

张钰,孟婷婷,田鹏,等. 肿瘤心脏病学动物模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10): 115-122.
Zhang Y, Meng TT, Tian P, et al. Research progress on animal models of cardio-oncology [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(10): 115-122.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.10.015

肿瘤心脏病学动物模型的研究进展

张钰^{1,2}, 孟婷婷^{2,3}, 田鹏^{1,2}, 郑燕^{1,2,3*}, 苏国海^{1,2,3*}

(1.山东大学, 济南 250013; 2.济南市中心医院, 济南 250013;
3.专科转化研究中心, 山东第一医科大学附属中心医院, 济南 250013)

【摘要】 肿瘤心脏病学是涉及肿瘤学和心血管病学的新交叉学科,随着肿瘤治疗策略的突飞猛进发展,患者生存期得以延长的同时,治疗的副作用特别是心血管毒性受到越来越多的关注。肿瘤心脏病学动物模型的应用有助于了解心血管毒性的发病机制,寻找有效的心血管保护措施,防止发生不可逆的损伤。目前非荷瘤啮齿类动物的肿瘤心脏病学模型应用较为广泛,但不同研究中采用的建模方式差别较大。本文收集整理了近年来化疗、分子靶向治疗和放疗等抗肿瘤方案所建立的肿瘤心脏病学动物模型,总结了不同动物模型的优缺点和建模方法,并从模型的选择、用药剂量和检测指标等方面进行综述,对建立合适的动物模型提出了建议,助力临床肿瘤心脏病学的发展。

【关键词】 肿瘤心脏病学;心血管毒性;动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 10-0115-08

Research progress on animal models of cardio-oncology

ZHANG Yu^{1,2}, MENG Tingting^{2,3}, TIAN Peng^{1,2}, ZHENG Yan^{1,2,3*}, SU Guohai^{1,2,3*}

(1. Shandong University, Jinan 250013, China. 2. Jinan Central Hospital, Jinan 250013. 3. Research Center of Translational Medicine, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250013)

【Abstract】 Cardio-oncology is a new interdisciplinary subject involving oncology and cardiovascular disease. With the rapid development of tumor treatment strategies, the survival of patients has been prolonged, and the side effects of treatments, especially cardiovascular toxicity, have received increasing attention. The establishment of an animal model of cardio-oncology is helpful to understand the pathogenesis of cardiovascular toxicity and take cardioprotective measures to prevent irreversible damage. Currently, non-tumor-bearing rodents are used in experiments. They are widely used, but there are few studies on animal modeling method. In this review, animal models of cardio-oncology established by anti-tumor treatments, such as chemotherapy, molecular targeted therapy, and radiotherapy, in recent years were collected and sorted, and the advantages and disadvantages of various animal models and modeling method were summarized. This article reviews the aspects of the developing clinical cardio-oncology and provides insights for the development of clinical cardio-oncology.

【Keywords】 cardio-oncology; cardiovascular toxicity; animal models

【基金项目】 国家科技重大专项(2020ZX09201025);山东省自然科学基金面上项目(ZR2017MH050)。

【作者简介】 张钰(1997—),女,硕士研究生,研究方向:肿瘤心脏病学。E-mail: zzyy9782@163.com

【通信作者】 郑燕(1976—),女,博士,主任技师,研究方向:肿瘤心脏病学。E-mail: 8793822@qq.com

苏国海(1965—),男,博士,主任医师,研究方向:心血管病。E-mail: gttstg@163.com *共同通信作者

随着抗肿瘤药物的不断更新,抗肿瘤疗效显著提高,肿瘤患者的病情得到好转,但随之而来的肿瘤本身对心功能的影响及抗肿瘤药物相关心血管毒性却成为肿瘤病人死亡的另一重要原因。在此背景下,作为研究肿瘤学和心血管病学的新型交叉学科,肿瘤心脏病学(cardio-oncology)应运而生^[1]。

抗肿瘤治疗过程中引起的心血管毒性是肿瘤心脏病学的主要研究内容之一。已有报道,传统的化疗药、靶向药、免疫检查点抑制剂和放疗等都可能引起潜在危及生命的心血管并发症,包括心力衰竭、高血压、心律失常、心肌炎和心肌缺血等^[1]。对其发病机制及保护性药物的研究引起越来越多的重视,正逐渐成为该领域的研究热点。动物模型在其中的作用不容忽视,当前大部分体内实验采用了啮齿类动物构建肿瘤心脏病学模型。然而,不同的研究中所选用的实验动物品系,药物剂量和评价指标存在较大差异^[2]。建立贴近于临床的肿瘤心脏病学动物模型,对研究抗肿瘤过程中发生心血管毒性的分子机制,寻找理想的生物标志物意义重大,可帮助医生制定合理的诊疗方案以预防和及时治疗心血管并发症。本文对当前已发表的肿瘤心脏病学动物模型进行综述,分析其特点,助力研究者构建合适的肿瘤心脏病学动物模型。

