



# 心力衰竭动物模型研究进展

孙艳侠, 王国干

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 阜外心血管病医院, 心血管病研究所, 心内科 急重症中心, 北京 100037)

**【摘要】** 心力衰竭是一种复杂的临床症候群,它是各种心脏病的终末阶段,发病率及病死率均较高,严重危害着人类健康,为了广泛深入地研究和治疗心力衰竭,迫切需要建立该病的动物模型。本综述复习了近年来文献,介绍目前较为成熟的心力衰竭动物模型的应用,同时比较之间的优缺点。

**【关键词】** 心力衰竭; 模型, 动物

**【中图分类号】** R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2011)07-0073-06

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2011.07.017

## Update on the Animal Models for Heart Failure

Sun Yan-xia, Wang Guo-gan

(Department of Cardiology, Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital,  
CAMS and PUMC, Beijing 100037, China)

**【Abstract】** Heart failure is a kind of complex clinical syndrome, it is the end stage of various heart disease who are at high risk for morbidity and mortality. Heart failure severely does harm to human being's health, it is quite necessary to gain animal models for heart failure to carry out comprehensive research of its pathogenesis and therapy. This paper reviewed the recent progress of animal models for heart failure and commented on their advantages and disadvantages.

**【Key words】** Heart failure; Model, animal

心衰的基础病因多种多样,共同的病理生理变化特点为:左室结构,功能的改变和神经内分泌激素的激活。心衰是一个不断发展的疾病,不同阶段的病理生理和治疗侧重点不同。尽管目前各种治疗使心衰取得了重大改善,但5年后死亡率仍超过50%<sup>[1]</sup>。由于受到医学伦理的限制,直接在人体上进行研究,受到很大限制,所以迫切需要建立心力衰竭的动物模型。建立与该病的病理生理以及血流动力学改变相似的动物模型是深入研究该病基础。根据文献报道心衰动物模型大体分为以下几种:

### 1 心室快速起搏致心衰模型

**1.1** 1962年Whipple首次描述了实验性心动过速可诱发心力衰竭的概念。在80年代后期该模型得

到了较为深入的研究和广泛的应用。建此模型采用的主要是大型动物如犬、猪、羊和兔。1982年Riegger等人<sup>[2]</sup>将特制的起搏器植入犬的心房,以240~280次/分频率起搏心脏,成功建立了一种新的心力衰竭动物模型。1984年Riegger等又将此起搏技术进行了改进,将起搏电极植入犬的心室,并与埋藏在前胸皮下的起搏器相连,使得心衰模型的成功率提高。国外研究者多采用开胸后植入起搏电极,国内学者杨萍等<sup>[3]</sup>则通过猪前腿内侧小隐静脉将起搏电极插入心脏的方法;焦鹏等人<sup>[4]</sup>在x线监测下将电极经右侧头臂静脉送入并固定于右心室。通过静脉将电极插入心脏的方法建立的心衰模型对动物的创伤较小,更接近临床情况。快速起搏诱导的猪心衰模型是目前较为理想和应用较多的动物心衰模型。因其引起的血流动力学、神经内

分泌的变化及病理改变等方面与人的慢性心衰非常相似,再者猪在生理功能和解剖结构上与人相似使其更具有应用价值<sup>[5,6]</sup>。

1.2 此种模型的优点是:1.制作模型的方法较简单并且创伤小,起搏诱导的心衰血流动力学,神经内分泌水平与人的心衰相似,适用于研究人类心衰时循环、神经内分泌系统变化的机制和药物对心衰血流动力学和神经体液因素的影响。2.这一模型具有较强的可控性,可通过改变起搏频率、起搏持续时间,复制出心功能损害程度不同的模型,可以用来研究慢性心衰不同阶段的病理生理和分子生物学特征。缺点是:此心衰模型在停止起搏后,其心衰的表现及心脏的重构可迅速逆转。这一可逆性使模型缺乏稳定性,使研究中难以准确判断某实验处理因素对心功能、心肌细胞结构或分子生物学改变的确切作用。但这种可逆性可以用来研究心衰时心脏形状和大小的变化机制以及心肌收缩性能的调节。

