

毛笑飞,曹红,杨扬,等. 啮齿类动物心肌损伤模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(12): 1838-1846.  
MAO X F, CAO H, YANG Y, et al. Research progress in rodent models of myocardial injury [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(12): 1838-1846.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.12.012

## 啮齿类动物心肌损伤模型研究进展

毛笑飞<sup>1</sup>, 曹红<sup>1</sup>, 杨扬<sup>2</sup>, 李雨轩<sup>1</sup>, 薛晴<sup>1</sup>, 张志强<sup>1</sup>, 齐浩宇<sup>1</sup>,  
郭雨欣<sup>2</sup>, 李晶<sup>2</sup>, 贾琳琳<sup>2</sup>, 于海波<sup>1\*</sup>

(1. 佳木斯大学附属第一医院, 黑龙江 佳木斯 154000; 2. 佳木斯大学基础医学院, 黑龙江 佳木斯 154000)

**【摘要】** 系统梳理啮齿类心肌损伤模型的谱系与适用边界, 构建“问题-机制-模型-评估-外推”的选模与报告框架, 提升研究可复现性与临床转化潜力, 是推动医学进步的关键。分析表明, 尽管各类模型不断涌现, 但模拟心肌梗死的冠状动脉结扎模型因其高度的病理生理模拟度、良好的重复性以及心室重构等远期变化的稳定复现能力, 依然是研究缺血性心脏病机制和评价治疗策略的基石模型。围绕缺血性、物理、化学、药物、炎症及基因工程等模型, 总结关键造模参数、易变因素与偏倚来源; 整合形态学、功能学与分子标志物三维评估路径。永久结扎适用于心室重构与远期纤维化; 缺血再灌注贴合临床再灌注情境与再灌注损伤; 冷/热损伤获得边界清晰的局灶损伤, 便于修复或再生与材料学评价; 异丙肾上腺素、多柔比星、脂多糖等在应激性坏死、化疗心毒与系统炎症方面具表型特异性; 基因工程模型利于因果检验但成本与门槛较高。建议依据科学问题进行模型组合与分层验证, 并实行最小报告清单, 以降低批间差、增强证据强度与转化价值。

**【关键词】** 心肌损伤; 啮齿类动物模型; 冠状动脉结扎; 药物诱导; 模型评估; 缺血再灌注

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 12-1838-09

## Research progress in rodent models of myocardial injury

MAO Xiaofei<sup>1</sup>, CAO Hong<sup>1</sup>, YANG Yang<sup>2</sup>, LI Yuxuan<sup>1</sup>, XUE Qing<sup>1</sup>, ZHANG Zhiqiang<sup>1</sup>,  
QI Haoyu<sup>1</sup>, GUO Yuxin<sup>2</sup>, LI Jing<sup>2</sup>, JIA Linlin<sup>2</sup>, YU Haibo<sup>1\*</sup>

(1. the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154000, China;

2. College of Basic Medicine, Jiamusi University, Jiamusi 154000, China)

Corresponding author: YU Haibo. E-mail: yu118119@163.com

**【Abstract】** This study systematically reviewed the spectrum and applicability of rodent myocardial injury models, and proposes a selection and reporting framework of “research question-mechanism-model-evaluation-translation” to enhance their reproducibility and clinical translatability. Although numerous models have emerged, coronary artery ligation models that simulate myocardial infarction remain the cornerstone for investigating ischemic heart disease mechanisms and evaluating therapeutic strategies, because of their high fidelity in reproducing the pathophysiology, robust reproducibility, and stable replication of long-term outcomes such as ventricular remodeling. Considering ischemic, physical/chemical, pharmacological/inflammatory, and genetic models, we summarize the key

[基金项目] 黑龙江省卫生健康委科研(20240303010038)。

Funded by Heilongjiang Provincial Health Commission Scientific Research Project (20240303010038).

[作者简介] 毛笑飞,男,在读硕士研究生,研究方向:心肌缺血再灌注发病机制。Email:mxf286888@163.com

[通信作者] 于海波,男,硕士,教授,主任医师,研究方向:心肌缺血再灌注发病机制及治疗。Email:yu118119@163.com

procedural parameters, variable factors, and sources of bias, and integrate the morphological, functional, and molecular biomarker-based three-dimensional evaluation pathways. Permanent ligation is an appropriate strategy for studies of ventricular remodeling and chronic fibrosis, while ischemia-reperfusion closely mimics clinical reperfusion scenarios and reperfusion injury, and cryo- and thermal injury produce clearly demarcated focal lesions, facilitating repair, regeneration, and biomaterials evaluation. Isoproterenol-, doxorubicin-, and lipopolysaccharide-induced models display phenotype specificity in relation to stress-induced necrosis, chemotherapy-related cardiotoxicity, and systemic inflammation, respectively, while genetic engineering models are advantageous for causal inference but involve higher costs and technical barriers. We recommend that models should be selected and combined according to the specific scientific questions, validated using stratified approaches, and accompanied by a minimal reporting checklist to reduce inter-experimental variability, strengthen the robustness of the evidence, and improve translational value.

