

三种正常大鼠磁共振成像心功能基础数据采集和分析

朱 皓,高 凯,张连峰

(北京协和医学院 & 中国医学科学院实验动物研究所, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室, 北京 100021)

【摘要】 目的 大鼠是常用的制备心脏病模型的实验动物,而磁共振成像(MRI)技术已经成为评价心脏病模型病理进程和药效的重要技术手段,但是目前国内外没有正常大鼠心脏的磁共振成像技术参数,影响了这一技术的应用。本文利用磁共振成像技术,采集和定量分析 Wistar、Sprague-Dawley 和 Lewis 三种常用大鼠的左、右心室功能参数,为心脏病模型制备和分析提供参考数据。方法 利用 7.0 T 高场强 MRI 心脏电影(CINE)序列,分析这三种常用大鼠活体心脏组织的左、右心室心功能参数。结果 获得三种大鼠左、右心室的 8~9 周龄功能参数,包括:左、右心室的舒张末容积(EDV)、收缩末容积(ESV)、射血分数(EF);左心室乳头肌层面舒张末期内径(EDD)、收缩末期内径(ESD)、短轴缩短率(FS)、舒张末前后室壁厚度(EDAWT,EDPWT)、收缩末前后室壁厚度(ESAWT,ESPWT)、前室壁增厚率(AWT)和后室壁增厚率(PWT);右心室乳头肌层面舒张末室壁厚度(EDWT)、收缩末室壁厚度(ESWT)和室壁增厚率(WT)等十八项心脏主要功能和结构的正常值。结论 本研究获得的三种大鼠十八项心脏主要功能和结构的正常值,可作为心脏病模型制备成模判定和病理进程、药物评价的参考数据。

【关键词】 大鼠; 磁共振成像; 心室功能

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2013)02-0016-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2013.002.005

Acquisition and analysis of cardiac function baseline data obtained by magnetic resonance imaging in three normal rat strains

ZHU Hao, GAO Kai, ZHANG Lian-feng

(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Ministry of Health, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Objective Rat is a common animal for making heart disease model. The magnetic resonance imaging (MRI) is becoming an important technology for study of pathological process and drug evaluation with animal models. However, no normal cardiac MRI technical parameters of rats are available at home and abroad, thus, it limits the application of this technology. In this work, technical parameters for structure and function of the left and right ventricles from normal adult Wistar, Sprague-Dawley and Lewis rats were acquired by magnetic resonance imaging (MRI) and then quantitatively analyzed, and to provide reference data for preparation and analysis of rat models of heart diseases. **Methods** Eight female Wistar, Sprague-Dawley and Lewis rats, 8-9-week aged, 220 ± 20 g body weight, respectively, were used in this study. Cardiac CINE was used in a 7.0 T high field MRI to assay the structure and function parameters of the left and right ventricles of the rat hearts. **Results** The structure and function parameters of the left and right ventricles of the rats were acquired and analyzed, including left and right ventricle end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV),

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项课题“啮齿类研发平台创新药物研究开发技术平台建设”(2012BA139B02) 和国家科技支撑计划课题“神经和代谢疾病基因工程模型的建立”(2012BAI39B02)。

[作者简介] 朱皓(1984-),女,硕士,研究实习员,主要研究方向:疾病动物模型磁共振成像。

[通讯作者] 张连峰。E-mail: zhanglf@cnilas.org。

ejection fraction (EF); left ventricle papillary muscle layer end-diastolic diameter (EDD), end-systolic diameter (ESD), fractional shortening (FS), end-diastolic anterior wall thickness (EDAWT), end-diastolic posterior wall thickness (EDPWT), end-systolic anterior wall thickness (ESAWT), end-systolic posterior wall thickness (ESPWT), anterior wall thickening (AWT) and posterior wall thickening (PWT), right ventricle papillary muscle layer end-diastolic wall thickness (EDWT), end-systolic wall thickness (ESWT) and wall thickening (WT). **Conclusions** Eighteen cardiac structure and function parameters of three normal rat strains are obtained in this study. The quantitative information can be used as reference data for heart disease model preparation, study of pathological processes and drug evaluation.

