



扩张型心肌病造模方法及机理

冯 颖, 万 军

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430000)

【摘要】 扩张型心肌病(DCM)病因迄今不明,预后不良,无特异、有效的治疗方法,严重威胁人类的健康,故建立 DCM 动物模型,研究其发病机制和治疗疗效等必要而迫切。目前 DCM 的造模方法主要包括药物诱导、免疫诱导、分子生物学方法诱导等。本文就目前应用较为普遍、成熟的 DCM 模型的几种造模方法及其机理作一综述。

【关键词】 扩张型心肌病;造模;方法;机理

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 08-0047-06

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2014.008.011

Modeling methods and its mechanism of dilated cardiomyopathy

Feng Ying, Wan Jun

(Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China)

【Abstract】 The cause of dilated cardiomyopathy (DCM) has not been elucidated yet. The poor prognosis and lack of specific and effective treatment became a serious health problem. Therefore to establish animal models of DCM to study the pathogenesis and treatment is necessary and urgent. At present the molding method of DCM mainly includes drug induction, immunological induction and molecular biology, etc. This article reviews the mature and commonly used establishing methods and mechanism of DCM models.

【Key words】 Dilated cardiomyopathy; Animal models; Molding, method; Mechanism

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是以单侧或双侧心腔扩大、心肌收缩期功能减退、伴或不伴有充血性心力衰竭为主要特征的心肌病。在我国发病率为13/10万~84/10万不等。病因迄今不明。病理改变主要以心腔扩张为主,可见室壁变薄,纤维瘢痕形成;组织学为非特异性心肌细胞肥大、变性,特别是程度不同的纤维化等病变混合存在。本病的病程长短不等,充血性心力衰竭的出现频度较高,以往认为症状出现后5年的存活率在40%左右^[1]。因DCM病因不明,预后不良,且无特异、有效的治疗方法,故对于DCM的研究必要而迫

切。近年来有多种建立DCM动物模型的方法,本文对应用较为普遍、成熟的DCM模型的几种方法及其机理进行总结分析,供大家参考。

1 多柔比星

1.1 方法

肖俊会等^[2]将出生四周的雌性SD大鼠,随机分成实验组和对照组。实验组给予多柔比星腹腔内注射,每周2 mg/kg,连续8周,多柔比星用生理盐水配成1 mg/mL。对照组腹腔内注射与实验组等量的生理盐水,每周1次,连续8周。大鼠在用药第

[作者简介] 冯颖(1989-),女,硕士研究生,主要研究方向:心肌电生理,E-mail: 125658315@qq.com。

[通讯作者] 万军,男,教授,主要研究方向:心肌电生理。

9 周时麻醉,进行超声心动图检查及心肌组织切片。结果显示,实验组 3 只大鼠出现心包积液,均有不同程度的心腔扩张和射血分数下降,心肌细胞变性、坏死,并有明显心肌间质纤维化。有研究者曾采用多柔比星静脉注射的方法建立了扩张性心肌病动物模型,但操作复杂、实施困难,剂量较难控制;还有学者^[3]采用短期(3 周)大剂量腹腔注射多柔比星(15 mg/kg)的方法成功建立了 DCM 模型,但死亡率较高,发病较急,与临床且 DCM 慢性发展过程不相符合。而采用多次小剂量向大鼠腹腔注射多柔比星的方法建造动物模型,经济可靠、简单易行、周期较短,并且更接近于人类 DCM 病理生理过程。

1.2 机制

多柔比星属于周期非特异型药物,临床上常用于对多种恶性肿瘤的治疗,可直接作用于 DNA,阻止癌细胞的分裂和增殖,但是对机体正常组织细胞也有杀伤作用,其中以心脏毒性最重。心脏毒性的机制迄今尚未完全清楚,但有许多研究表明与产生大量的自由基有密切关系,多柔比星在机体内易产生自由基和细胞损伤氧化反应,从而导致心肌结构的改变。也可通过多种途径引起心肌细胞凋亡,有研究发现,多柔比星可通过使细胞内神经酰胺显著增加,进一步导致细胞凋亡。此外,多柔比星也可促使 bcl2xl 表达下调,或者导致大鼠心肌细胞中 p53 蛋白增加,从而使心肌细胞凋亡增加,最终导致心脏扩大,收缩及舒张功能减退。