## 2 心肌缺血/梗塞致心衰模型

心肌缺血/梗塞是人类充血性心衰的常见危险因素,为了复制与冠心病病人心衰进展更接近的动物模型,已经发展了建立心肌缺血模型的不同技术。主要包括结扎冠状动脉或冠脉内注入微栓子。在多种动物模型上通过结扎冠状动脉前降支或前降支分支来诱导心肌区域损伤和随后发生的心衰<sup>[7]</sup>。建此模型采用的主要是猪,犬,羊和大鼠等动物。大鼠心肌梗死-心衰模型在科研中应用十分广泛。结扎大鼠冠状动脉前降支引起心肌梗死,几个月后发展成为心衰、心肌肥厚和心室扩大,心脏结构和血流动力学发生明显改变<sup>[8]</sup>。但不同品系的大鼠心肌梗死范围和变异性有很大差别。结扎冠状动脉的方法建立的心衰模型需要的时间较长,且剖胸后动物死亡率高。这种模型主要用于研究心肌梗死与心肌肥厚过渡到心衰时的细胞和亚细胞改变以及观察长期服用药物对心衰的预防作用。因为结扎犬冠脉易引起室颤和死亡,所以多采用冠脉内多次注入微栓子的方法建立犬心衰模型。在这种模型中,狗多个冠状动脉栓塞串联进行,持续10周出现左室射血分数35%,左室扩张,在随后的3个月左室功能减退不断进展并伴有神经内分泌的激活,射血分数的减低和心衰的进展<sup>[9]</sup>。Przyklenk等人<sup>[10]</sup>在此模型的基础上进一步研究了通过及时

的应用溶栓再灌注来挽救缺血的心肌组织。这些研究为目前的再灌注治疗急性冠脉综合征的发展奠定了基础,同时为溶栓治疗的概念提供了证据。犬微栓塞模型已用于检验心衰治疗的许多药物靶点和手术治疗疗效<sup>[11,12]</sup>。缺点是:1.微栓塞模型的产生技术复杂,要求一系列的手术干预。2.犬心肌中存在显著的侧支循环<sup>[13]</sup>使心肌损伤保持在一定的程度较困难并可能改变心肌梗死后的路径。鉴于此缺点目前研究者多采用猪和羊来研究心肌缺血和心肌梗死导致的心衰。因猪的冠状动脉解剖和总体解剖结构与人类的非常相似,是转化研究的主题<sup>[14,15]</sup>。此外,也可用其他物质阻塞冠状动脉建立模型。Monreal等<sup>[16]</sup>通过冠状动脉内注射高分子物质造成冠状动脉内阻塞建立了心衰模型。也可应用液体石蜡、水银、油质、甚至应用气囊、尼龙管堵塞造模。不剖胸,创伤小,定位较准确。

缺血性心衰模型的建立方法还包括冠状动脉血栓形成法:给动物喂高胆固醇饮食导致冠状动脉粥样硬化形成,这一模型最接近人类冠心病特点,因其所需时间较长<sup>[17]</sup>,对心肌梗死范围、动脉粥样硬化发展的程度难以控制,故很少采用;单极、双极电凝法:对冠状动脉进行电凝,电凝长度约为血管直径的5倍,见血管由红到白,由白到黄皱缩但又不焦脆为度,电凝局部区域变灰白。与冠脉结扎法相比,电凝阻断冠脉血流操作简捷,难度大大降低,并发症最少,动物生存率最高。但由电凝造成的心肌损伤的病理生理变化与心梗并不相关<sup>[18]</sup>。

## 3 压力超负荷型心衰模型

建立模型所用的动物主要是大型动物如犬,大鼠,兔。途径主要有3.1,主动脉狭窄:通过手术造成主动脉狭窄,从而引起左室后负荷增加。这种人为的造成主动脉狭窄复制了临床上主动脉狭窄的模型。这种模型产生明显的左室肥厚,左室僵硬改变以及舒张功能的减退,循环中出现血管加压素和心房利钠肽的增加,但不激活肾素血管紧张素系统<sup>[19,20]</sup>,也没有左室收缩功能不全。此种模型用于研究舒张功能障碍,而舒张功能障碍是左室衰竭发展的重要因素。主动脉弓缩窄(TAC)心衰模型也是应用较广的模型,TAC模型的一个重要的缺点是在不同品系的小鼠中心室重构的反应有很大变异。C57BL6小鼠实行TAC之后很快发展为左室扩张<sup>[21]</sup>,而在其他品系的小鼠则不会出现<sup>[22]</sup>。