1 蒽环类药物动物模型

蒽环类药物是治疗乳腺癌、淋巴瘤、白血病的的一线用药,应用较广泛,包括阿霉素(doxorubicin, DOX)、柔红霉素、表柔比星等。蒽环类药物引起心血管毒性发病率较高且随着累积用药剂量的增大,心脏毒性的风险增高,是最早引起学者关注的产生心脏毒性的抗肿瘤药^[3]。当前研究发现蒽环类药物激发心脏毒性的机制有以下途径:活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生、钙超载、脂质过氧化和线粒体功能障碍等。相关研究的体内实验多采用小鼠、大鼠模型,根据研究目的分为急性损伤模型和慢性损伤模型。

1.1 小鼠模型

由于存在遗传背景清晰,操作方便,所采集的数据指标便于分析等有利因素,小鼠模型在肿瘤心脏病学研究中最常用。当前大部分研究蒽环类药物动物模型采用 C57BL/6 小鼠,以腹腔注射方式给药。

1.1.1 非荷瘤小鼠模型

急性损伤模型为短期内大剂量给药:累积剂量 20~30 mg/kg 的阿霉素^[4-6],在用药后第 1~2 周超声显示射血分数比对照组下降 15%~30%,组织学检查发现心肌细胞间有大量炎性细胞浸润。

慢性损伤模型的给药方案在不同课题组差异较大:给药时间大约为 2~12 周,累积剂量 18~36 mg/kg 不等^[7-12]。观测时间点差异也较大(4~13 周),这与给药方案及检测手段的不同有关,实验结果超声示左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)比对照组下降 10%~20%,心肌坏死标志物升高等表现。较温和的给药方案如 3 mg/kg,每周 1 次,持续 12 周;与 5 mg/kg,每周 1 次,持续 4 周相比,其监测心脏毒性的时间点较长(12 周 vs. 4 周);同样 Noel 等^[8]采用每周注射 3 mg/kg 的用药方案,心脏磁共振(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)在第 4 周发现异常,有明显的细胞外体积分数(extracellular volume fraction, ECV)增加,整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)恶化,而另一课题组超声在第 12 周监测到心脏损伤,提示采用磁共振可更早监测到心脏损伤^[11]。

比较不同课题组采取相同的给药方式得出的结果发现^[7,9],以 5 mg/kg 的剂量,每周给药 1 次,累积 20 mg/kg 的用药方案,可在第 4 周超声检测到心脏损伤,能获得较稳定的肿瘤心脏病动物模型,降低小鼠死亡率,缩短模型建立时间。

虽然是同种系小鼠,但在不同研究中存在周龄、体重不同,及实验室饲养条件等差异,导致小鼠对药物的耐受性不同,所以需要更多的研究探索,尽可能控制各项可变因素,以建立合适的建模方案。

1.1.2 荷瘤小鼠模型

荷瘤鼠模型较非荷瘤鼠模型能够更好地模拟肿瘤患者的真实情况,可同时观察化疗药对肿瘤的治疗效果及对心血管的影响。然而由于操作较复杂,当前检索到 6 篇蒽环类药物的荷瘤鼠模型,其中有 5 篇乳腺癌模型^[13-16],1 篇为肉瘤模型^[17]。

乳腺癌模型中,多数报道选择同种鼠源 4T1 乳腺癌细胞, BALB/c 小鼠乳腺脂肪垫原位或皮下成瘤,其中两项研究采用 10 mg/kg 大剂量短时间给药,累积 20~30 mg/kg,在第 2~3 周出现心肌损

伤^[14,16];另一项研究采用 4 mg/kg,每周给药 1 次,持续 3 周,在第 6 周检测到心肌损伤^[15]。

采用 C57BL/6 小鼠,E0771 乳腺癌细胞成瘤,成瘤后腹腔注射阿霉素 5 mg/kg,每周给药 1 次,持续 3 周,于第 3~4 周检测到心脏损伤^[16]。与非荷瘤 C57BL/6 小鼠模型相比,荷瘤鼠心肌损伤出现的时间较早。

另有一项报道中,为研究人源乳腺癌,将人乳腺癌细胞 TB474 接种于免疫缺陷 BALB/c 小鼠建模^[13],成瘤后 DOX 5 mg/kg,每周给药 1 次,累积剂量 40 mg/kg,于第 16 周检测到心脏损伤。

肉瘤模型为 KM 鼠,采用鼠源 S180 肉瘤细胞,皮下成瘤,每 d 给药 2 mg/kg,,持续 10 d,成功建立急性心脏损伤模型^[17]。

以上荷瘤鼠动物模型首先要成瘤,然后给予抗肿瘤药,可观察药物对肿瘤和心血管的作用,对于同时研究抗癌作用和心脏保护治疗提供了较为适宜的模型手段。但由于当前报道较少,尚需要进行更多的探索,以寻找合适的建模方案(见表 1)。