2 转基因

2.1 cTnT^{R141W}基因, cTnC^{G159D}基因

2.1.1 方法:冯娟等^[4]把 cTnT^{R141W}基因克隆入心脏特异表达的 α -MHC 启动子下游,构建转基因表达载体。转基因载体用 Not I 线性化,调整浓度至 5 ng/ μ L,通过显微注射法将线性化的转基因载体注射到 C57BL/6J 小鼠的受精卵中,用 ICR 小鼠做假孕受体,制备转基因小鼠。将 4 月龄 cTnT^{R141W}转基因小鼠和同窝阴性小鼠的心脏进行病理分析,显示 cTnT^{R141W}转基因小鼠心房心室明显大于野生型,心室壁明显变薄,心肌细胞不均匀肥大,心肌间质纤维增多。超声检查显示心室腔明显扩大,收缩期容积和舒张期容积显著增大。射血分数、短轴缩短率、室壁运动度明显降低。高珊等^[5]用同种方法成功构建 cTnC^{G159D}转基因小鼠模型。与 cTnT^{R141W}转基因小鼠模型相比,该模型发病时间较晚,12 月龄

时才出现明显表现,且无猝死发生,故可作为老年发病的 DCM 模型。

2.1.2 机制:心肌肌钙蛋白 T(cTnT)将肌钙蛋白 C 和肌钙蛋白 I 连接至肌动蛋白和原肌球蛋白上,从而在心肌细胞收缩和舒张过程中发挥作用。cTnT 氨基端残基 1-153 是肌钙蛋白、原肌球蛋白复合物与肌动蛋白结合的必需位点,其突变可能抑制肌丝的装配从而损害心肌的收缩能力^[6]。体外实验显示, cTnT^{R141W}和 Δ K210 突变可导致钙离子敏感性降低,从而影响心肌的收缩功能,导致心肌细胞不均匀肥大、伸长,间质纤维化。cTnC^{G159D}位于蛋白 C 结构域附近,其突变对 cTnC 的钙离子敏感性无关,但却会使肌动蛋白-肌球蛋白纤维对 ATP 的利用活性增加^[7],从而改变了心肌的正常舒缩功能,最终导致心肌排列紊乱,异常肥大、凋亡等。

2.2 LMNA^{E82K}基因

2.2.1 方法:吕丹等^[8]将突变 LMNA^{E82K}基因,插入 α -MHC 心脏特异性启动子下游,线性化后将转基因片段的浓度调为 5 ng/ μ L,显微注射技术将载体注射至 C56BL/6J 小鼠受精卵中,用 ICR 小鼠做假孕受体,制备 LMNA^{E82K}转基因小鼠。用 PCR 法鉴定转基因小鼠基因型,成功获得 2 个 LMNA^{E82K}转基因小鼠品系;用 Western blot 法鉴定 LMNA^{E82K}基因在心脏组织中的表达情况,显示转基因小鼠心脏 LMNA 的蛋白表达量明显高于同窝阴性小鼠;用 HE 染色及超声明确小鼠心脏病理改变,显示小鼠心室壁变薄,收缩和舒张末期容积增加,而射血分数和短轴缩短率有所降低,与人类扩张型心肌病变化类似。

2.2.2 机制:LMNA 是调控核纤层蛋白 A/C 的基因,决定着细胞核的大小、形状、稳定性以及染色质的结构和基因表达,是染色质的重要组成部分^[9], LMNA 基因突变可在结构上引起心肌细胞核、膜的破坏,导致心肌细胞核形状不规则,核膜断裂,染色质从核中溢出^[10]。心肌细胞结构的异常,必定会影响心肌细胞的正常功能,是心肌细胞更易发生损伤,发生细胞破裂、凋亡等一系列变化,最终导致 DCM 的发生。

2.3 D5F173L 基因

2.3.1 方法:胡永艳等^[11]获得人多巴胺 D5 受体突变基因 F173L(D5F173L)后,利用心脏特异性启动子 α -MHC 构建转基因表达载体,线性化并调整转基因片段浓度(5 ng/ μ L)后,显微注射到 C57BL/6J 小鼠受精卵中,用 ICR 小鼠做假孕受体,从而制备