3.1 肺动脉狭窄:人为的造成动物肺动脉狭窄,右室后负荷增加,从而引起右心衰竭模型。

3.2 高血压性心衰模型也是压力超负荷型心衰的一种:自发性高血压大鼠(SHR)是一种遗传性高血压大鼠模型。一年内心功能保持正常,18~24个月后发展为心衰。这是模拟人高血压导致心衰的理想模型。这种模型不需要技术干预即可形成,但形成心衰需要的时间较长,从而限制了应用;Dahl 盐敏感性高血压大鼠模型:对 6 周龄 Dahl 盐敏感大鼠给予 8% 氯化钠喂养,11 周龄出现明显左心室肥厚,15~20 周龄出现左心室扩张。此模型 HF 的发生和严重程度,与左心室扩张的发生和程度密切相关,能较好地观察心肌肥厚演变至 HF 过程,但发生率难控制。

#### 4 容量超负荷型心衰模型

此类模型的建立主要是通过人为的制造动静脉瘘,二尖瓣关闭不全,主动脉瓣关闭不全,从而使心脏前负荷增加,先出现代偿性心肌肥厚继而发展为心衰。与临床上高排量心衰类似。建此类模型的动物主要包括犬、兔和大鼠。颈动脉到颈静脉分流术已经在狗、山羊身上建立。但这些模型需要加用阿霉素来促进心衰的发生。动静脉瘘心衰模型随着左右心室充盈压的增加和左室肥厚和扩张,动脉平均压降低<sup>[23,24]</sup>。但收缩功能正常或提高<sup>[25]</sup>。因此这个模型适用于研究心衰的代偿机制和由于容量超负荷引起的不伴有收缩功能障碍的舒张功能不全。二尖瓣关闭不全模型主要是通过破坏二尖瓣腱索的方式建立。经动脉途径放置咬钳破坏犬的二尖瓣腱索建立二尖瓣关闭不全模型,出现持续性的二尖瓣反流,射血分数 $>50\%$ ,左室扩张,神经内分泌激活,容量超负荷心肌肥大<sup>[26-28]</sup>,以及伴随左室功能不全出现细胞水平的异常如心肌细胞收缩功能改变<sup>[27,29]</sup>,而二尖瓣置换术可以使细胞水平的变化正常化<sup>[29]</sup>。主动脉瓣关闭不全主要通过经颈动脉插入导管破坏主动脉瓣完成。单纯破坏主动脉瓣形成心衰需要时间较长(1~2年),常进行二次手术加快心衰的形成。瓣膜关闭不全模型用来研究心肌肥厚过到心衰的病理生理变化以及评价抗心衰药物的治疗作用和瓣膜置换术的疗效。

此外,压力超负荷联合容量超负荷也可以构建心衰模型,常通过人为造成腹主动脉缩窄和主动脉

瓣膜关闭不全来建立。国内曾用此法构建过家兔的心衰模型<sup>[30,31]</sup>,此种模型心衰形成时间短,成功率高。

#### 5 药物性心衰模型

用于建此模型的药物主要有:阿霉素,儿茶酚胺,心得安,戊巴比妥钠,维拉帕米,丙咪嗪,等。心得安,戊巴比妥钠,维拉帕米这三种抑制心肌收缩力的药物主要用来建立急性心衰模型。丙咪嗪是一种抗抑郁药,通过阻断钙通道和 $\alpha$ -肾上腺素受体发挥作用,引起心脏血流动力学的改变,引起的心衰是短暂可逆的。下面主要介绍阿霉素和儿茶酚胺诱导的心衰模型。

阿霉素是临床上常用的一种非特异性周期抗肿瘤化疗药物,对各期细胞均有作用。因其具有心脏毒性用于建此模型。途径主要有经腹腔,静脉和冠脉内注射阿霉素。阿霉素诱导的心衰是剂量依赖性的,短期大量腹腔给药动物死亡率高,模型成功率低。目前多采用小剂量多次腹腔给药的方法。静脉注射阿霉素导致心衰的同时也伴有其他的毒副作用如骨髓抑制结肠炎等使动物死亡率高。目前多采用冠脉内注射阿霉素,冠脉内注射阿霉素只需较小剂量就可产生心衰模型,而且没有全身毒性表现。阿霉素诱导的心衰表现为双心室扩大,室壁变薄和射血分数减低<sup>[32]</sup>,兔阿霉素心肌病的病理学、血流动力学以及激素的改变均接近于人 CHF 时所发生的改变<sup>[33]</sup>,此模型用来研究心肌病及心衰的发病机制以及评估新的治疗措施。