**【Keywords】** myocardial injury; rodent models; coronary artery ligation; drug-induced; model assessment; ischemia-reperfusion

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

心肌损伤是多种心血管疾病的共同病理基础,贯穿于从急性心肌梗死到慢性心力衰竭的全过程,持续消耗卫生资源并影响患者预后<sup>[1]</sup>。各类心肌损伤之后常见并发症,如心室重构和心力衰竭,亦是临床治疗中的重大挑战<sup>[2]</sup>。实验动物模型是用以揭示疾病机制的重要工具,更是衔接基础研究与临床干预的关键环节。

啮齿类动物的心血管系统与人类具有相似性,且小鼠基因与人类基因同源性达到 99%<sup>[3]</sup>。其次,啮齿类动物的繁殖周期短,饲养成本低,遗传背景明确,而且易于进行基因修饰<sup>[4]</sup>。采用不同的方法,在啮齿类动物上模拟人类不同病因引起的心肌损伤过程,形成了多种心肌损伤动物模型。然而,当前主要瓶颈仍集中在“问题-模型”错配,建模与评估报告不完整,偏倚控制不足,导致模型的可重复性及临床外推能力受到限制。

本文在整合缺血性、物理性、化学性、药物性、炎症性、及基因工程等多类模型证据的基础上,提出“形态学-功能学-分子标志物”的选模准则,并构建形态学-功能学-分子标志物的三维评估框架。

## 1 啮齿类心肌损伤模型的分类与特点

啮齿类心肌损伤模型,按病理生理通路与操作方式划分,主要包括:(1)模拟缺血性心肌梗死的手术模型;(2)非缺血性的物理、化学损伤模型;(3)药物或炎症诱导的心肌损伤模型;(4)基因工程模型。

### 1.1 模拟缺血性心肌梗死的手术模型

该类模型通过直接干预冠状动脉血流模拟临床急性心肌梗死通路,与临床路径一致度较高,为缺血性心脏病研究的主流实验策略。

#### 1.1.1 永久性冠状动脉结扎模型

这是应用最广的缺血性模型,可稳定诱发梗死并复制远期重构。永久性冠状动脉结扎主要有两种方式:左前降支(left anterior descending artery, LAD)结扎与左冠状动脉主干结扎。LAD 结扎为最常用方法,通常在距离左心耳尖约 2 ~ 3 mm 的地方进行结扎,可形成前壁或前间隔心肌梗死<sup>[5]</sup>。左冠状动脉主干结扎损伤范围更广,但手术难度高且围手术期死亡率上升<sup>[6]</sup>。结扎部位决定梗死范围与存活率:近端结扎,梗死区更大、死亡风险增加;远端结扎,梗死区较小、存活率高<sup>[7]</sup>。该模型重复性良好,可稳定复制梗死后心室重构。建议最小报告项:定位方法、结扎距离、线型及张力、体温与通气及麻醉参数,以及术中心电和血流监测,以提高可复现性。

#### 1.1.2 缺血再灌注(ischaemia-reperfusion, I/R)模型

I/R 模型通过暂时性阻断冠状动脉后恢复灌注,模拟临床急性心肌梗死后的再灌注治疗通路。常见做法为对 LAD 暂时结扎 30 ~ 45 min,随后解除阻断以恢复灌注<sup>[8]</sup>。与永久结扎相比,I/R 既可研究缺血相关损伤,亦可解析再灌注损伤的发生机制<sup>[9]</sup>。缺血时长显著影响损伤程度与范围:≥ 45 min 常致不可逆性坏死并趋近永

久性梗死; < 20 min 则多难以形成稳定梗死灶<sup>[10]</sup>, 该模型更贴近临床溶栓或介入后的病程。报告建议: 按缺血时长分层给出风险区与梗死比例, 并记录体温、麻醉、通气与血流动力学等关键干扰因子。

## 1.2 非缺血性物理-化学损伤模型

该类模型以物理或化学方式直接造成局灶性心肌损伤, 不以冠状动脉持续性阻断为前提, 多用于修复与再生、瘢痕形成及特定损伤反应的研究。

### 1.2.1 冷冻损伤模型

冷冻损伤模型以液氮将金属探头预冷至约 -196 °C 后贴附心外膜 10 ~ 30 s, 在局部形成凝固性坏死与边界清晰的损伤区。该模型具有几个显著特点: 操作相对简便、损伤面积可按探头直径与接触时间设定, 重复性较好; 与缺血模型相比, 其微血管破坏与全局炎症反应谱不同, 局灶炎症更为可界定; 细胞死亡方式与缺血性坏死存在差异, 如凝固性坏死主导并伴边缘带炎症反应<sup>[11]</sup>。该模型常用于瘢痕形成、修复与再生机制研究; 在新生或幼年啮齿类中可用于探索再生反应<sup>[12-13]</sup>。报告要点: 探头直径、接触时间与次数、间隔、起霜判据及术后体温管理; 必要时补充损伤面积量化与边界判定方法。

### 1.2.2 热损伤模型

热损伤模型通过高频电凝或激光局部加热诱发凝固性坏死。高频电凝在毫秒至秒级形成局部凝固性坏死, 其深度与面积由功率、能量密度及作用时间共同决定; 激光通过调节能量与照射时间控制损伤程度, 定位精确、创伤较小<sup>[14]</sup>。该模型在细胞死亡机制与组织修复研究中具有优势, 并可用于评估材料-能量学干预与心肌保护策略的效应<sup>[15]</sup>。报告要点: 功率或能量密度、作用时间、光斑-电极尺寸与定位、入射深度标定方法, 以及组织学分层, 包括 Masson 三色染色和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 等。