转基因小鼠。PCR 法证实转基因模型制备成功,超声检查显示,D5F173L 转基因小鼠收缩和舒张期左室内径均增大,左室容积,左室质量均增加,心功能减弱。病理显示 D5F173L 转基因小鼠心脏体积、心腔均明显大于同窝阴性对照小鼠,并出现心腔增大,心室壁变薄,心肌细胞不均匀肥大,心肌间质纤维增多等 DCM 表型特征。

2.3.2 机制:研究发现,多巴胺 D5 受体与心脏肥大有关^[12]。D5 受体主要作用于冠脉血管平滑肌细胞,通过 cAMP/PKG 信号通路,调节钾离子通道从而舒张血管^[13]。此外,多巴胺还可通过 D5 受体抑制 ROS 的产生^[14]。因此,D5 受体基因的突变,一方面会导致血管舒张功能减退,心肌缺血,引发心脏功能减弱,心腔增大,另一方面,该基因突变会使心脏氧自由基生成增多,导致心肌糖脂代谢,进一步促进了疾病的发生发展。

扩张型心肌病是多种基因诱导的疾病,与众多基因的突变有关,在此不一一列举。基因突变与疾病的发生密切相关,其机制错综复杂,尚需进一步的深入研究、

3 自身免疫

3.1 猪心肌球蛋白

3.1.1 方法:赵培等^[15]将 7 周龄 SPF 级雄性 Lewis 大鼠,随机分为模型组和正常对照组。DCM 组将 10 mg/mL 的猪心肌球蛋白与等体积的弗氏完全佐剂(含有结核分支杆菌 H37Ra 1 mg/mL)进行充分乳化后,在实验第 1 天和第 8 天在大鼠左右后肢足垫皮下各注射上述乳化液 0.1 mL。对照组于同时同部位注射等体积生理盐水。每周称重 1 次,观察足部溃疡的形成。实验第 60 天,大鼠禁食 12 h、禁饮 2 h 后,麻醉后进行超声检测及病理组织学检查。结果显示:DCM 组大鼠均出现足部溃疡,且心腔扩大,心室壁回声增强、运动减弱,甚至出现矛盾运动;心肌细胞变性、肥大,局灶性坏死,心肌间质胶原纤维增生等 DCM 表现。

3.1.2 机制:心肌肌球蛋白(CM)主要是通过活化的自身免疫反应 T 细胞介导的损伤机制来诱导自身免疫性心肌炎(EAM)。事实上,在动物模型中 CM 与 MHC-II 在心肌细胞表面的表达先于自身免疫性心肌炎的发生,故在 CM 分子中存在一个特异的 T 细胞抗原表位,可特异性地呈递给 T 细胞识别,诱导其活化。人本身对诱导 EAM 的方式有抵抗

性,但是当 MHC-II 类分子与辅助性 T 细胞的相互作用系统发生改变时,其对 EAM 诱导的抵抗性消失,可诱发出严重的 EAM^[16],而心肌炎所致的心肌损伤可进一步向 DCM 转化。

3.2 心肌腺嘌呤核苷转位酶(ANT)

3.2.1 方法:袁璟等^[17]通过固相多肽合成法合成具有抗原决定簇的 ANT 多肽氨基酸序列,纯度应大于 95%。将小鼠的背部和腹部少量多次注射,初次免疫用完全福式佐剂如花,再次免疫不用完全福式佐剂。共免疫 5 次,第 1、3、5、7、9 周各一次。检验结果显示造模成功,小鼠出现 DCM 表型特点。

3.2.2 机制:ANT 是一种有器官特异性并位于心肌线粒体内膜上的一种重要的蛋白抗原,它可以参与线粒体和胞质间转运 ATP,调控心肌细胞能力代谢,此外,抗 ANT 抗体与 ANT 结合可干扰细胞能量代谢,促使 Ca^{2+} 内流,最终导致心肌细胞的损害,引起 DCM 相关症状^[18]。