儿茶酚胺诱导的心衰模型:研究表明过量的儿茶酚胺能够使动物产生广泛的心肌损害包括心肌细胞的丢失和坏死,以及广泛的纤维化<sup>[34]</sup>。大鼠皮下注射异丙肾肾上腺素可诱导剂量依赖性的心功能损害和神经体液的激活<sup>[35]</sup>。研究表明重复注射肾上腺素将导致不断发展的血流动力学障碍、左室扩张和收缩功能抑制。在心脏代偿阶段出现急性而短暂的 ANP 增加,急性肾素血管紧张素系统激活随后处于抑制状态,随着心衰的进展两者连同血管加压素又激活<sup>[36,37]</sup>。这种模型可用于研究临床上使用高剂量儿茶酚胺的影响或嗜铬细胞瘤。

#### 6 转基因心衰模型

理论上讲,利用转基因技术使某种因子在心肌中过度表达,或利用基因敲除技术使与心肌收缩功

能密切相关的基因缺失,可能会导致心衰。基因敲除或转基因小鼠模型是研究心力衰竭的发病机理和确定新的治疗靶点的宝贵工具。并且小鼠具有饲养成本低的好处。扩张型心肌病(DCM)是以左心室扩张和功能障碍为特征的疾病,是心力衰竭重要原因之一。DCM患者中鉴定到各种基因的诸多突变,包括细胞骨架蛋白基因和收缩蛋白基因。Arber等人<sup>[38]</sup>发明了一种扩心病模型,在这种模型中编码肌肉lim蛋白的基因缺失导致肌纤维混乱,左室肥大、扩张,收缩功能障碍,心衰。肌肉lim蛋白是一种肌动蛋白为基础的细胞骨架蛋白,能积极调节肌分化。肌肉lim蛋白基因剔除小鼠出现与扩张型心肌病类似的表型,其特点是左室功能不全,死亡。肌肉lim蛋白基因剔除小鼠作为心衰的遗传模型被许多实验室用来探索心衰和扩心病的分子治疗方法。TNF $\alpha$ 过度表达的小鼠代表另一类扩心病模型。TNF $\alpha$ 是循环中的一种细胞因子,很久就被怀疑对心衰的进展起重要作用。过度表达心肌细胞特异性TNF $\alpha$ 的小鼠发展为左室肥厚,扩张,心力衰竭,相关功能障碍以及过早死亡<sup>[39]</sup>。钙调蛋白激酶II(CaMKII)在心衰中活性和表达都增加<sup>[40]</sup>。Heller Brown和他的同事<sup>[41]</sup>使转基因小鼠的心脏过度表达CaMKII的细胞质亚型,观察了左室肥厚,左室扩张,和心力衰竭的逐步进展,支持CaMKII参与了心衰进展的观点。最近建立的肌动蛋白基因转基因小鼠模型<sup>[42]</sup>(mActin-Tg,已在扩张型心肌病患者中报道过的突变基因)显示小鼠的左心室逐渐发生扩张和功能障碍,最终因心力衰竭而死亡。这种小鼠模型出现心脏肌丝钙敏感性下降和钙/钙调蛋白依赖性激酶II delta(CaMKIIdelta)的激活。抑制CaMKIIdelta的活性可防止心脏p53蛋白和凋亡心肌细胞数量增加,从而改善心功能。该模型的研究结果表明钙/钙调蛋白依赖性激酶II delta部分通过p53蛋白的积聚和诱导心肌细胞凋亡在扩张型心肌病心力衰竭的发生过程中发挥关键性作用。

近年来MicroRNA(miRNA)成为医学生物学研究的热点。miRNA是一类非编码的小RNA,参与30~50%基因的转录和表达调控<sup>[43,44]</sup>,Tham等首先确认miRNA表达与心力衰竭之间有联系。转基因动物模型在研究MicroRNA与心衰的关系中具有重要作用,目前已取得较多研究成果。研究发现在心肌细胞中转染特定的miRNA可导致心肌细胞肥厚和功能下降<sup>[45]</sup>。miR-195过表达的转基因小鼠