### 1.2.3 冠状动脉机械压迫-痉挛模型

机械压迫模型采用特制血管阻断器或压迫装置, 对冠状动脉实施可控夹持或外源压迫, 造成短暂或间歇性阻断与狭窄, 从而模拟血管痉挛及不稳定心绞痛过程。可精确控制缺血程度与

时程; 间歇性压迫可诱导缺血预适应, 对解析心肌保护机制具有重要意义<sup>[16]</sup>。亦可用于冠状动脉痉挛、心绞痛表型的可控再现<sup>[17]</sup>。报告要点: 夹持力度、夹口宽度、狭窄或阻断比例、单次持续时间、循环周期、次数, 并同步记录实时血流与心电监测注明术后再灌注安排。

外科造模的成败高度依赖标准化: 应精确解剖定位, 规范麻醉、体温、通气管管理与术中监护, 并执行术后镇痛与护理路径; 同时预注册方案、随机化与盲法、定义排除标准与样本量依据, 以提升数据可靠性与可复现性<sup>[18]</sup>。

## 1.3 药物或炎症诱导的心肌损伤模型

此类模型具有操作简便、创伤较小、并行度高特点, 在特定类型心肌损伤研究与药物筛选中具有重要地位。按诱导机制划分, 主要包括:  $\beta$ -肾上腺素能激动、葱环类药物心毒性、钙超负荷与感染性炎症等模型

### 1.3.1 异丙肾上腺素 (isoproterenol, ISO) 诱导模型

ISO 为  $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂, 常用于诱导急性应激性心肌损伤。大剂量 ISO 激活  $\beta$ -受体后心肌耗氧因心率-收缩力增强而升高, 可伴发冠脉痉挛样反应, 诱发细胞内钙超载与氧化应激, 进而造成细胞损伤或坏死。损伤常呈弥漫或斑片状, 以心内膜下更为常见。ISO 诱发的损伤具有剂量依赖性; 50 ~ 85 mg/kg 多见局部或轻中度损伤, 85 ~ 150 mg/kg 可致广泛坏死<sup>[19]</sup>。此模型诱导给药简便 (常用皮下或腹腔途径)。该模型用于细胞凋亡、氧化应激、纤维化机制研究及心肌保护候选药物的筛选。但需注意其弥漫或片状应激损伤与冠脉阻塞所致局灶性透壁梗死在表型与机制上存在本质差异。近期研究提示, 线粒体功能障碍与钙稳态失衡在 ISO 诱导损伤中占重要地位, 为心肌保护策略提供靶点<sup>[20]</sup>。报告要点: 累计剂量 (mg/(kg · d)) 和分次方案、给药途径、观察窗 (急性 24 ~ 72 h、亚急性  $\geq 7$  d)、功能学终点包括左心射血分数 (ejection fraction, EF)、左心短轴缩短率 (fractional shortening, FS)、全局纵向应变 (global longitudinal strain, GLS), 标志物包括心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase-MB, CK-MB) 及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 指

标,并说明排除标准。

### 1.3.2 多柔比星 (doxorubicin, DOX) 诱导模型

DOX 为蒽环类抗肿瘤药,可通过活性氧累积、线粒体功能障碍及核酸代谢干扰等途径诱发心肌损伤。该模型主要模拟蒽环相关心肌病,属于特定类型的药物性心肌病。损伤呈缓慢、累积性进展,可引发持续性心功能下降并进展为心力衰竭,适用于慢性损伤或心衰发生机制研究,与急性缺血性梗死存在显著性差异<sup>[21]</sup>。DOX 心肌毒性在线粒体损伤、铁死亡过度或过低自噬失衡密切相关,提示线粒体保护与铁稳态调控为潜在干预方向<sup>[22]</sup>。报告要点:每周或每周周期累计剂量与总累积剂量、给药周次、观察窗(亚急性 2 ~ 4 周、慢性  $\geq 8 \sim 12$  周)、报告要点:每周或每周周期累计剂量与总累积剂量、给药周次、观察窗(亚急性 2 ~ 4 周、慢性  $\geq 8 \sim 12$  周)、终点包括 EF、全局纵向应变(global longitudinal strain, GLS)、脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTn I)、检测线粒体膜电位及铁死亡标志,并在停药后随访,以区分可逆性功能障碍与进行性毒性。

### 1.3.3 钙离子超负荷模型

通过注射高浓度氯化钙或其他钙盐诱导细胞内钙超负荷,从而触发心肌损伤<sup>[23]</sup>。该模型用于解析钙稳态失衡-损伤机制与调控通路,并评估钙拮抗剂等干预的药效。钙超负荷可激活多条细胞死亡通路,并诱发线粒体功能损害与氧化应激,最终导致细胞死亡<sup>[24]</sup>。应注意的是,高浓度钙盐可诱发心律失常与急性血流动力学不稳定,需实时心电、血压监测并预设处置方案。报告要点:钙盐种类、浓度、体积、给药途径与速度、麻醉与体温管理、心电、血流监测及终点设定(急性 0 ~ 6 h、亚急性 24 ~ 72 h)。

### 1.3.4 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导模型

LPS 为革兰阴性菌细胞壁的主要成分,可诱发系统性炎症反应并造成败血症相关心肌功能障碍和损伤,该模型主要模拟败血症或严重感染状态下的心肌功能障碍或损伤,其核心是强烈的感染性炎症反应。研究表明,LPS 诱导的心肌损伤涉及多种炎症因子的级联反应,机制涉及核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 与 NLRP3 炎

