2009, 16(2): 193–206.
- [43] 马培松. 心脏磁共振负荷 T1 mapping 技术评价 2 型糖尿病兔心肌微循环障碍的实验研究 [D]. 重庆: 陆军军医大学; 2022.

- MA P S. CMR Stress T1 mapping technique for evaluating coronary microvascular dysfunction in rabbits with type 2 diabetes mellitus [D]. Chongqing: Army Medical University; 2022.
- [44] 周海东, 罗昌泰, 稂宇嘉, 等. 四氧嘧啶建立 1 型 DM 动物模型研究进展 [J]. 中国医药科学, 2023, 13(16): 25–28, 59.
- ZHOU H D, LUO C T, LANG Y J, et al. Research progress in establishing the animal model of type 1 DM with alloxan [J]. Chin Med Pharm, 2023, 13(16): 25–28, 59.
- [45] TU Y, LI Q, ZHOU Y, et al. Empagliflozin inhibits coronary microvascular dysfunction and reduces cardiac pericyte loss in db/db mice [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 995216.
- [46] WESTERGREN H U, GRÖNROS J, HEINONEN S E, et al. Impaired coronary and renal vascular function in spontaneously type 2 diabetic leptin-deficient mice [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130648.
- [47] SIMMONDS S J, GROOTAERT M O J, CUIJPERS I, et al. Pericyte loss initiates microvascular dysfunction in the development of diastolic dysfunction [J]. Eur Heart J Open, 2023, 4(1): ead129.
- [48] SHI X, LIU C, CHEN J, et al. Endothelial MICU1 alleviates diabetic cardiomyopathy by attenuating nitrative stress-mediated cardiac microvascular injury [J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 216.
- [49] YUAN G Q, GAO S, GENG Y J, et al. Tongxinluo improves apolipoprotein E-deficient mouse heart function [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(5): 544–552.
- [50] HU G, YANG P, ZENG Y, et al. Danggui Buxue decoction promotes angiogenesis by up-regulation of VEGFR_{1/2} expressions and down-regulation of sVEGFR_{1/2} expression in myocardial infarction rat [J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(1): 37–46.
- [51] LIU Z, HAN X, YOU Y, et al. Shuangshen ningxin formula attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury through improving mitochondrial function [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 323: 117690.
- [52] 李寒晓. 尼可地尔对大鼠心肌缺血再灌注血管内皮功能的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学; 2018.
- LI H X. Effects of nicorandil on myocardial ischemia-reperfusion vascular endothelial function in rats [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University; 2018.
- [53] KOUDSTAAL S, JANSEN OF LORKEERS S, GHOSH M I H, et al. Myocardial infarction and functional outcome assessment in pigs [J]. J Vis Exp, 2014, 86: 51269.
- [54] KLONER R A, GANOTE C E, JENNINGS R B. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog [J]. J Clin Invest, 1974, 54(6): 1496–1508.
- [55] 李磊, 孟红旭, 辛高杰, 等. 双参宁心胶囊对冠脉微循环障碍大鼠心肌微血管灌注及内皮的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7012–7018.
- LI L, MENG H X, XIN G J, et al. Effects of Shuangshen Ningxin Capsules on myocardial microvascular perfusion and endothelium in rats with coronary microvascular dysfunction [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(12): 7012–7018.
- [56] 袁蓓欣, 陈兰英, 汪文龙, 等. 基于微循环可视化技术对交趾黄檀改善大鼠冠脉微循环障碍的药效学及代谢组学研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(8): 2247–2261.
- YUAN B X, CHEN L Y, WANG W L, et al. Microcirculatory visualization and metabolomics of dalbergia cochinchinensis in ameliorating coronary microvascular dysfunction in rats [J]. Chin J Chin Mater Med, 2024, 49(8): 2247–2261.
- [57] WANG J, CHEN H, ZHOU Y, et al. Levosimendan pretreatment inhibits myocardial apoptosis in swine after coronary microembolization [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(1): 67–78.
- [58] GAO J, REN J, MA X, et al. Ligustrazine prevents coronary microcirculation dysfunction in rats via suppression of miR-34a-5p and promotion of Sirt1 [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 929: 175150.
- [59] DING Y, ZHU H Y, ZHANG L Z, et al. Shexiang Tongxin dropping pill reduces coronary microembolization in rats via regulation of mitochondrial permeability transition pore opening and AKT-GSK3 β phosphorylation [J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(7): 527–533.
- [60] 李磊, 孟红旭, 付建华, 等. 两种造模方法建立大鼠冠脉微循环障碍模型比较研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(12): 20–26.
- LI L, MENG H X, FU J H, et al. Comparative study of the establishment of rat coronary microvascular dysfunction models [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(12): 20–26.
- [61] 白玉鹏. 大鼠冠状动脉自体微血栓栓塞形成无复流及地尔硫卓治疗作用的研究 [D]. 武汉: 武汉大学; 2013.
- BAI Y P. The mechanism of no-reflow phenomenon caused by coronary thrombotic microembolism in rats and the therapeutic effects of intravenous diltiazem [D]. Wuhan: Wuhan University; 2013.
- [62] ULLAH K, AI L, LI Y, et al. ARNT-dependent HIF-2 α signaling protects cardiac microvascular barrier integrity and heart function post-myocardial infarction [J]. Commun Biol, 2025, 8(1): 440.
- [63] ZHU L, XU C, HUO X, et al. The cyclooxygenase-1/mPGES-1/endothelial prostaglandin EP4 receptor pathway constrains myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1888.