【Key words】 Rat; Magnetic resonance imaging; Ventricular function

目前,大鼠成为神经科学、心脑血管疾病、影像学、自主免疫疾病、癌症等研究的模式动物,成为最重要的实验动物之一^[1]。大鼠不仅具有体型优势和易于实验操作外,还在循环系统、解剖结构等方面和小鼠相比与人类更接近,成为了多种心脏疾病研究和药物评价的最主要的模型^[2]。因此获得正常大鼠心功能基础参数显得尤为重要。

超声心动图是最常用的无创性心功能检查方法,可以连续评价心脏结构和功能,但也存在一定局限性:对心脏构型进行假设,测量方法以数学模型模拟为主;图像分辨率差;不能直观显示心脏结构及心血管空间位置关系。同时,因为大鼠的心脏较小、心率较快,应用超声只能获得部分心功能参数,在评价大鼠的心功能准确性上受到了限制^[3]。

心脏磁共振成像(MRI)技术具备大视野、更高的软组织对比分辨率、测量方法更精确等优势,特别是心电门控和呼吸门控技术的出现,使心脏MRI技术应用到各种心脏疾病的诊断和模型研究^[4,5]。但目前缺乏相应大鼠的正常心功能基础数据。因此,本文利用MRI心脏电影(CINE)图像,获得Wistar、Sprague-Dawley和Lewis三种正常大鼠心功能基础参数,探讨该技术在鼠中的应用,为心脏病模型制备成模判定、病理进程和药物评价的提供参考数据。

1 材料和方法

1.1 实验动物及设备

本实验采用8~9周龄、体重在(220±20)g左右的健康雌性Wistar、Sprague-Dawley、Lewis大鼠各8只作为研究对象,实验动物由维通利华公司提供(SCXK(京)2012-0001)。实验中涉及动物的操作程序已经得到中国医学科学院医学实验动物研究所实验动物使用与管理委员会的批准,批准号为ILAS-GC-2012-001。

1.2 MRI图像扫描

扫描前采用1.5%~2%异氟烷和氧气混合气

体对大鼠进行吸入麻醉(Visualsonics,Canada)。当大鼠完全麻醉后,将大鼠俯卧位固定于扫描床上,采用体线圈发射和采集数据,并且使大鼠胸部对准线圈中心。利用生理参数监护系统(SA instruments,Belgium)实时监控大鼠的呼吸和心电图(ECG),并且利用呼吸、ECG门控触发采集信号。同时利用热风使动物体温保持(37±1)℃。

利用Varian 7.0 T/160 mm磁共振仪(Varian, Palo Alto, CA, USA),首先进行梯度回波序列(gradient echo, GRE)扫描大鼠胸腔标准横轴位,然后进行心脏电影(CINE)扫描。①在标准的横轴位图像上,定位线通过左室心尖和二尖瓣中点,即可获得左室两腔心切面;②在左室两腔心切面上,定位像通过左室心肌和二尖瓣口中点,即可获得四腔心切面;③在左室两腔心或四腔心切面上,定位线从心底至心尖垂直于左室长轴均可获得一系列左室短轴切面图像。范围覆盖心底至心尖,于呼气末屏气进行扫描,获得11~12层心室短轴位电影图像。整个采集过程由心电和呼吸门控触发,只在呼吸平缓期并且QRS波下降沿采集MRI信号。CINE扫描参数:TE: 2.3 ms, TR: 157 ms, 翻转角(Flip angle): 20°, 层厚(thickness): 1 mm, 层间距(Gap): 0 mm, 视野(FOV): 60 mm × 60 mm, 激励次数(NEX): 2, 矩阵(matrix): 256 × 256。每一心动周期采集12帧电影图像。由此得到三种大鼠心室短轴图像。

1.3 参数测量及统计

采用MRI自带软件VnmrJ 3.1软件对心脏电影图像进行测量和计算。在心室短轴层面选择每一层面的舒张末和收缩末时相的图像各一帧(图1),用鼠标手工分别绘制出左心室(left ventricle, LV)和右心室(right ventricle, RV)内膜的轮廓曲线,乳头肌层面将乳头肌画入血池内,不包括左室流出道层面。用公式^[6]