症小体 (NOD-like receptor protein 3 inflammasome, NLRP3) 等通路的级联激活<sup>[25]</sup>。该模型有助于阐明病原体相关分子模式驱动的免疫性损伤,并为感染相关心肌功能障碍的抗炎干预评估提供平台。其感染性炎症与缺血后无菌性炎症在起始信号与效应谱上存在本质差异。近期的研究提示,靶向固有免疫反应可能作为预防/治疗此类炎症相关心肌损伤的有效策略<sup>[26]</sup>。报告要点:LPS 的来源、血清型与纯度、剂量及给药途径、发热、血流与细胞因子观察时间窗、功能学终点 (EF、FS 或压力导管)、生物标志物包括肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 与 cardiac troponin I, cTnI, 以及支持治疗背景(液体及抗生素方案是否统一)。

通用方法学要点:核心在于剂量设定与给药方案优化。不同品系、性别、年龄对同一制剂的敏感性差异显著,正式实验前宜进行剂量探索、耐受性评估。制剂纯度、溶剂与配比稳定性(pH、渗透压、避光、温控)均影响造模效果。造模时可考虑分次给药或缓释制剂以改善表型稳定性与重复性<sup>[27]</sup>。随机化与盲法、样本量依据与排除标准、时间窗预注册、原始数据或分析脚本共享,并按体表面积换算跨物种剂量,提升可复现性与外推性。

## 1.4 基因工程模型

基因工程技术可在体内实现基因过表达(功能增益)或基因敲除(功能丧失),用于检验目标基因在心肌损伤、修复与重构中的必要性/充分性。该技术可与前述各类损伤模型叠加应用,以评估基因-表型-通路的因果关系<sup>[28]</sup>。

### 1.4.1 转基因 (transgenic model, Tg) 模型

以心肌特异启动子(如  $\alpha$ -心肌重链(alpha-myosin heavy chain,  $\alpha$ -MHC)/Myh6)驱动的过表达模型,可用于检验充分性。例如,在心肌梗死背景下,人源基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP9) 过表达(MMP9 Tg)小鼠出现显著心室重构与心功能下降<sup>[29]</sup>;而血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 过表达则与心功能恢复与纤维化减轻相关<sup>[30]</sup>。报告要点:需报告拷贝数、插入位点与表达量定量(实时定量聚合酶链式反应(quantitative

polymerase chain reaction, qPCR)/Western Blot), 控制位置效应与过量表达伪影;注明品系、回交代数与性别、年龄分层。

#### 1.4.2 基因敲除(knockout, KO)模型

通过删除靶基因以检验其必要性。全身性 KO 存在发育影响或致死风险,故条件性 KO (conditional knockout, cKO)更常用<sup>[31]</sup>。Cre-LoxP 重组系统(Cre-LoxP recombination system)可实现组织特异与时间特异的敲除(如  $\alpha$ -MHC-MerCreMer 模型,其中 MerCreMer 为雌激素受体调控的 Cre 融合蛋白),广泛用于心脏相关基因功能研究<sup>[32]</sup>。

在心肌梗死模型中,心肌特异性去乙酰化酶(sirtuin 1, Sirt1)cKO 显示 Sirt1 对心肌细胞存活与损伤后重构具有关键作用<sup>[33]</sup>。此外,白细胞介素  $1\beta$ (interleukin- $1\beta$ , IL- $1\beta$ )KO 研究提示促炎通路在损伤修复中具有重要调控作用<sup>[34]</sup>。

报告要点:说明 Cre 驱动线、诱导方案(他莫昔芬剂量、周期)、敲除效率(基因、蛋白、免疫组化)、Cre 本身或药物诱导毒性与漏表型评估;给出同窝对照。

#### 1.4.3 诱导性基因调控模型

采用四环素调控系统(tetracycline-controlled transcriptional activation system, Tet-on/Tet-off)或药物诱导 Cre 系统(MerCreMer)实现时间特异的基因开关,用于解析病程阶段性作用并避免发育期干扰。以四环素类诱导系统(tetracycline-inducible system)为例,可在预设时间窗上调或下调靶基因表达,用于起病、峰期及恢复期的阶段性研究<sup>[35]</sup>。报告要点:应报告基础漏表达、诱导剂剂量与时程、诱导效率与可逆性及洗脱期;评估多西环素(doxycycline)与他莫昔芬(tamoxifen)的本底效应及心肌毒性。

#### 1.4.4 CRISPR/Cas9 基因编辑模型

该技术可实现敲除、敲入及位点特异修饰,用于快速构建多种心脏相关基因的等位基因模型。除精准敲除外,还可进行位点特异插入、删除、替换;利用多 gRNA 并行可加速构建多基因修饰模型<sup>[36]</sup>。报告要点:披露脱靶评估(体外及全基因组筛查)、嵌合体与创始者筛选、回交代数、等位基因鉴定与表达验证;建议设立同背景等基因座对照。