可发生心肌肥厚或心衰<sup>[45]</sup>,提示仅单一miRNA高表达即可导致心衰的发生。由于miRNA的变化早于基因和蛋白的改变,早于疾病症状的出现,因此检测miRNA的动态变化,有可能为疾病的发生、发展提供线索,进而指导临床进行早期干预,有效控制疾病的发展。研究还发现一些miRNA可作为心衰的生物标志物,如miR423-5p<sup>[46]</sup>。miRNA-126可以作为心衰的潜在的生物标志物,Fukushima<sup>[47]</sup>报道microRNA-126与心衰的严重程度相关。

转基因心衰模型用于了解与心衰有关的基因以及为基因治疗提供依据。其不足之处是不能全面反映临床上心衰病人的真实病因、病理情况。

总结:引起心衰的原因很多,心衰不同阶段的心功能,神经内分泌,血流动力学以及组织学改变不同,从而决定了心衰不同阶段的治疗方法不同。单一的动物模型不能模仿心衰所有阶段的发展变化,所以需要综合利用不同模型的特点来研究心衰的整体变化。目前应用较多和进展较快是快速起搏致心衰模型,遗传性和转基因心衰模型。良好的心衰模型应具有疾病相似性,可重复性,可靠性,适用性,可控性,易行性,经济性等特点。稳定可靠地动物模型对于治疗心衰的药物筛选及药物研究是必不可少的。所以要根据不同的实验目的采用合适的动物模型,才能达到理想的效果。合适的动物模型,不仅对新药的开发具有促进作用,也为该病的发病机制和病理生理改变提供重要资料。

#### 参考文献:

- [1] Feldman A M, Li Y Y, Mctiernan C F. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure[J]. Lancet 2001, 357(9257): 654 - 655.
- [2] Riegger A J, Liebau G. The renin-angiotensin-aldosterone system, antidiuretic hormone and sympathetic nerve activity in an experimental model of congestive heart failure in the dog[J]. Clin Sci (Lond), 1982, 62(5): 465 - 469.
- [3] 杨萍,孟繁波,祝金明,等.人重组生长激素对充血性心力衰竭猪强心作用的实验研究[J].中国老年学杂志. 2003, 23(1): 47 - 49.
- [4] 焦鹏,沈振亚,惠杰,等.快速右心室起搏诱导心衰模型的改进[J].苏州大学学报(医学版) 2005, 25(1): 81 - 83.
- [5] Trumble D R, Magovern J A. Comparison of dog and pig models for testing substernal cardiac compression devices[J]. ASAIO J, 2004, 50(3): 188 - 192.
- [6] Yarbrough W M, Spinale F G. Large animal models of congestive heart failure: a critical step in translating basic observations into clinical applications[J]. J Nucl Cardiol 2003, 10(1): 77 - 86.