1.2 大鼠模型

与小鼠相比,大鼠体积大,影像学观察更为清楚,解剖操作方便直观,存活率也较高。同样,由于操作简便,大鼠的非荷瘤模型较荷瘤模型应用广泛。Wistar 大鼠,SD 大鼠和 Fischer(F344)大鼠均有应用,其中 Wistar 大鼠使用较多(见表 2)。

用药方案多采用每隔 1~3 d 腹腔注射 1 次,累积 9~18 mg/kg,心肌损伤指标的检测时间在第 13~14 天^[18-22]。Sergazy 等^[22]采用单次大剂量(8 mg/kg)注射后第 8 天检测到心肌损伤血清标志物的异常。

有两项研究采用尾静脉注射的给药方式:小剂量多次给药(1.5 mg/kg,累积 9 mg/kg)于第 51 天检测到 LVEF 降低^[19]。单次尾静脉注射阿霉素 5 mg/kg,第 70 天超声出现肥厚型心肌病和扩张型心肌病两种变化^[20]。提示蒽环类药的慢性心脏毒性不容忽视。

Todorova 课题组的研究中构建了大鼠荷瘤模型:Fischer(F344)大鼠同种乳腺癌 MatBIII 细胞,乳腺脂肪垫接种成瘤。急性损伤模型采用单次腹腔给药 12 mg/kg,3 d 后观察到出现急性心脏损伤^[23];慢性损伤模型腹腔注射 2 mg/kg,1 周 2 次,累积 12 mg/kg,于 3 周后检测到心脏功能及心肌细胞毒

性改变^[24]。

总的来说,当前蒽环类肿瘤心脏病学动物模型研究较多,但仍需在不同课题组间进行比较,寻找稳定统一的建模方案,以利于课题组间进行研究结果的比较(见表 2)。

2 免疫抑制剂类动物模型

最近几年临床病例显示,免疫检查点抑制剂(checkpoint inhibitors,ICIs)能够有效的提高晚期肿瘤患者的生存率。然而免疫抑制疗法的心血管损伤也不容忽视,其中最显著的损伤就是急性心肌炎^[25],对其机制的研究引起了学者的广泛关注。Tay^[26]等和 Liu 等^[27]的研究中采用了荷瘤小鼠模型,分别皮下注射黑色素瘤细胞和结肠癌肺转移细胞建立荷瘤模型,腹腔注射给药,PD-L1 抗体每只 100~150 μ g,PD-1 抗体每只 200~250 μ g,在第 1 d 天观察到心肌标志物的异常升高,成功构建肿瘤心脏病动物模型。Michel 等^[28]为了研究抗 PD-1 疗法在治疗黑色素瘤中的心脏毒性作用,每隔 1 d 腹腔注射 250 mg PD-1 抗体,注射 6 次后检测到小鼠 LVEF 下降,整体径向应变下降 51%。在非荷瘤鼠模型的构建中,陈振寅等^[29]综合考量小鼠的存活率和临床患者的用药剂量分析,实验得出最适宜的建模方案为尾静脉注射抗 PD-L1 10 mg/kg 或抗 PD-1 12.5 mg/kg,每周 1 次,在第 4 周超声示 LVEF, LVFS 下降,诱发心血管损伤。也有课题组在第 1 天和第 14 天分别腹腔注射 PD-1 抗体 5 mg/kg,在第 28 天超声观察到 LVEF 和 LVFS 下降^[30-31]。

3 抗血管生成靶向药物类动物模型

新生血管的生成在肿瘤的生长和扩散起着至关重要的作用,因此血管生成抑制剂在抗肿瘤治疗中应用较为广泛。

研究报道此类的抗肿瘤药可以诱发心力衰竭,高血压,QT 间期延长和室性心律失常^[32]。当前研究主要针对血管生成抑制剂舒尼替尼和大分子单抗靶向药贝伐单抗展开,均采用小鼠非荷瘤模型:舒尼替尼 25~50 mg/kg,每天灌胃给药持续 2~6 周^[33-36]。贝伐单抗每周静脉给药 10 mg/kg,累积剂量 20~40 mg/kg^[35-36]。小鼠模型出现心脏毒性的最早时间在用药后的第 2 周,表现为超声显示 LVEF 下降,血清肌钙蛋白水平增高,血压增高等变化。