## 2 各类心肌损伤模型的技术特点与应用进展

随着相关研究的推进,啮齿类心肌损伤模型的构建更强调标准化、可操作性与精准化,以提升可靠性与可重复性。

### 2.1 手术方法的标准化与改进

在手术造模场景中,操作流程标准化是确保研究可靠性与重复性的关键前提。相关手术自开胸直视逐步过渡到显微或微创技术,在术野暴露、定位精度与生理干扰方面持续优化。以 GAO 等<sup>[37]</sup>的改良方案为例,通过优化开胸路径与结扎策略,减少组织创伤并缩短手术时程。另有研究采用微型血管夹或可控阻断器替代缝线,提高定位与重复性,并便于实施可控 I/R 操作,促进流程标准化<sup>[38]</sup>。

手术成功率受动物学特征、术者经验、麻醉与生理维持、监护与护理等多因素共同影响,其中模型动物学特征尤为关键。例如,C57BL/6 品系 8 ~ 12 周龄常用于 MI 造模,手术耐受与心血管基线参数较为稳定<sup>[39]</sup>。麻醉深度、体温与通气管理直接影响心肌灌注与缺血阈;实时监护可降低过程性偏差。有研究提出围术期标准化路径(如术后 24 h 持续心电监护、统一抗感染策略、心包填塞预防与处置等),并报告在特定复杂术中并发症下降、存活率可达约 85% ~ 90%<sup>[40]</sup>。在冠状动脉结扎中,悬吊心脏技术配合实时心电-血流标志有助于精确定位 LAD,从而提升定位准确性与重复性<sup>[41]</sup>。

建议记录术者学习曲线(病例序号  $\times$  存活率、梗死比例与手术时程),用于质控与偏倚识别。报告要点:开胸、入路、定位方法、结扎、阻断器参数、体温、通气、麻醉、监护项目与阈值、再灌注流程、并发症定义与处理、排除标准与样本量依据、盲法与随机化。

### 2.2 心肌损伤模型的评估方法

心肌损伤模型的有效性评估应多维度整合,覆盖形态学-功能学-分子三个层面并保持一致的时间窗。科学、规范的评估体系是确保结论可靠性与可比性的前提<sup>[42]</sup>。

形态学评估是最基础的手段,涉及大体观

察、组织病理学检查和超微结构分析。改良三苯四氮唑氯化物染色(2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride, TTC);据 DING 等<sup>[43]</sup>报道,梗死定量的变异系数可降至 < 5%。Masson 三色可量化胶原沉积,区分梗死区、边缘区、非损伤区,为心室重构与纤维化评估提供依据。透射电镜可揭示线粒体、肌丝与细胞连接等超微结构改变<sup>[44]</sup>。

功能学评估是判定模型表型有效性的关键维度。超声心动图以无创、实时、可重复为优势,已成为啮齿类动物心功能评估的常用手段。高频超声(30 ~ 40 MHz)可提升小鼠心肌运动与容积测量的图像质量;据 WANG 等<sup>[45]</sup>报道,评估准确性随频段提高而改善。压力导管-压力-容积导管可直接测量左室压力与  $\pm$  dP/dt,作为收缩-舒张功能评估的参考标准。高场-超高场 MRI( $\geq 7$  T)在心肌存活性/梗死范围评估方面具优势<sup>[46]</sup>。

分子生物学评估则帮助深入理解各类心肌损伤的病理过程。心肌损伤标志物如 cTnI、CK-MB 等在急性坏死后升高,动态监测有助于分层损伤程度。miR-208 家族(如 miR-208a/208b)被报道具早期应答特征;部分研究提示在发病后约 1 h 即可检出变化,显示出早期诊断潜力<sup>[47]</sup>,具体特异性、敏感性受检测平台与时间窗影响。单细胞转录组、空间组学揭示损伤区与边缘区的细胞谱系与状态动态,为阐明修复机制提供新视角<sup>[48]</sup>。多模态整合(形态-功能-分子同窗)与盲法判读、重复测量可降低观察者偏倚并提升一致性。

### 2.3 不同类型心肌损伤模型的优缺点比较与选择考量

不同类型的啮齿类心肌损伤模型各具特征,模型-问题匹配度直接关系研究的内在效率与外部可译性<sup>[49]</sup>。系统性评价显示,模型选择需综合研究目的、靶向病理生理过程、技术条件与成本-效益等因素。本文采用“临床相似度  $\times$  重复性-成本  $\times$  技术门槛”四象限,与问题-终点-模型-评估的双框架加以讨论。

#### 2.3.1 模拟临床相关性与研究应用

首要考量是与临床病理生理路径的一致度及其对应的研究应用场景。永久性结扎与 I/R 直接对应于冠脉阻塞-坏死-炎症修复-心室重构的临床路径,临床相关性高,为急性心肌梗死、再灌

注损伤、梗死后心衰等研究的首选模型。虽不直接模拟冠脉阻塞,但可控的局灶损伤便于研究直接创伤反应、瘢痕形成与修复、再生,在新生动物中尤具价值,提供有价值的实验平台。机械压迫、痉挛模型模拟短暂可逆性缺血(冠脉痉挛或心绞痛表型),适用于缺血预适应及心肌保护机制的相关研究。药物、炎症模型对应儿茶酚胺应激(ISO 模型)、化疗心毒(DOX 模型)与感染性炎症(LPS 模型)等情境,用于机制验证与药物筛选。例如:ISO 部分模拟儿茶酚胺过度;DOX 为化疗心毒经典模型;LPS 用于模拟败血症相关心肌功能抑制及损伤。