- [7] Monnet E, Chachques J C. Animal models of heart failure: what is new[J]. *Ann Thorac Surg* 2005, 79(4): 1445 - 1453.
- [8] Hasenfuss G. Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res* 1998, 39(1): 60 - 76.
- [9] Sabbah H N, Stein P D, Kono T, et al. A canine model of chronic heart failure produced by multiple sequential coronary microembolizations [J]. *Am J Physiol* 1991, 260(4 Pt 2): H1379 - H1384.
- [10] Przyklenk K, Vivaldi M T, Schoen F J, et al. Salvage of ischaemic myocardium by reperfusion: importance of collateral blood flow and myocardial oxygen demand during occlusion[J]. *Cardiovasc Res* 1986, 20(6): 403 - 414.
- [11] Sabbah H N, Imai M, Cowart D, et al. Hemodynamic properties of a new-generation positive inotropic agent for the acute treatment of advanced heart failure[J]. *Am J Cardiol* 2007, 99(2A): 41A - 46A.
- [12] Sabbah H N, Sharov V G, Gupta R C, et al. Reversal of chronic molecular and cellular abnormalities due to heart failure by passive mechanical ventricular containment[J]. *Circ Res* 2003, 93(11): 1095 - 1101.
- [13] White F C, Roth D M, Bloor C M. The pig as a model for myocardial ischemia and exercise [J]. *Lab Anim Sci* 1986, 36(4): 351 - 356.
- [14] Zeng L, Hu Q, Wang X, et al. Bioenergetic and functional consequences of bone marrow-derived multipotent progenitor cell transplantation in hearts with postinfarction left ventricular remodeling[J]. *Circulation* 2007, 115(14): 1866 - 1875.
- [15] Lu H, Xu X, Zhang M, et al. Combinatorial protein therapy of angiogenic and arteriogenic factors remarkably improves collateralogenesis and cardiac function in pigs[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104(29): 12140 - 12145.
- [16] Monreal G, Gerhardt M A, Kambara A, et al. Selective microembolization of the circumflex coronary artery in an ovine model: Dilated, ischemic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction[J]. *J Card Fail* 2004, 10(2): 174 - 183.
- [17] Russell J C, Proctor S D. Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Pathol* 2006, 15(6): 318 - 330.
- [18] Kuzma L, Kalembe D, Rozalski M, et al. Chemical composition and biological activities of essential oil from *Salvia sclarea* plants regenerated in vitro[J]. *Molecules* 2009, 14(4): 1438 - 1447.
- [19] Bruckschlegel G, Holmer S R, Jandeleit K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system in cardiac pressure-overload hypertrophy in rats. [J]. *Hypertension* 1995, 25(2): 250 - 259.
- [20] Muders F, Kromer E P, Bahner U, et al. Central vasopressin in experimental aortic stenosis in the rat[J]. *Cardiovasc Res* 1995, 29(3): 416 - 421.
- [21] Patten R D, Pourati I, Aronovitz M J, et al. 17 Beta-estradiol differentially affects left ventricular and cardiomyocyte hypertrophy following myocardial infarction and pressure overload [J]. *J Card Fail* 2008, 14(3): 245 - 253.
- [22] Barrick C J, Rojas M, Schoonhoven R, et al. Cardiac response to pressure overload in 129S1/SvImJ and C57BL/6J mice: temporal- and background-dependent development of concentric left ventricular hypertrophy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, 292(5): H2119 - H2130.
- [23] Liu Z, Hilbelink D R, Gerdes A M. Regional changes in hemodynamics and cardiac myocyte size in rats with aortocaval fistulas. 2. Long-term effects [J]. *Circ Res* 1991, 69(1): 59 - 65.
- [24] Liu Z, Hilbelink D R, Crockett W B, et al. Regional changes in hemodynamics and cardiac myocyte size in rats with aortocaval fistulas. 1. Developing and established hypertrophy [J]. *Circ Res* 1991, 69(1): 52 - 58.
- [25] Litwin S E, Katz S E, Weinberg E O, et al. Serial echocardiographic-Doppler assessment of left ventricular geometry and function in rats with pressure-overload hypertrophy. Chronic angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the transition to heart failure[J]. *Circulation* 1995, 91(10): 2642 - 2654.
- [26] Carabello B A, Nakano K, Corin W, et al. Left ventricular function in experimental volume overload hypertrophy. [J]. *Am J Physiol* 1989, 256(4 Pt 2): H974 - H981.
- [27] Tsutsui H, Spinale F G, Nagatsu M, et al. Effects of chronic beta-adrenergic blockade on the left ventricular and cardiocyte abnormalities of chronic canine mitral regurgitation [J]. *J Clin Invest* 1994, 93(6): 2639 - 2648.
- [28] Young A A, Orr R, Smaill B H, et al. Three-dimensional changes in left and right ventricular geometry in chronic mitral regurgitation[J]. *Am J Physiol* 1996, 271(6 Pt 2): H2689 - H2700.
- [29] Spinale F G, Ishihara K, Zile M, et al. Structural basis for changes in left ventricular function and geometry because of chronic mitral regurgitation and after correction of volume overload[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993, 106(6): 1147 - 1157.
- [30] 邹操, 刘志华, 赵彩明, 等. 超容量负荷联合压力负荷制备家兔心衰模型的可行性探讨[J]. *实验动物与比较医学*. 2005, 25(4): 211 - 214.
- [31] 曲辅政, 刘志华, 赵彩明, 等. 压力负荷联合超容量负荷致家兔心力衰竭模型的建立. *江苏医药* [J]. 2008, 34(4): 380 - 382.
- [32] Christiansen S, Redmann K, Scheld H H, et al. Adriamycin-induced cardiomyopathy in the dog—an appropriate model for research on partial left ventriculectomy? [J]. *J Heart Lung Transplant* 2002, 21(7): 783 - 790.
- [33] Arnolda L, Mcgrath B, Cocks M, et al. Adriamycin cardiomyopathy in the rabbit: an animal model of low output cardiac failure with activation of vasoconstrictor mechanisms. [J]. *Cardiovasc Res* 1985, 19(6): 378 - 382.
- [34] Pearce R M. Experimental muocarditis; a study of the histological changes following intravenous injections of adrenalin.