表 1 蒽环类小鼠动物模型
Table 1 Anthracenecline mouse animal model

动物品系 Animal	荷瘤细胞 Tumor cell	给药方案 Method	检测结果 Result	参考文献 References
C57BL/6	/	i. p 累积剂量 24 mg/kg i. p accumulated dose is 24 mg/kg	2 周后超声发现 LVEF 和 LVFS 降低,组织学有肌纤维的断裂和中断,电镜显示有自噬体形成 After 2 weeks of ultrasound, LVEF and LVFS were found to be reduced, histological muscle fibers were ruptured and interrupted, and electron microscopy showed autophagosome formation	[4]
	/	i. p 10 mg/kg, 1 周 3 次, 持续 1 周 i. p 10 mg/kg, 3 times a week for 1 week	1 周后超声示 LVEF 和 LVFS 降低,出现明显的心肌纤维化 After 1 week, ultrasound showed a decrease in LVEF and LVFS, and significant myocardial fibrosis appeared	[5]
	/	i. p 单剂量 20 mg/kg i. p single dose 20 mg/kg	第 8 天超声示 LVEF 和 LVFS 下降,肌钙蛋白水平增高,嗜酸性粒细胞增多,间质单核细胞浸润 On day 8, ultrasound showed a decrease in LVEF and LVFS, an increase in troponin levels, eosinophilia and interstitial monocyte infiltration	[6]
	/	i. p 累积剂量 18~20 mg/kg i. p cumulative dose 18~20 mg/kg	第 4 周超声 LVEF 和 LVFS 显著降低。CMR 中 T2 平均成像增加,ECV 增加,GLS 恶化。心房钠尿肽水平升高 At week 4 ultrasound LVEF and LVFS decreased significantly. T2 average imaging increases in CMR, ECV increases, GLS worsens. Atrial natriuretic peptide levels are elevated	[7-9,12]
	/	i. p 3 mg/kg, 2 d 1 次,连续 2 周 i. p 3 mg/kg, once every two days for 2 weeks	第 8 周超声 LVEF 和 LVFS 低于正常,TUNEL 染色显示小鼠心肌细胞凋亡增加 At week 8, ultrasounds with LVEF and LVFS were lower than normal, and TUNEL staining showed increased apoptosis in mouse cardiomyocytes	[10]
免疫缺陷 BALB/c Immunodeficiency BALB/c	人乳腺癌细胞(TB474) Human breast cancer cells (TB474)	i. p 5 mg/kg, 1 周 1 次,持续 2 个月 i. p 5 mg/kg, once a week for 2 months	第 12 周 DOX 组小鼠的收缩期左室内和舒张期左室内径显著高于对照组,LVEF 降低,肌酸激酶,乳酸脱氢酶水平升高 At week 12 mice in the DOX group had a higher diameter in the systolic left ventricle and diastolic left ventricular than in the control group, with decreased LVEF and elevated levels of creatine kinase and lactate dehydrogenase	[11]
	鼠系 4T1 乳腺癌细胞 Murine line 4T1 breast cancer cells	i. p 3 mg/kg, 1 周 1 次,持续 12 周 i. p 3 mg/kg, once a week for 12 weeks	第四个月超声显示 DOX 组小鼠平均心脏质量下降,舒张期、收缩期室间隔厚度降低,轻微的心脏变形 The fourth month ultrasound showed that the average heart quality of the mice in the DOX group decreased, the thickness of the ventricular septum during the diastolic and systolic phases decreased, and the heart was slightly deformed	[13]
BALB/c	鼠系 4T1 乳腺癌细胞 murine line 4T1 breast cancer cells	i. p 6 mg/kg 或 10 mg/kg, 成瘤后第 2、8、15 天给药 i. p 6 mg/kg or 10 mg/kg, administered on days 2, 8, 15 after tumorigenesis	首次治疗后第 6 周超声显示收缩功能下降,心肌损伤标记物肌钙蛋白和脑钠肽上调 Ultrasound at week 6 showed decreased systolic function and upregulation of myocardial injury markers troponin and brain natriuretic peptides	[14]
	鼠系 4T1 乳腺癌细胞 murine line 4T1 breast cancer cells	i. p 4 mg/kg, 1 周 1 次,持续 3 周 i. p 4 mg/kg, once a week for 3 weeks	第 14 天超声显示 10 mg/kg 的 DOX 组平均心输出量、LVEF 和 LVFS 均有所下降 On day 14, ultrasound showed a decrease in average cardiac output, LVEF and LVFS in the DOX group of 10 mg/kg	[15]
昆明鼠 KM mouse	鼠系 4T1 乳腺癌细胞 murine line 4T1 breast cancer cells	i. p 10 mg/kg, 在第 1 天和第 5 天注射 i. p 10 mg/kg, injected on days 1 and 5	第 24 天,DOX 组的生存率开始下降 On day 24, survival in the DOX group began to decline	[16]
	鼠 S180 肉瘤细胞 murine S180 sarcoma cells	i. p 2 mg/kg, 1 d 1 次,连续 10 天 i. p 2 mg/kg, once a day for 10 consecutive days	第 10 天,DOX 组乳酸脱氢酶明显增强,ROS 生成增加,心肌细胞内钙浓度升高 After 10 days, lactate dehydrogenase was significantly enhanced in the DOX group, ROS production increased, and calcium concentrations in cardiomyocytes increased	[17]