重复性与稳定性决定研究可复现性与跨研究可比性。永久结扎在手术与环境变量控制充分时,梗死范围-病程演进具有较高的重复性与标准化潜力。I/R 结果对缺血时长、再灌注时机与方式高度敏感,需严格分层与流程化操作以保证重复性。非缺血性物理、化学模型因损伤方式直接且面积可设定,整体重复性较好。药物、炎症模型个体差异较大,应通过剂量探索、给药方案优化、批次控制与时间窗统一提升稳定性。

不同模型在技术难度、创伤程度与生理干扰上差异显著,导致死亡率与造模成功率不一。模拟缺血性心肌梗死的手术模型,尤其是左冠状动脉主干或近端 LAD 结扎因创伤与血流动力学波动更大,围术期死亡率相对较高;经验-流程优化可提升成功率。非缺血性模型在规范操作下死亡率较低。药物、炎症模型总体死亡率较低,但高剂量、强刺激可显著升高风险,需预设安全边界与监护。基因工程模型的成功率叠加受修饰效率、靶向性、遗传背景、胚胎存活等因素影响;技术进步提高了效率与精确性,但混杂效应与脱靶仍需系统评估。选择与报告清单:(1)科学问题与终点;(2)临床相似度与关键变量(缺血时长、能量、剂量、时间窗);(3)重复性与质控(分层、盲法、学习曲线);(4)成本、技术门槛;(5)动物学特征(品系、性别、年龄);(6)伦理与人道终点。

## 3 讨论

在缺血性心肌损伤研究中,永久性冠状动脉结扎模型因其重复性较高、与临床病理过程的相

似性较强,仍然是目前应用最为广泛的基础模型。随着显微及微创手术技术的发展,以及标准化操作流程的建立,该模型的成功率和一致性得到了进一步提升。然而,该类模型对术者经验依赖度较高,操作门槛大,仍然限制了其在部分实验室中的广泛推广。对此,有学者建议在开展此类实验时应建立标准化作业流程,并结合学习曲线管理术者的操作水平,以降低操作偏差,提高结果的可复制性。与此相比,药物或炎症诱导模型以及非缺血性物理或化学损伤模型操作简便,适合大规模并行实验和高通量筛选,但其所模拟的病理机制与缺血性心肌梗死存在明显差异,且个体反应差异较大,因此需要在剂量探索、给药方案优化以及动物批次控制方面加强规范,才能在机制研究和药物筛选中发挥更大作用。

在模型选择时,研究者应当始终遵循“科学问题-研究终点-模型类型-评估方法”的逻辑主线。若研究的重点是心肌坏死、炎症修复及心室重构的全链条过程,永久结扎或缺血再灌注模型由于与临床病理路径高度相似,是首选方案;若研究关注边界明确的局灶性损伤或组织再生潜能,冷冻或热损伤模型能够提供更清晰的实验床;若探讨应激性损伤、化疗心脏毒性或感染性炎症,则 ISO、DOX 或 LPS 模型更具针对性;若需要验证特定基因在损伤与修复中的因果作用,则可在上述模型的基础上叠加转基因、基因敲除或 CRISPR/Cas9 等基因工程策略,以实现双因子设计和机制分辨。综合来看,应从临床相似度、重复性、成本与技术门槛四个维度对模型进行筛选,以平衡研究的可行性与证据强度。

模型的评估体系同样直接影响其科学价值。近年来,高频超声心动图、压力-容积导管、高场磁共振以及分子组学等新技术的引入显著提升了心肌损伤模型的评估分辨率与多维度特征捕捉能力。通过在同一动物个体中同步整合形态学、功能学与分子学数据,并辅以盲法判读与重复测量,可以有效减少观察者偏倚,提高数据一致性。此外,预注册研究方案、随机化和盲法、样本量依据、排除标准和失访处理、最小报告清单及数据共享,均是提升模型研究可复现性与可比性的关键环节。

需要强调的是,啮齿类动物与人类在心脏大

小、心率水平、冠脉循环特点、炎症谱系及纤维化节律等方面存在固有差异,这些差异是造成动物实验结果难以完全转化为临床实践的重要原因。缩小这一差距的途径包括:在研究设计中尽可能对齐临床关键路径和终点,预设与临床一致的评价指标(如 EF、GLS、cTn I、延迟增强 MRI);在动物学特征方面纳入性别、年龄、代谢状态及共病等分层,以模拟人群的真实异质性;同时通过跨模型验证和大动物研究桥接,增强结果的外部可译性。

未来,空间转录组、单细胞谱系追踪、在体成像和遥测等前沿技术将为揭示心肌损伤-修复-重构的动态全景提供更高分辨率的手段。结合人工智能和机器视觉分割的自动化定量流程,以及原始数据与分析脚本的开放共享,有望进一步提高定量一致性与研究透明度。最终,通过建立问题导向、模型选择和终点评价高度契合的研究框架,形成“多模型一致性验证-大动物桥接-临床对齐终点”的三段式证据链,能够有效促进心肌损伤模型研究成果的临床转化。