$$\text{容积} = \sum_{i=1}^{\text{所有层面}} (\text{心内膜面积} \times \text{层厚})$$

计算左、右心室舒张末期容积 (end-diastolic volume, EDV) 和收缩末期容积 (end-systolic volume, ESV), 计算射血分数 (ejection fraction, EF)。并测量乳头肌层面左心室舒张末期内径 (end-diastolic diameter, EDD)、收缩末期内径 (end-systolic diameter, ESD), 计算短轴缩短率 (fractional shortening, FS); 测量该层面舒张末前室壁厚度 (end-diastolic anterior wall thickness, EDAWT)、后壁室壁厚度 (end-diastolic posterior wall thickness, EDPWT) 和收缩末前室壁厚度 (end-systolic anterior wall thickness, ESAWT)、后壁室壁厚度 (end-systolic posterior wall thickness, ESPWT), 并计算前室壁增厚率 (anterior wall thickening, AWT) 和后室壁增厚率 (posterior wall thickening, PWT); 右心室乳头肌层面舒张末室壁厚度 (end-diastolic wall thickness, EDWT)、收缩末室壁厚度 (end-systolic wall thickness, ESWT) 和室壁增厚率 (wall thickening, WT)。

$$EF = (EDV - ESV) / EDV \times 100\%$$

$$FS = (EDD - ESD) / EDD \times 100\%$$

$$WT = (Ts - Td) / Td \times 100\%$$

数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 各个参数采用平均数 ± 标准差表示, 组间比较采用 t 检验。用 $P < 0.05$ 表示差异的显著性。

2 结果

2.1 大鼠心脏 MRI 电影 (CINE) 图像

利用心脏电影 (CINE) MRI 序列, 可获得清晰的长轴两腔、四腔以及心脏短轴整个心动周期的图像。图 1 是同一只大鼠心脏短轴舒张末期和收缩末期的 CINE 图像。由图中可见, 血池和心肌有很好的对比, 通过对左心室和右心室舒张末和收缩末

图像的测量, 获得 Wistar、Sprague-Dawley、Lewis 3 种大鼠多个心功能参数的数据。

2.2 Wistar、Sprague-Dawley、Lewis 三种正常大鼠左室心功能参数对比分析

通过 MRI 电影 (CINE) 图像得出正常 Wistar、Sprague-Dawley、Lewis 3 种大鼠左室 EDV、ESV, 和 EF; 以及乳头肌层面 EDD、ESD、FS, EDAWT、EDPWT 和 ESAWT、ESPWT, 以及 AWT 和 PWT 的具体数据结果, 如表 1 所示。

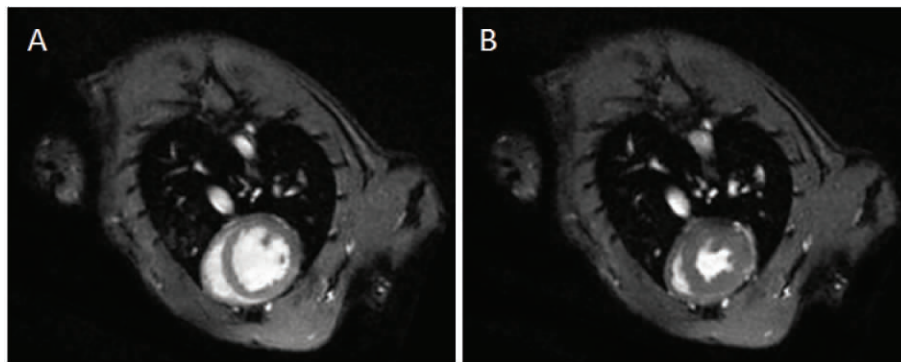
表 1 正常 Wistar、Sprague-Dawley、Lewis 3 种大鼠左室心功能参数。

Tab. 1 Left ventricular function parameters of the normal Wistar, Sprague-Dawley, and Lewis rats.

参数 Parameters	Wistar	Spragne-Dawley	Lewis
舒张末前壁厚度 EDAWT (nm)	1.09 ± 0.12	1.04 ± 0.09	1.04 ± 0.13
舒张末后壁厚度 EDPWT (nm)	1.03 ± 0.11	1.02 ± 0.08	1.04 ± 0.14
舒张末内径 EDD (mm)	7.37 ± 0.82	7.44 ± 0.45	7.45 ± 0.77
舒张末容积 EDD (mm ³)	295.7 ± 19.1	345.7 ± 17.4 ^{***}	323.8 ± 22.5 [*]
收缩末前壁厚度 ESAWT (mm)	2.37 ± 0.35	2.15 ± 0.16	2.22 ± 0.35
收缩末后壁厚度 ESAWT (mm)	2.13 ± 0.31	2.14 ± 0.22	2.29 ± 0.27
收缩末内径 ESD (mm)	3.82 ± 0.35	3.94 ± 0.28	3.79 ± 0.42
收缩末容积 ESV (mm)	97.8 ± 10.2	123.3 ± 13.2 ^{***}	121.6 ± 10.5 ^{**}
射血分数 EF (%)	66.93 ± 3.5	64.7 ± 3.1	62.5 ± 2.8 [*]
短轴收缩率 PS (%)	48.17 ± 4.5	47.58 ± 3.4	49.4 ± 4.2
前室壁增厚率 AWT (%)	117.4 ± 14.6	106.7 ± 9.2	113.5 ± 16.8
后室壁增厚率 PWT (%)	106.8 ± 14.5	109.8 ± 8.2	120.2 ± 18.3