表 2 蒽环类大鼠动物模型
Table 2 anthracycline rat model

动物品系 Animal	荷瘤细胞 Tumor cell	给药方案 Method	检测结果 Result	参考文献 References
SD	/	i. p 3 mg/kg, 2 d 1 次, 注射 6 次 i. p 3 mg/kg, once every 2 days, injected 6 times	第 2 周检测主动脉血流降低, 心率下降, 心输出量和每搏量下降, 肌钙蛋白增高 2 weeks detects decreased aortic blood flow, decreased heart rate, decreased cardiac output and stroke volume, and increased troponin	[18]
		尾静脉注射 1.5 mg/kg, 在第 8、11、14、17、20、23 天注射 6 次 Tail vein injection of 1.5 mg/kg, 6 injections on days 8, 11, 14, 17, 20, 23	第 51 天 LVEF 降低, 第 80 天 LVEF 显著降低, 等容舒张时间略增加 LVEF decreased on day 51, LVEF decreased significantly on day 80, and isotonic diastolic time increased slightly	[19]
		单次尾静脉注射 DOX 5 mg/kg A single tail vein injection of DOX 5 mg/kg	第 70 天超声出现肥厚型心肌病和扩张型心肌病两种变化 On day 70, two changes appeared in ultrasound: hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy	[20]
Wistar	/	i. p 2. 15 mg/kg, 3 d 1 次, 持续 3 周 i. p 2. 15 mg/kg, once every three days for 3 weeks	第 4 周组织学发现有明显的细胞水肿, 第 6 周 LVEF、LVFS 低于对照组 Histology at week 4 showed significant cytoedema, and at week 6 LVEF, LVFS was lower than in the control group	[21]
		i. p 2 mg/kg, 2 d 1 次, 持续 12 d i. p 2 mg/kg, once every two days for 12 days	第 13 天超声中 LVEF 和 LVFS 降低, 组织学出现心肌间质水肿, 血管结构改变 On day 13 of ultrasound there is a decrease in LVEF and LVFS, histological interstitial edema, changes in the structure of blood vessels	[22]
		单次 i. p 8 mg/kg Single i. p DOX 8 mg/kg	第 8 天 AST, 心肌肌钙蛋白 I 水平升高, 形态学上心肌内皮细胞水肿, 细胞器受损 On day 8 AST, the level of myocardial troponin I is elevated, morphologically myocardial endothelial cell edema, organelle damage	[22]
Fisher344	大鼠乳腺腺癌细胞系 MatBIII Rat breast adenocarcinoma cell line MatBIII	单次 i. p DOX 12 mg/kg Single i. p DOX 12 mg/kg	3 d 后 DOX 组食物摄入量减少, 超声显示舒张末期厚度增加, LVEF 下降 After 3 days, food intake decreased in the DOX group, ultrasound showed an increase in terminal diastolic thickness, and a decrease in LVEF	[23]
	大鼠乳腺腺癌细胞系 MatBIII Rat breast adenocarcinoma cell line MatBIII	i. p 2 mg/kg, 1 周 2 次, 持续 3 周 i. p 2 mg/kg, twice a week for 3 weeks	3 周后测量心输出量下降, 肌钙蛋白水平升高, 镜下可见心肌细胞空泡化, 线粒体肌浆网肿胀 After 3 weeks, cardiac output decreased, troponin levels increased, cardiac cell vacuolarization was seen microscopically, and mitochondrial myoplasmic reticulum swelling was seen	[24]

4 抗 HER-2 单克隆抗体类动物模型

单克隆抗体曲妥珠(赫赛汀)靶向抑制 HER-2 蛋白, 在 HER-2 过表达的乳腺癌、胃癌等的治疗中较多应用, 其心脏毒性的发病率在 1.7%~20%。曲妥珠单抗诱导心脏毒性的小鼠模型中, 多采用腹腔

注射 3~10 mg/kg 的曲妥珠, 累积剂量 9~20 mg/kg, 连续的超声检测, 最早在第 10 天可观察到左室舒张末期内径增加, 射血分数下降到 40%^[37-40]。Olorundare 等^[41] 和 Beiranvand 等^[42] 研究中采用大鼠模型, 腹腔注射曲妥珠单抗的用量为 2.25~20 mg/kg, 累积剂量在 15.75~60 mg/kg 范围内, 在

第 7 天出现血清 LDH 和肌钙蛋白水平增高,心肌组织检测能看到有明显的血管充血和冠状动脉微血栓的形成。

5 其他化疗药动物模型

肿瘤治疗中,各种化疗药的应用在杀伤肿瘤细胞的同时也会损伤正常组织,心肌损伤是常见的副作用之一。多篇研究中构建了顺铂急性心脏毒性大鼠模型,腹腔注射单剂量顺铂 7 mg/kg,第 5 天与对照组比较可观察到心肌标志物升高,氧化应激标志物明显增加,提示出现心肌损害^[43-45]。Zhao 等^[46]用小鼠建立慢性模型,腹腔注射 3~6 mg/kg 的顺铂,每周 1 次,累积剂量为 9 或 18 mg/kg,于第 24 天发现 3 mg/(kg·d)的小鼠心肌未见明显改变,而 6 mg/(kg·d)的小鼠超声发现有收缩和舒张功能受损。