4 柯萨奇病毒

4.1 方法

李双杰等^[19]采用 4 周龄 Balb/c 小鼠,腹腔内注射 $0.1 \text{ mL } 10^{-5} \text{ TCID}_{50} \text{ CVB}_{3\text{m}}$ (柯萨奇病毒 $\text{B}_{3\text{m}}$ 为 Nancy 株,在 HeLa 细胞中测 50% 组织感染率),以后每 4 周腹腔内重复接种 $0.1 \text{ mL } 10^{-6} \text{ TCID}_{50} \text{ DVB}_{3\text{m}}$,分别于接种病毒后第 1、3、6、9 个月随机取部分小鼠,先行心脏超声检查心功能后,称体质量,然后无痛苦处死小鼠,分别留取心肌进行病理切片。同期取腹腔注射不含病毒的培养液的小鼠,作为正常对照。检查结果显示:心脏彩色超声心动图检测病毒组小鼠心腔普遍扩大,呈普大心型,心室壁活动度明显减弱。心肌病理学检查中,以 6 月小鼠改变最为明显,其心肌 HE 染色有病理变化,心肌细胞排列明显紊乱,间质有少许炎症细胞浸润,胶原明显增多,VG 染色发现胶原增生,将心肌细胞分隔成网筛状,组织病理学特征与人类扩张型心肌病的病理形态特征极为相似。

4.2 机制

由上述检查结果可知,CVB3 病毒后第 1~3 个月为慢性心肌炎期,3 个月后为扩张型心肌病期,故可以认为病毒性心肌炎和病毒性扩张型心肌病是同一疾病的不同阶段。然而关于病毒性心肌炎转化为扩张型心肌病的机制目前还没有确切的定论,主要认为与持续病毒感染导致心肌组织损伤;病毒

感染后自身免疫介导的心肌组织损伤;病毒感染后心肌细胞凋亡等机制有关^[20]。也有学者认为^[21],慢性炎症反应和细胞外基质重塑只是发病机制的一条旁路。基质退化系统和 MMPs 及纤溶酶原激活因子诱导表达的失衡,同时还有 TIMPs 在慢性阶段表达的减少,提示病理胶原蛋白翻转,从而导致了心脏结构完整性的丧失和左心室功能障碍以及心脏扩大。

5 阿霉素

5.1 方法

周岩等^[22]将 DCM 组予腹腔注射阿霉素,每次 2.5 mg/kg,稀释浓度 1 mg/mL,1 次/周,共 6 周,根据体重调整阿霉素剂量,停药观察 2 周。正常对照组以等容积的生理盐水代替阿霉素进行腹腔注射。于第 8 周末对两组大鼠麻醉后行超声心动图检查、血浆 BNP 检测及心肌病理切片。检查结果显示:DCM 组大鼠心腔扩大,室壁活动度弥漫性减弱,左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径显著大于正常组,而左室射血分数、左室短轴缩短率显著低于正常对照组。DCM 组 HE 染色心肌纤维排列紊乱、断裂,细胞水肿,部分空泡变性。有学者^[23]在预实验中采用 DCM 组大鼠腹腔注射阿霉素 4mg/kg,每周 1 次,连续 6 周。病理及超声心动图检测结果均显示造模成功,但解剖发现大鼠胸水、腹水较重,腹腔内脏器粘连明显,且死亡率较高,故不建议采用短期内大剂量注射阿霉素造模。腹水是这种造模方法的最大缺点,大鼠一旦产生腹水,将在两周内死亡。腹腔注射阿霉素主义无菌操作及勤换注射器,有助于减少腹水的发生^[24]。

5.2 机制

阿霉素是一种蒽环类,非特异性周期抗肿瘤抗生素,对心肌有着特殊的亲和力,它对心脏的慢性毒性作用主要表现为心肌细胞形态学与心功能的改变,最终导致心律失常、心功能不全和(或)充血性心力衰竭,并伴有左室、右室或双室心腔的继发性扩大,与临床上 DCM 合并心力衰竭相类似。静脉用药后,阿霉素迅速分布全身各组织器官,形成超氧自由基,破坏细胞膜结构和功能。因此,阿霉素的心肌毒性与其引起氧自由基损伤和肌质网摄 Ca^{2+} 功能障碍有关,可导致心肌脂质过氧化损伤,抑制心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶活性,并激活心肌局部 RAS,使 ATII 生成增多,致使细胞内钙超负荷。