#### 参 考 文 献(References)

- [1] MEUNIER-MCVEY N. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *EMJ Cardiol*, 2021, 9(1): 22-25.
- [2] FERNÁNDEZ-JIMÉNEZ R, GARCÍA-PIETO J, SÁNCHEZ-GONZÁLEZ J, et al. Pathophysiology underlying the bimodal edema phenomenon after myocardial ischemia/reperfusion [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(7): 816-828.
- [3] WATERSTON R H, LINDBLAD-TOH K, BIRNEY E, et al. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome [J]. *Nature*, 2002, 420(6915): 520-562.
- [4] HIRABAYASHI M, GOTO T, HOCHI S. Pluripotent stem cell-derived organogenesis in the rat model system [J]. *Transgenic Res*, 2019, 28(3/4): 287-297.
- [5] GAO E, KOCH W J. A novel and efficient model of coronary artery ligation in the mouse [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 1037: 299-311.
- [6] NAGEL F, SANTER D, STOJKOVIC S, et al. The impact of age on cardiac function and extracellular matrix component expression in adverse post-infarction remodeling in mice [J]. *Exp Gerontol*, 2019, 119: 193-202.
- [7] HAUSENLOY D J, BARRABES J A, BØTKER H E, et al. Ischaemic conditioning and targeting reperfusion injury: a 30year voyage of discovery [J]. *Basic Res Cardiol*, 2016,

- 111(6): 70.
- [ 8 ] LINDSEY M L, BOLLI R, CANTY J M Jr, et al. Guidelines for experimental models of myocardial ischemia and infarction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(4): H812-H838.
- [ 9 ] HAUSENLOY D J, YELLON D M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 92-100.
- [10] REDFORS B, SHAO Y, OMEROVIC E. Myocardial infarct size and area at risk assessment in mice [J]. *Exp Clin Cardiol*, 2012, 17(4): 268-272.
- [11] STRUNGS E G, ONGSTAD E L, O' QUINN M P, et al. Cryoinjury models of the adult and neonatal mouse heart for studies of scarring and regeneration [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 1037: 343-353.
- [12] BØTKER H E, HAUSENLOY D, ANDREADOU I, et al. Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(5): 39.
- [13] GONZÁLEZ-ROSA J M. Zebrafish models of cardiac disease: from fortuitous mutants to precision medicine [J]. *Circ Res*, 2022, 130(12): 1803-1826.
- [14] YAAKOBI T, SHOSHANY Y, LEVKOVITZ S, et al. Long-term effect of low energy laser irradiation on infarction and reperfusion injury in the rat heart [J]. *J Appl Physiol*, 2001, 90(6): 2411-2419.
- [15] YAO X, ZHU J, LI L, et al. Hsp90 protected chicken primary myocardial cells from heat-stress injury by inhibiting oxidative stress and calcium overload in mitochondria [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 209: 115434.
- [16] HUANG Y, LIU H T, YUAN Y, et al. Exercise preconditioning increases beclin1 and induces autophagy to promote early myocardial protection via intermittent myocardial ischemia-hypoxia [J]. *Int Heart J*, 2021, 62(2): 407-415.
- [17] DAVIDSON S M, FERDINANDY P, ANDREADOU I, et al. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(1): 89-99.
- [18] PILZ P M, LANG M, HAMZA O, et al. Semi-minimal invasive method to induce myocardial infarction in rats and the assessment of cardiac function by an isolated working heart system [J]. *J Vis Exp*, 2020, 160: e61033.
- [19] CHRISTIA P, BUJAK M, GONZALEZ-QUESADA C, et al. Systematic characterization of myocardial inflammation, repair, and remodeling in a mouse model of reperfused myocardial infarction [J]. *J Histochem Cytochem*, 2013, 61(8): 555-570.
- [20] BASARA G, BAHCECIOGLU G, OZCEBE S G, et al. Myocardial infarction from a tissue engineering and regenerative medicine point of view: a comprehensive review on models and treatments [J]. *Biophys Rev*, 2022, 3(3): 031305.
- [21] PROTTI A, LAVIN B, DONG X, et al. Assessment of myocardial remodeling using an elastin/tropoelastin specific agent with high field magnetic resonance imaging (MRI) [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(8): e001851.
- [22] ROBERT A B, XAVIER R, COUGHLAN J J, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovas Care*, 2024, 13(1): 55-161.
- [23] 陈焕文, 石应康, 李勇刚, 等. 如何建立成年大鼠心肌细胞钙超载模型 [J]. *华西医学*, 2006, 21(2): 308-309.
- CHEN H W, SHI Y K, LI Y G, et al. How to build calcium overload model of adult rat ventricular cardiomyocytes [J]. *West Chin Med J*, 2006, 21(2): 308-309.
- [24] 肖滨, 黄小波. 钙离子调节改变与心肌缺血再灌注损伤. *心脏杂志*, 2019, 30(1): 98-102.
- XIAO B, HUANG X B. Altered calcium regulation in myocardium ischemic reperfusion injury [J]. *Acta Cardiologica*, 2019, 30(1): 98-102.
- [25] ZHAO G, WANG X, EDWARDS S, et al. NLRX1 knockout aggravates lipopolysaccharide (LPS)-induced heart injury and attenuates the anti-LPS cardioprotective effect of CYP2J2/11, 12-EET by enhancing activation of NF- $\kappa$ B and NLRP3 inflammasome [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173276.
- [26] HENEIN M Y, VANCHERI S, LONGO G, et al. The role of inflammation in cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12906.
- [28] 马宝霞, 沈文璐, 王旭, 等. 基因编辑动物模型在人类疾病研究中的应用 [J]. *生物工程学报*, 2020, 36(5): 849-860.
- MA B X, SHEN W L, WANG X, et al. Gene edited animal models applied in human disease research [J]. *Chin J Biotechnol*, 2020, 36(5): 849-860.
- [29] 李科. MMP-9 与急性心肌梗死后心室重构的相关性分析 [D]. 南充: 川北医学院; 2013.
- LI K. Correlations between MMP-9 and post-AMI ventricular remodeling [D]. Nanchong: North Sichuan Medical College; 2013.
- [30] 朱孟敏, 刘玲玲, 牛博文, 等. 人血管紧张素转化酶 2 (ACE2) BAC 转基因小鼠模型的制备及鉴定 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(2): 230-238.
- ZHU M M, LIU L L, NIU B W, et al. Preparation and identification of human angiotensin converting enzyme 2