烷基化剂环磷酰胺也是常用的化疗药物,临床研究发现,可诱发心肌病,心包炎甚至充血性心衰。Senthilkumar 等^[47]和 Viswanatha 等^[48]均采用雄性 Wistar 大鼠建模,分别腹腔注射 150 或 200 mg/kg 环磷酰胺,于用药的第 10、12 天检测到血清学心肌损伤指标出现异常。

以上传统化疗药及靶向药物在临床上引起心脏毒性的概率较蒽环类药物低,动物模型的研究相对较少。需要结合临床发病情况,包括发病患者的基础疾病、用药方案等,归纳其中的规律,寻找可能的影响因素。在动物实验中对各种影响因素进行考量,进行更加细致的研究探索才能建立较稳定的肿瘤心脏病模型。

6 放疗动物模型

放射治疗在晚期乳腺癌和一些胸部肿瘤中起到不可或缺的作用,然而超过一半的患者会发生辐射诱发的心脏功能障碍包括心包炎、缺血性心脏病、心肌纤维化,及心脏瓣膜异常。放疗模型一般选用啮齿类动物,10~12 周的成年雌性大鼠接受单剂量 24 Gy 心脏辐射治疗,CMR 检测发现在放疗后 10 周出现心肌应变恶化,心肌水肿^[49]。Lee 等^[50]采用小鼠连续 5 d 接受每日 2 Gy 的照射,10 Gy 为 1 个疗程,5 个疗程,总累积剂量为 50 Gy,在照射后的 18 个月小鼠心脏组织学显示心肌纤维化。

7 小结与展望

肿瘤心脏病学作为新型交叉学科,近年来受到

越来越多心血管和肿瘤学专家的关注,但学科发展仍处于起步阶段,相关动物模型的研究尚存在较多问题,不同研究团队采用的建模方式差异较大,不利于课题组间研究结果的相互比较。

当前最常见肿瘤心脏病学动物模型为啮齿类动物模型,但大部分研究采用的非荷瘤鼠建模,虽然取得了一定的研究成果,但与荷瘤鼠模型相比,后者具有以下优势:更能真实反映临床患者体内的情况;荷瘤鼠模型考虑了肿瘤本身对心脏的影响和抗肿瘤药代谢的影响,可同时评估药物的抗肿瘤和心血管毒性作用,精确反映抗肿瘤药在体内的作用及分子机制;更有助于寻找理想的心血管保护药物;具有心血管保护作用的同时与抗肿瘤药物无拮抗作用。

啮齿类肿瘤心脏病学动物模型也存在部分不足:(1)动物心脏的重量、心肌结构、心率、心肌离子通道的状态等方面与人类相比仍然有较大的差异。心血管表型的严重程度可能根据所使用的动物品系的遗传背景不同而不同,同样动物模型和人类患者的临床观察之间仍可能存在平移差距,例如,伊马替尼在啮齿类动物中引起心肌病,但在患者中似乎没有同样的效果。未来可采用猪、猴等大型实验动物来弥补这一不足。(2)人类的一些基础性疾病如高血压、糖尿病等尚未在动物模型中有很好的体现。可在建立稳定的荷瘤鼠心脏病模型的基础上,进一步引入以上基础性疾病,建立更精细的动物模型。同时在抗肿瘤药的给药方式、剂量,成瘤部位,心脏保护药物的给药时间点等方面进行细致考量。

总之,对于新兴学科肿瘤心脏病学,未来发展潜力巨大,但由于相关研究相对较少,加之存在肿瘤、抗肿瘤方案、患者的基础疾病等的复杂多样的影响因素,建立稳定可靠的动物模型是任重道远,随着各种实验技术的发展和检测水平的提高,相信肿瘤心脏病学动物模型将会更加完善,更贴切地模拟临床特征。

参考文献:

- [1] Bisceglia I, Cartoni D, Petrolati S. Concepts in cardiac oncology [J]. Eur Heart J Suppl, 2020, 22: L19-L23.
- [2] 李玉玲,杨建业,唐俊明,等.阿霉素诱导大鼠心衰模型不同方案的比较[J].中国比较医学杂志,2006,16(2):93-96,127.
- [3] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for