且阿霉素与心磷脂具有高亲和力,可通过与心磷脂结合,或与线粒体 DNA 相互作用,进入线粒体从而抑制呼吸链。有研究显示,阿霉素注射结束后,线粒体 DNA 与呼吸链受损仍会持续存在,进而引起延迟性心肌病^[25]。

6 呋喃唑酮

6.1 方法

于勤等^[26]将哺乳至 2 周龄的近交系 SD 大鼠随机分为呋喃唑酮(Fz)组合对照组。将呋喃唑酮配成 43 mg/mL 的溶液,按 0.3 mg/g 体重,下胃管喂饲,每日 1 次,每周按体重调整用药剂量,喂饲 8 周。对照组即非用药组,其他喂养条件相同。实验结果显示:Fz 组大鼠生存率为 53.6%,实验组动物体重明显减少,心重量反而明显增大;心电图示 QRS 时限延长;超声心动图示左心室舒张末期内径、收缩末期内径明显增大,而双侧心室射血分数降低;光镜与电镜下病理学检测均符合人类 DCM 的特征变化;Fz 组血浆中的血浆内皮素(ET)、血管紧张素(AngII)、心钠素(ANP)均明显升高,而血浆中的血栓素(TXB_2)、前列腺素($\text{PGF}_{1\alpha}$)与 $\text{PGF}_{1\alpha}/\text{TXB}_2$ 变化也与人类心衰时的变化一致,说明 Fz 又发的 SD 大鼠 DCM 模型不仅出现与人类相同的活体形态学改变、组织病理改变而且具有相同的神经内分泌变化,证明 Fz 诱发的 SD 大鼠 DCM 模型是成功的。有研究者^[27]发现呋喃唑酮饲养 8 周和 12 周并不增加呋喃唑酮扩张型心肌病患病率,推测呋喃唑酮心脏毒性作用与年龄有关,故呋喃唑酮应尽早给予,最好是大鼠出生后 1 周添加。

6.2 机制

呋喃唑酮是一种单胺氧化酶抑制剂,可能抑制体内儿茶酚胺的清除,后者浓度过高具有强烈的心脏毒性,导致心肌细胞过度兴奋、变性、坏死;呋喃唑酮也可改变心肌细胞内 Ca^{2+} 稳态,引起细胞内 Ca^{2+} 超载导致心肌收缩功能受损,但此机制并未被相关证据所证实。此外,呋喃唑酮在引起心脏毒性的同时,也表现为神经毒性:如精神沉郁、站立不稳、不食,继而可出现跛在地上头转圈,两腿伸直作游泳姿势,或表现为角弓反张状等症状^[28]。

7 酒精

7.1 方法

Jones 等^[29]将敲除金属硫蛋白基因的小鼠,用

含酒精的饮食饲养,酒精的含量在两个月内,逐渐从 26% 逐渐增加至 36%。饲养 2 个月后,将小鼠处死,通过心肌形态学和组织学特征确定酒精对心肌的影响。检查结果显示:酒精组小鼠心脏的改变均符合 DCM 的特点,并且酒精组小鼠心肌的纤维化程度是对照组小鼠的 2 倍,较传统的酒精造模实验更能准确的反应人类 DCM 的特征。

7.2 机制

酒精可以直接或间接的影响心脏功能。直接影响包括改变心脏的结构或功能,以及心肌细胞的新陈代谢。间接影响主要是通过其他器官和神经激素所介导导致的损害。心肌细胞代谢乙醇的过程中,通过乙醇脱氢酶产生乙醛,从而导致了儿茶酚胺释放的增加并且直接损害心脏的功能。乙醇也影响钙离子的转运而干扰心肌兴奋收缩耦联。乙醇可结合脂肪酸产生脂肪酸乙酯,损伤线粒体和细胞膜,并增强脂质的过氧化反应,损害细胞膜。众所周知,乙醇会改变线粒体的新陈代谢,增加氧化自由基,包括超氧化物的产生,因此对活性氧的发生有直接的作用。长期饮酒可增加心脏纤维化的可能性,影响金属离子的排泄和组织中的水平,导致心肌收缩期功能减退、细胞损伤和氧化应激的增加。