注: 与 Wistar 大鼠相比, 用^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, ^{***} $P < 0.001$ 表示显著性差异。

Note: ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, ^{***} $P < 0.001$, versus Wistar rats.



注: (A) 舒张末短轴图像; (B) 收缩末短轴图像。

图 1 大鼠心脏电影 (CINE) 图像。

Note: (A) End-diastolic short axis image; (B) End-systolic short axis image.

Fig. 1 Cardiac CINE imaging of the rats.

由该表数据可见,与 Wistar 大鼠左室相比, Sprague-Dawley 大鼠左室的 EDV 增加了 16.91% ($P < 0.001$),ESV 增加了 26.07% ($P < 0.001$)。Sprague-Dawley 大鼠的 EDAWT、EDPWT、ESAWT、ESPWT、EF、FS 和 AWT 略小于 Wistar 大鼠左室对应参数;EDD、ESD 和 PWT 略大于 Wistar 大鼠左室对应参数,但差异均无显著性。

与 Wistar 大鼠左室相比,Lewis 大鼠左室的 EDV 增加了 9.50% ($P < 0.05$) ESV 增加了 24.34% ($P < 0.01$),EF 减少了 6.62% ($P < 0.05$)。Lewis 大鼠的 EDAWT、ESAWT、EDD 和 AWT 略小于 Wistar 大鼠左室对应参数;EDPWT、EDD、ESPWT、EDV、ESD、FS 和 PWT 略大于 Wistar 大鼠左室对应参数,但差异均无显著性。

与 Sprague-Dawley 大鼠左室相比,Lewis 大鼠左室的 EDV、ESD、ESV 和 EF 略小于 Sprague-Dawley 大鼠左室对应参数;EDPWT、ESAWT、ESPWT、FS、AWT 和 PWT 略大于 Wistar 大鼠左室对应参数,但差异均无显著性。

2.3 Wistar、Sprague-Dawley、Lewis 三种正常大鼠右室心功能参数对比分析

通过 MRI 电影(CINE)图像得出正常 Wistar、Sprague-Dawley、Lewis 3 种大鼠右室 EDV、ESV 和 EF;以及乳头肌层面 EDWT、ESWT 和 WT 具体数据结果,如表 2 所示。

表 2 正常 Wistar、Sprague-Dawley、Lewis 三种大鼠右室心功能参数。

Tab.2 Right ventricular function parameters of the normal Wistar, Sprague-Dawley, and Lewis rats.

参数 Parameters	Lewis	Sprague-Dawley	Wistar
舒张末室壁厚度			
EDWT(nm)	0.62 ± 0.05	0.55 ± 0.05 ^a	0.48 ± 0.05 ^{***}
舒张末容积			
EDV(mm ³)	161.5 ± 21.9	165.0 ± 17.1	150.2 ± 15.8
收缩末室壁厚度			
ESWT(nm)	1.06 ± 0.12	0.86 ± 0.07 ^{**}	0.78 ± 0.05 ^{***}
收缩末容积			
ESV(mm ³)	62.3 ± 12.5	56.5 ± 9.7	54.9 ± 11.2
射血分数			
EF(%)	61.4 ± 8.6	65.7 ± 5.3	63.44 ± 8.1
室壁增厚率			
WT(%)	71.0 ± 13.2	56.36 ± 9.5	62.5 ± 10.1

注:与 Lewis 大鼠相比,用^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,^{***} $P < 0.001$ 表示显著性差异;与 Sprague-Dawley 大鼠相比,用[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$,^{###} $P < 0.001$ 表示显著性差异。

Note:^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,^{***} $P < 0.001$ versus Lewis rats;[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$,^{###} $P < 0.001$ versus Sprague-Dawley rats.