- (ACE2) BAC transgenic mouse model [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(2): 230-238.
- [31] 刘洪娟, 徐亚伟. CRISPR/Cas9 基因编辑在心血管领域的应用进展 [J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(12): 1117-1119.
- LIU H J, XU Y W. Application progress of CRISPR/Cas9 gene editing in cardiovascular field [J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2021, 42(12): 1117-1119.
- [32] 孔维健, 常宇鑫, 咎春芳, 等. 基于 Cre-loxP 系统条件性基因敲除小鼠的构建及其应用进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(12): 2208-2211.
- KONG W J, CHANG Y X, ZAN C F, et al. Construction and application progress of conditional gene knockout mice based on Cre-loxP system [J]. *Chin J Lab Diagn*, 2017, 21(12): 2208-2211.
- [33] CHEN H X, WANG X C, HOU H T, et al. Lysine crotonylation of SERCA2a correlates to cardiac dysfunction and arrhythmia in Sirt1 cardiac-specific knockout mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 242: 125151.
- [34] HUANG J, KUANG W, ZHOU Z. IL-1 signaling pathway, an important target for inflammation surrounding in myocardial infarction [J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(4): 2235-2252.
- [35] 卢茜, 袁月, 李丹, 等. Tet-On 系统中多西环素对 MBD1 诱导表达的调控研究 [J]. *生物技术通报*, 2024, 40(8): 47-52.
- LU X, YUAN Y, LI D, et al. Studies on the regulation of MBD1-induced expression by dox in the Tet-on system [J]. *Biotechnol Bull*, 2024, 40(8): 47-52.
- [36] MUN D, KANG J Y, KIM H, et al. Small extracellular vesicle-mediated CRISPR-Cas9 RNP delivery for cardiac-specific genome editing [J]. *J Control Release*, 2024, 370: 798-810.
- [37] GAO E, LEI Y H, SHANG X, et al. A novel and efficient model of coronary artery ligation and myocardial infarction in the mouse [J]. *Circ Res*, 2010, 107(12): 1445-1453.
- [38] LUGRIN J, PARAPANOV R, KRUEGER T, et al. Murine myocardial infarction model using permanent ligation of left anterior descending coronary artery [J]. *JoVE*, 2019, 150(150): e59591.
- [39] SAMBAMOORTHY G, SINHA H, RAMAN K. Evolutionary design principles in metabolism [J]. *Proc Biol Sci*, 2019, 286(1898): 20190098.
- [40] LITWINOWICZ R, FILIP G, BRYNDZA M, et al. Outcomes of emergency coronary angiography after cardiac surgery [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(12): 1339-1342.
- [41] OH J G, KHO C, HAJJAR R J, et al. Experimental models of cardiac physiology and pathology [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(4): 601-615.
- [42] VALENTE M, ARAÚJO A, ESTEVES T, et al. Optimized heart sampling and systematic evaluation of cardiac therapies in mouse models of ischemic injury: assessment of cardiac remodeling and semi-automated quantification of myocardial infarct size [J]. *Curr Protoc Mouse Biol*, 2015, 5(4): 359-391.
- [43] DING Z, LIU X, JIANG H, et al. A refined TTC assay precisely detects cardiac injury and cellular viability in the infarcted mouse heart [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 25214.
- [44] GRUNE J, BLUMRICH A, BRIX S, et al. Evaluation of a commercial multi-dimensional echocardiography technique for ventricular volumetry in small animals [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2018, 16(1): 10.
- [45] WANG J, TAN W J, LI X, et al. High-frequency echocardiography for assessment of regional wall motion abnormality and cardiac function in mice with myocardial infarction [J]. *J South Med Univ*, 2017, 37(8): 1014-1021.
- [46] PLATT T, LADD M E, PAECH D. 7 tesla and beyond: advanced methods and clinical applications in magnetic resonance imaging [J]. *Invest Radiol*, 2021, 56(11): 705-725.
- [47] 刘家俊, 郑文颖, 何一帆, 等. 心肌梗死的临床诊断方法综述 [J]. *亚洲心脑血管病例研究*, 2022, 10(4): 21-29.
- LIU J J, ZHENG W Y, HE Y F, et al. A review of the clinical diagnosis of myocardial infarction [J]. *Asian Case Rep Vasc Med*, 2022, 10(4): 21-29.
- [48] FARBEHI N, PATRICK R, DORISON A, et al. Single-cell expression profiling reveals dynamic flux of cardiac stromal, vascular and immune cells in health and injury [J]. *eLife*, 2019, 8: e43882.
- [49] MARTIN T P, MACDONALD E A, ALI MOHAMED ELBASSIONI A, et al. Preclinical models of myocardial infarction: from mechanism to translation [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(5): 770-791.

[收稿日期] 2025-04-02