- practice guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2768–2801.
- [4] Xu ZM, Li CB, Liu QL, et al. Ginsenoside Rg1 prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through the inhibition of autophagy and endoplasmic reticulum stress in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3658.
- [5] Yu X, Ruan Y, Shen T, et al. Dexrazoxane protects cardiomyocyte from doxorubicin-induced apoptosis by modulating miR-17-5p [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 5107193.
- [6] Saleh MF, Elsayad ME, Goda AE. Mitigation of doxorubicin-induced cardiotoxicity by dichloroacetate: potential roles of restoration of PGC-1 α /SIRT3 signaling and suppression of oxidative stress and apoptosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(21): 6573–6584.
- [7] Liu Y, Zhang W, Hu T, et al. A doxorubicin-induced murine model of dilated cardiomyopathy *in vivo* [J]. *J Vis Exp*, 2020, 159: e61158.
- [8] Noel CV, Rainusso N, Robertson M, et al. Early detection of myocardial changes with and without dexrazoxane using serial magnetic resonance imaging in a pre-clinical mouse model [J]. *Cardiooncology*, 2021, 7(1): 23.
- [9] Li LL, Wei L, Zhang N, et al. Levosimendan protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by regulating the PTEN/Akt pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8593617.
- [10] Ma Y, Yang L, Ma J, et al. Rutin attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulating autophagy and apoptosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8): 1904–1911.
- [11] Li X, Liang J, Qin A, et al. Protective effect of Di'ao Xinxuekang capsule against doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 287: 114943.
- [12] Reis-Mendes A, Padrão AI, Duarte JA, et al. Role of inflammation and redox status on doxorubicin-induced cardiotoxicity in infant and adult CD-1 male mice [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11): 1725.
- [13] Hoffman RK, Kim BJ, Shah PD, et al. Damage to cardiac vasculature may be associated with breast cancer treatment-induced cardiotoxicity [J]. *Cardiooncology*, 2021, 7(1): 15.
- [14] Lee KJ, Wright G, Bryant H, et al. Cytoprotective effect of vitamin D on doxorubicin-induced cardiac toxicity in triple negative breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7439.
- [15] Li M, Sala V, De Santis MC, et al. Phosphoinositide 3-kinase γ inhibition protects from anthracycline cardiotoxicity and reduces tumor growth [J]. *Circulation*, 2018, 138(7): 696–711.
- [16] Ma P, Qin Y, Cao H, et al. Temporary blockade of interferon- γ ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity without influencing the anti-tumor effect [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110587.
- [17] Yao YF, Liu X, Li WJ, et al. Epigallocatechin-3-gallate alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity in sarcoma 180 tumor-bearing mice [J]. *Life Sci*, 2017, 180: 151–159.
- [18] Zilinyi R, Czompa A, Czeglédi A, et al. The cardioprotective effect of metformin in doxorubicin-induced cardiotoxicity: the role of autophagy [J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1184.
- [19] Lódi M, Priksz D, Fülöp GÁ, et al. Advantages of prophylactic versus conventionally scheduled heart failure therapy in an experimental model of doxorubicin-induced cardiomyopathy [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 229.
- [20] Kosić M, Nešić Z, Glumac S, et al. Paroxetine mitigates cardiac remodelling by doxorubicin and increases survival [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112411.
- [21] Boutagy NE, Feher A, Pfau D, et al. Dual angiotensin receptor-neprilysin inhibition with sacubitril/valsartan attenuates systolic dysfunction in experimental doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *JACC Cardio Oncol*, 2020, 2(5): 774–787.
- [22] Sergazy S, Shulgau Z, Fedotovskikh G, et al. Cardioprotective effect of grape polyphenol extract against doxorubicin induced cardiotoxicity [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14720.
- [23] Todorova VK, Kaufmann Y, Hennings L, et al. Oral glutamine protects against acute doxorubicin-induced cardiotoxicity of tumor-bearing rats [J]. *J Nutr*, 2010, 140(1): 44–48.
- [24] Todorova VK, Siegel ER, Kaufmann Y, et al. Dantrolene attenuates cardiotoxicity of doxorubicin without reducing its antitumor efficacy in a breast cancer model [J]. *Translational Oncology*, 2020, 13(2): 471–480.
- [25] Esposito R, Fedele T, Orefice S, et al. An emergent form of cardiotoxicity: acute myocarditis induced by immune checkpoint inhibitors [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(6): 785.
- [26] Tay WT, Fang YH, Beh ST, et al. Programmed cell death-1; programmed cell death-ligand 1 interaction protects human cardiomyocytes against T-cell mediated inflammation and apoptosis response *in vitro* [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2399.
- [27] Liu SY, Huang WC, Yeh HI, et al. Sequential blockade of PD-1 and PD-L1 causes fulminant cardiotoxicity—from case report to mouse model validation [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(4): 580.
- [28] Michel L, Helfrich I, Hendgen-Cotta UB, et al. Targeting early stages of cardiotoxicity from anti-PD1 immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Eur Heart J*, 2021, 43(4): 316–329.
- [29] 陈振寅, 王敏, 高三惠, 等. 抗 PD-L1 抗体的心脏毒性及甲状腺素的救治作用实验研究 [J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(6): 394–403.
- [30] Xia W, Chen H, Chen D, et al. PD-1 inhibitor inducing exosomal miR-34a-5p expression mediates the cross talk between cardiomyocyte and macrophage in immune checkpoint inhibitor-related cardiac dysfunction [J]. *Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001293.
- [31] Xia W, Zou C, Chen H, et al. Immune checkpoint inhibitor induces cardiac injury through polarizing macrophages via modulating microRNA-34a/Kruppel-like factor 4 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 575.