由该表数据可见,与 Lewis 大鼠右室相比,

Sprague-Dawley 大鼠右室的 EDWT 减少了 11.29% ($P < 0.05$),ESWT 减少了 18.87% ($P < 0.01$)。Sprague-Dawley 大鼠的 ESV 和 WT 略小于 Lewis 大鼠右室对应参数;EDV 和 EF 略大于 Lewis 大鼠右室对应参数,但差异均无显著性。

与 Lewis 大鼠右室相比,Wistar 大鼠右室的 EDWT 减少了 22.58% ($P < 0.01$),ESWT 减少了 26.42% ($P < 0.001$)。Wistar 大鼠的右室 EDV、ESV 和 WT 略小于 Lewis 大鼠右室对应参数;EF 略大于 Lewis 大鼠右室对应参数,但差异均无显著性。

与 Sprague-Dawley 大鼠右室相比,Wistar 大鼠右室的 EDWT 减少了 12.73% ($P < 0.05$)。Wistar 大鼠的右室 EDV、ESWT、ESV 和 EF 略小于 Sprague-Dawley 大鼠右室对应参数;WT 略大于 Lewis 大鼠右室对应参数,但差异均无显著性。

3 讨论

与小鼠相比,实验大鼠在某些生物学特性方面更接近于人类,如呼吸次数、血压、心搏数等。大鼠的循环系统和人类更接近。常用大鼠制作心肌缺血、心律失常、高血压、动脉硬化、实验性动脉瘤、等动物模型^[2],进行上述疾病发病机理和治疗等方面的研究^[7-9]。同时,大鼠血压对药物的反应很敏感,常用作研究心血管药物的药理和调理作用的动物模型,也用于心血管系统新药的筛选。此外,在分子影像学方面,大鼠的表现比小鼠更优良。大鼠将成为未来生命科学领域心血管疾病和医药研究的主要模型。目前,在心血管模型中应用最多的大鼠有 Wistar、Sprague-Dawley、Lewis 三种^[10-12]。

与其它医学影像学技术相比,磁共振成像(MRI)的软组织对比分辨率更高,它可以清楚地区分较高信号的心内膜、中等信号的心肌;MRI 具有任意方向获得任意切面的能力,结合不同方向的切层,可全面显示心脏的结构,无观察死角;MRI 测定心功能无需假设左室的几何形状,尤其适合于心肌梗死患者在已有心肌重塑、心腔变形或室壁瘤的情况。MRI 对心内膜及心外膜边界的高识别性不仅使得室壁运动的观察成为可能,更能够准确的测定室壁的增厚率以评价局部心肌功能。心脏 MRI 的临床应用曾经因为心脏在检查过程中不停跳动产生伪影而受到很大的限制,但是随着 MRI 在硬件和软件方面(主要是心电门控和呼吸门控技术)的进步,MRI 已被应用到各种心脏疾病的诊断。

而 MRI 心脏电影序列 (CINE) 可获得一个心动周期内心脏运动的连续影像,可反映心动周期内心腔内的血流动力学改变和心室壁运动,同时更清楚地显示出心肌于舒张期和收缩期不同时相的动态变化情况。心室短轴位电影图像,空间分辨率高,心内膜边界清晰,可以准确划分血池和心肌的界限,通过软件后处理得到心室整体功能的定量参数,能全面地反映心脏功能的情况,是临床评价心脏功能的可靠方法。Semlka 等^[13]认为,本实验中用到的 Simpson 法在测定正常和异常的心室容积中均具有良好的重复性。特别是近年来随着高场强 MRI 开发以及心脏线圈的运用,电影 MRI 心功能测定的可重复性最好^[14,15]。正是由于以上优点,心脏 cine-MRI 已成为评估心脏结构和形态学的“金标准”。

临床上,已有利用磁共振技术获得不同年龄正常人心功能基础数据的文献报导^[15,16],但在实验大鼠上,不论是超声心动图还是磁共振技术均缺少相应的参考。心功能基础数据不仅能够成为心血管疾病模型提供正常对照数据,同时与本文数据比较,能够作为模型是否成功的判定标准以及判断模型病理进程的依据。此外,对三种大鼠心功能参数进行比较,发现 Lewis 大鼠右室舒张末室壁和收缩末室壁较厚,可作为右室扩张型心肌病以及心衰^[17]等模型制备的首选动物,同时室壁厚利于注射,因此 Lewis 大鼠在干细胞治疗右心室疾病模型^[18]应用方面有一定优势。而 Wistar 大鼠右室舒张末室壁和收缩末室壁较薄,更适合进行肥厚型心肌病模型^[19]的研究。

参考文献:

[1] Lindsey, JR. Historical foundations in the laboratory rat [J]. In *The laboratory rat* (ed. H. J. Baker, J. R. Lindsey, and S. H. Weisbroth), Academic press, 1979: 1-36.