8 心动过速

8.1 方法

白融等^[30]用快速心室起搏法,将 6 只成年健康杂种犬,麻醉后先进行希式束消融,使其出现Ⅲ度房室传导阻滞,然后将犬右侧颈部小切口分离暴露颈外静脉,Seldinger 法穿刺成功后依次送入导引钢丝、血管鞘及永久起搏器电极,电极头端固定于犬右心室心尖部,电极出血管端缝扎固定于皮下。起搏器设置为临时参数,VOO 模式,固定频率 250 次/min,输出电压 5.0 V,脉宽 0.5 ms。犬项背部横切口制作囊袋,植入脉冲发射器,经皮下隧道与起搏电极相连。心电图确认起搏良好,缝合各切口,拔除右股静脉处鞘管压迫止血或缝扎止血。在犬麻醉苏醒前,静脉注射“速尿”20 mg 以利尿。手术结束后于动物房饲养 3 周 (23.6 ± 2.57) d。实验结果显示:心脏彩超检查表明有左心腔扩大、左心后壁与室间隔变薄等现象;病理检查:组织切片可见心肌细胞肿胀,大小不一,胞质内出现空泡,核周间隙增大;肝窦扩张充血,脂肪变性;肺泡间隔增宽,

含铁血黄素沉积。Dixon 等^[31]用频率为 240 次/min 的快速心房起搏法,起搏时间为 3 周,成功制备了猪 DCM 模型。

8.2 机制

快速心率法与其他方法相比,具有安全性强,成功率高,实验周期短等特点。在过去的 30 年里,心动过速诱发心肌病的实验作为一个两心室低输入量功能紊乱的模型,使 HF 的研究取得了很大的进步。该方法常作为犬、猪等大型动物的研究。长期心动过速可导致明显的全心脏的重构和扩大,并伴随着左右心室壁的变薄^[32]。其机制主要有:在持续心动过速的过程中,出现单个心肌细胞的收缩功能和储备能力降低、心肌血流减少、心内膜下心肌超微结构破坏及心肌细胞的凋亡。

9 结语

扩张型心肌病病因复杂,且目前无有效治疗方法,因此建立理想的动物模型,模拟人类 DCM 的病理变化及病情发展,对于 DCM 的发病机制、治疗效果等临床研究显得尤为重要。DCM 造模方法多样,故应充分了解其方法及机制,加深对 DCM 各种诱发机制的了解,才可正确选择出所需要的 DCM 动物模型,从而顺利的进行科学研究。

参考文献:

- [1] 陆再英,钟南山. 内科学(第 7 版)[M]. 北京:人民卫生出版社. 2008:336-339.
- [2] 肖俊会,王佳宁,刘继军,等. 扩张型心肌病 SD 大鼠模型的建立[J]. 郧阳医学院学报, 2007, 26(1):22-24.
- [3] Teraoka K, Hirano M, Yamaguchi K, et al. Progressive cardiac dysfunction in adriamycin-induced cardiomyopathy rats [J]. Eur J Heart Fail, 2000, 2(4):373-378.
- [4] 冯娟,董伟,金熊志,等. cTnT^{R141W} 转基因小鼠扩张型心肌病模型的建立[J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(10):563-567.
- [5] 高珊,陈伟,刘宁,等. 人心肌肌钙蛋白 C 两种突变转基因小鼠模型建立与对比分析[J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(3):67-71.
- [6] Hinkle A, Goranson A, Butters CA, et al. Roles for the troponin tail domain in thin filament assembly and regulation [J]. J Biol Chem, 1999, 274:7157-7164.
- [7] Sampath K, Gollapudi, Chandra M. Cardiomyopathy-related mutations in cardiac troponin C, I29Q and G159D, have divergent effects on rat cardiac myofiber contractile dynamics [J]. Biochem Res Int, 2012, (2012):824068.
- [8] 吕丹,陈炜,冯娟,等. 心脏特异表达 LMNA^{E82K} 转基因小鼠的建立[J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(10):15-18.