- [32] Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib [J]. *Lancet*, 2007, 370(9604): 2011–2019.
- [33] Sourdon J, Facchin C, Certain A, et al. Sunitinib-induced cardiac hypertrophy and the endothelin axis [J]. *Theranostics*, 2021, 11(8): 3830–3838.
- [34] Aldemir MN, Simsek M, Kara AV, et al. The effect of adenosine triphosphate on sunitinib-induced cardiac injury in rats [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39(8): 1046–1053.
- [35] Bordun KA, Premez S, daSilva M, et al. The utility of cardiac biomarkers and echocardiography for the early detection of bevacizumab- and sunitinib-mediated cardiotoxicity [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(4): H692–H701.
- [36] Blanca AJ, Ruiz-Armenta MV, Zambrano S, et al. Inflammatory and fibrotic processes are involved in the cardiotoxic effect of sunitinib; Protective role of L-carnitine [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 241: 9–18.
- [37] Kabel AM, Elkhoely AA. Targeting proinflammatory cytokines, oxidative stress, TGF- β 1 and STAT-3 by rosuvastatin and ubiquinone to ameliorate trastuzumab cardiotoxicity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 17–26.
- [38] Naresh NK, Misener S, Zhang Z, et al. Cardiac MRI myocardial functional and tissue characterization detects early cardiac dysfunction in a mouse model of chemotherapy-induced cardiotoxicity [J]. *NMR Biomed*, 2020, 33(9): e4327.
- [39] Asselin CY, Lam A, Cheung DY, et al. The cardioprotective role of flaxseed in the prevention of doxorubicin- and trastuzumab-mediated cardiotoxicity in C57BL/6 mice [J]. *J Nutr*, 2020, 150(9): 2353–2363.
- [40] Goyal V, Bews H, Cheung D, et al. The cardioprotective role of N-Acetyl cysteine amide in the prevention of doxorubicin and trastuzumab-mediated cardiac dysfunction [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(12): 1513–1519.
- [41] Olorundare O, Adeneye A, Akinsola A, et al. African vegetables (clerodendrum volubile leaf and irvingia gabonensis seed extracts) effectively mitigate trastuzumab-induced cardiotoxicity in wistar rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9535426.
- [42] Beiranvand E, Ostad SN, Ardakani EM, et al. *In vivo* evaluation of carvedilol cardiac protection against trastuzumab cardiotoxicity [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2020, 70(4): 165–169.
- [43] Afsar T, Razak S, Almajwal A, et al. Evaluating the protective potency of *Acacia hydaspica* R. Parker on histological and biochemical changes induced by Cisplatin in the cardiac tissue of rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 20(1): 326.
- [44] El-Sawalhi MM, Ahmed LA. Exploring the protective role of apocynin, a specific NADPH oxidase inhibitor, in cisplatin-induced cardiotoxicity in rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 207: 58–66.
- [45] Ibrahim MA, Bakhaat GA, Tammam HG, et al. Cardioprotective effect of green tea extract and vitamin E on cisplatin-induced cardiotoxicity in mice: Toxicological, histological and immunohistochemical studies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 113: 108731.
- [46] Zhao L, Xing C, Sun W, et al. Lactobacillus supplementation prevents cisplatin-induced cardiotoxicity possibly by inflammation inhibition [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(6): 999–1008.
- [47] Senthilkumar S, Devaki T, Manohar BM, et al. Effect of squalene on cyclophosphamide-induced toxicity [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 364(1–2): 335–342.
- [48] Viswanatha Swamy AH, Patel UM, Koti BC, et al. Cardioprotective effect of *Saraca indica* against cyclophosphamide induced cardiotoxicity in rats; a biochemical, electrocardiographic and histopathological study [J]. *Indian J Pharmacol*, 2013, 45(1): 44–48.
- [49] Ibrahim EH, Baruah D, Croisille P, et al. Cardiac magnetic resonance for early detection of radiation therapy-induced cardiotoxicity in a small animal model [J]. *JACC Cardio Oncol*, 2021, 3(1): 113–130.
- [50] Lee CL, Lee JW, Daniel AR, et al. Characterization of cardiovascular injury in mice following partial-heart irradiation with clinically relevant dose and fractionation [J]. *Radiother Oncol*, 2021, 157: 155–162.

[收稿日期]2022-02-17

《中国实验动物学报》刊期变更通知

为缩短出版周期,及时反映本学科最新科技动态,应广大读者、作者要求,本刊向主管部门及北京市新闻出版局提出申请变更刊期。经批准《中国实验动物学报》自 2022 年 8 月份起由双月刊变更为月刊。从 2023 年期起全年共 12 期。

欢迎读者积极订阅! 欢迎各位学者踊跃投稿!