[2] Zheng S, Gekhman K, Shenoy S, et al. Retake the center stage—new development of rat genetics [J]. *J Genet Genomics*, 2012, 39(6): 261-268.

[3] Heitner J, Bhumireddy GP, Crowley AL, et al. Clinical application of cine-MRI in the visual assessment of mitral regurgitation compared to echocardiography and cardiac catheterization [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40491.

[4] Florian KB, Tobias F, Marcel P, et al. Cardiac chamber quantification using magnetic resonance imaging at 7 Tesla—a pilot study [J]. *Eur Radiol*, 2010, 20: 2844-2852.

[5] Farrelly C, Shah S, Davarpanah A, et al. ECG-gated multiecho Dixon fat-water separation in cardiac MRI: advantages over conventional fat-saturated imaging [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199(1): 74-83.

[6] Fatima F, Gail DT, Brett G, et al. Magnetic resonance imaging and invasive evaluation of development of heart failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- α [J]. *Circulation*, 1999, 99: 448-454.

[7] Takaki M. Cardiac mechanoenergetics for understanding isoproterenol-induced rat heart failure [J]. *Pathophysiology*, 2012, 19(3): 163-170.

[8] Abassi Z, Goltsman I, Karram T, et al. Aorticaval fistula in rat: a unique model of volume-overload congestive heart failure and cardiac hypertrophy [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011: 1-13.

[9] Gu R, Bai J, Ling L, et al. Increased expression of integrin-linked kinase improves cardiac function and decreases mortality in dilated cardiomyopathy model of rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31279.

[10] El-Sayyad HI, Al-Haggag MS, El-Ghawet HA, et al. Cardiomyopathy and angiogenesis defects of Wistar rat fetuses of diabetic and hypercholesterolemic mothers [J]. *Nutrition*, 2012, 28(7-8): e33-43.

[11] Suzuki T, Kado S, Ando M, et al. Spontaneous cardiac hypertrophy in a CrI: CD (SD) rat [J]. *J Toxicol Pathol*, 2009, 22(1): 83-87.

[12] Baumann M, Chang J, Thümel K, et al. Fisher-Lewis kidney transplantation model as a tool for investigation of transplantation-induced cardiomyopathy [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(6): 2612-2615.

[13] Gosse P. Left ventricular hypertrophy as a predictor of cardiovascular risk [J]. *J Hypertension*, 2005, 23(Suppl): 27-33.

[14] Moon JC, Lorenz CH, Francis JM, et al. Breath-hold FLASH and FISP cardiovascular MR imaging: left ventricular volume differences reproducibility [J]. *Radiology*, 2002, 223: 789-797.

[15] Pattynama PM, Lamb HJ, van der Velde EA, et al. Left ventricular measurements with cine and spin-echo MR imaging: a study of reproducibility with variance component analysis [J]. *Radiology*, 1993, 187: 261-268.

[16] Li KC, Lin YQ, Liu HY, et al. The MRI measurement of normal heart of Chinese people [J]. *Chin Circulation J*, 2004, 29(14): 34-37.

[17] Jessup JA, Westwood BM, Chappell MC, et al. Dual ACE-inhibition and ATI receptor antagonism improves ventricular lusitropy without affecting cardiac fibrosis in the congenic mRen2. Lewis rat [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2009, 3(4): 245-257.

[18] Fujimoto KL, Miki T, Liu LJ, et al. Naive rat amnion-derived cell transplantation improved left ventricular function and reduced myocardial scar of postinfarcted heart [J]. *Cell Transplant*, 2009, 18(4): 477-486.

[19] Piech A, Dessy C, Havaux X, et al. Differential regulation of nitric oxide synthases and their allosteric regulators in heart and vessels of hypertensive rats [J]. *Cardiovasc Res*. 2003, 57(2): 456-467.

(修回日期)2012-12-28