- [9] Luderus ME, den Blaauwen JL, de Smit OJ, et al. Binding of matrix attachment regions to lamin polymers involves single-stranded regions and the minor groove [J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14 (9):6297-6305.
- [10] Verga L, Concardi M, Pilotto A, et al. Loss of lam in A/C expression revealed by immuno-electron microscopy in dilated cardiomyopathy with atrioventricular block caused by LMNA gene defects [J]. *Virchows Arch*, 2003, 443(5):664-671.
- [11] 胡永艳,董伟,姜晓亮,等. 多巴胺 D5 受体基因突变 F137L 在心脏过表达引起转基因小鼠扩张型心肌病 [J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(5):454-458.
- [12] 董伟,杨志伟,曹兴水,等. 不同鼠龄的人多巴胺 D5F173 突变基因转基因高血压小鼠血压及心脏结构与功能分析 [J]. *中国比较医学杂志*, 2010, 20(8):1-5.
- [13] Aruna N, Han GC, Chen SY, et al. The D5 dopamine receptor mediates large-conductance, calcium- and voltage-activated potassium channel activation in human coronary artery smooth muscle cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 332(2):640-649.
- [14] Yang Z, Asico LD, Yu P, et al. D5 dopamine receptor regulation of reactive oxygen species production, NADPH oxidase, and blood pressure [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 290(1):96-104.
- [15] 赵培,吕晓蕾,龚开政,等. 扩张型心肌病大鼠模型的建立和评估 [J]. *实用临床医药杂志*, 2006, 10(7):40-42.
- [16] 熊燃,唐其柱. 自身免疫性心肌炎/自身免疫性心肌病动物模型的诱导 [J]. *国外医学(心血管疾病分册)*, 2005, 32(3):152-154.
- [17] 袁璟,廖玉华,汪朝晖,等. 过继转输扩张型心肌病小鼠淋巴细胞诱导心肌损害 [J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(13):892-896.
- [18] 袁璟,张丽华,廖玉华,等. 抗 CD22 单克隆抗体对自身免疫性心肌病小鼠 B 细胞体外增值功能的影响 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2007, 7(1):43-46.
- [19] 李双杰,张召才,陈瑞珍,等. Balb/c 小鼠 CVB3 病毒性扩张型心肌病并心力衰竭模型的建立 [J]. *复旦学报*, 2004, 31(6):559-561.
- [20] Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death [J]. *Circulation*, 1999, 99:1091-1100.
- [21] Rutschow S, Leschka S, Westermann D, et al. Left ventricular enlargement in coxsackievirus-B3 induced chronic myocarditis—ongoing inflammation and an imbalance of the matrix degrading system [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 630(1-3):145-151.
- [22] 周岩,赵丽蓉,杨思睿. 阿霉素诱导大鼠扩张型心肌病模型的建立 [J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14(3):331-334.
- [23] 沈启明,马丽红,王少霞,等. 心复力颗粒对阿霉素致扩张型心肌病心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(6):783-788.
- [24] 钟国强,马国添,刘唐威,等. 腹腔注射阿霉素建立扩张型心肌病大鼠模型的方法学改进 [J]. *基础医学与临床*, 2007, 27(11):1289-1292.
- [25] Nishida K, Kyo S, Yamaguchi O, et al. The role of autophagy in the heart [J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(1):31-38.
- [26] 于勤,朱宁,吕申,等. 呋喃唑酮诱发 SD 大鼠扩张型心肌病病理及神经内分泌研究 [J]. *中国临床医学*, 2004, 11(1):30-33.
- [27] 黄荣杰,刘唐威,伍伟锋等. 呋喃唑酮制备大鼠扩张型心肌病模型 [J]. *中国病理生理学杂志*, 2005, 21(11):2147-2150.
- [28] 丁乐,钟家蓉,白永虹,等. 呋喃唑酮诱导大鼠扩张型心肌病模型的实验研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2007, 32(7):718-721.
- [29] Jones WK. A murine model of alcoholic cardiomyopathy: a role for zinc and metallothionein in fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(2):301-304.
- [30] 白融,吕加高,卜军,等. 快速心室起搏制备扩张型心肌病心力衰竭犬模型的方法学探讨 [J]. *中国实验动物学报*, 2004, 12(3):159-162.
- [31] Dixon JA, Goodman AM, Gaillard WF, et al. Hemodynamics and myocardial blood flow patterns after placement of a cardiac passive restraint device in a model of dilated cardiomyopathy [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142(5):1038-1045.
- [32] Recchia FA, Lionetti V. Animal models of dilated cardiomyopathy for translational research. [J] *Vet Res Comm*, 2007, 31(1):35-41.

[修回日期]2014-05-26