- [J]. *J Exp Med* ,1906 ,8( 3) :400 -409.
- [35] Grimm D ,Elsner D ,Schunkert H , et al. Development of heart failure following isoproterenol administration in the rat: role of the renin-angiotensin system. [J]. *Cardiovasc Res* ,1998 ,37( 1) :91 -100.
- [36] Muders F ,Friedrich E ,Luchner A , et al. Hemodynamic changes and neurohumoral regulation during development of congestive heart failure in a model of epinephrine-induced cardiomyopathy in conscious rabbits. [J]. *J Card Fail* ,1999 ,5( 2) :109 -116.
- [37] Muders F ,Luchner A ,Friedrich E B , et al. Modulation of renal blood flow by endogenous endothelin-1 in conscious rabbits with left ventricular dysfunction. [J]. *Am J Hypertens* ,1999 ,12( 8 Pt 1) :835 -838.
- [38] Arber S ,Hunter J J ,Ross J J , et al. MLP-deficient mice exhibit a disruption of cardiac cytoarchitectural organization , dilated cardiomyopathy , and heart failure. [J]. *Cell* ,1997 ,88( 3) :393 -403.
- [39] Kubota T ,Mctiernan C F ,Frye C S , et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$ . [J]. *Circ Res* ,1997 ,81( 4) :627 -635.
- [40] Anderson M E. Calmodulin kinase signaling in heart: an intriguing candidate target for therapy of myocardial dysfunction and arrhythmias. [J]. *Pharmacol Ther* ,2005 ,106( 1) :39 -55.
- [41] Zhang T ,Maier L S ,Dalton N D , et al. The deltaC isoform of CaMKII is activated in cardiac hypertrophy and induces dilated cardiomyopathy and heart failure. [J]. *Circ Res* ,2003 ,92( 8) :912 -919.
- [42] Toko H ,Takahashi H ,Kayama Y , et al. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II $\delta$  causes heart failure by accumulation of p53 in dilated cardiomyopathy. [J]. *Circulation* ,2010 ,122( 9) :891 -899.
- [43] Griffiths-Jones S ,Saini H K ,van Dongen S , et al. miRBase: tools for microRNA genomics. [J]. *Nucleic Acids Res* ,2008 ,36( Database issue) :D154 -D158.
- [44] Lewis B P ,Burge C B ,Bartel D P. Conserved seed pairing , often flanked by adenosines , indicates that thousands of human genes are microRNA targets. [J]. *Cell* ,2005 ,120( 1) :15 -20.
- [45] van Rooij E ,Sutherland L B ,Liu N , et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* ,2006 ,103( 48) :18255 -18260.
- [46] Tijssen A J ,Creemers E E ,Moerland P D , et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. [J]. *Circ Res* ,2010 ,106( 6) :1035 -1039.
- [47] Fukushima Y ,Nakanishi M ,Nonogi H , et al. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure. [J]. *Circ J* ,2011 ,75( 2) :336 -340.

(修回日期)2011-05-05

## (上接第 72 页)

- [ 2 ] 王伯运 ,李玉松 ,黄高昇 ,等. 病理学技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社 ,2000: 82.
- [ 3 ] 谢玲 ,邹丽宜 ,张志平 ,等. 改良脱钙液制作脱钙石蜡切片与传统方法的比较 [J]. *中国组织工程研究与临床康复* ,2008 ,12( 11) :2127.
- [ 4 ] 王伯运 ,李玉松 ,黄高昇 ,等. 病理学技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社 ,2000: 82.
- [ 5 ] 程敏 ,王颖 ,李保泉 ,等. 改良的 Gomori 特殊染色在口腔硬组织切片中的应用 [J]. *华西口腔医学杂志* ,2006 ,24( 2) :185 -186.
- [ 6 ] 胥维勇 ,杨群. 脱钙方法与脱钙液的选择及应用 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志* ,2002 ,11( 3) :263.
- [ 7 ] CFA·卡林. 组织病理学与组织化学技术手册 [M]. 北京: 科学出版社 ,1982: 61 -71.

(修回日期)2011-04-06