



主动脉弓狭窄致大鼠慢性心力衰竭模型的建立及病理过程观察

奚晓青, 陈小真, 马全鑫, 张利棕, 方明笋, 陈 诚, 蔡月琴, 陈民利

(浙江中医药大学动物实验研究中心/比较医学研究中心, 杭州 310053)

【摘要】 目的 观察主动脉弓狭窄致大鼠心力衰竭的病理过程变化。**方法** 沿胸骨剪断大鼠左侧第二根肋骨开胸,于头臂干和左颈总动脉之间行主动脉弓缩窄术(transverse aortic constriction,TAC)建立慢性心力衰竭模型 24 只,另取大鼠 8 只行假手术。假手术组于术后 12 周,模型组分别在 TAC 术后 4 周、8 周、12 周时进行超声心动、血流动力学检测和 N 端前脑钠素(N-terminal pro-brain natriuretic peptide,NT-proBNP)测定,并进行心肌组织病理学观察。**结果** 模型组在 TAC 术后 4 周时 NT-proBNP 显著增加,8 周达到峰值($P < 0.05$)、12 周时呈下降趋势;超声心动图结果显示,模型组 TAC 术后 4 周时射血分数(ejection fraction,EF)、短轴率(fraction shortening,FS)显著升高、左心室收缩末期容积(left ventricular end systolic volume,LVESV)显著减小($P < 0.05$)、8 周时 EF 显著升高($P < 0.05$)、12 周时 EF 显著降低、左心室舒张末期容积(left ventricular end diastolic volume,LVEDV)、LVESV 显著增加($P < 0.05$);血流动力学检测显示,模型组在 TAC 术后左室最大收缩速率(left ventricular pressure maximal rate of rise, dp/dtmax)降低、左室最大舒张速率(left ventricular pressure maximal rate of fall, - dp/dtmax)升高($P < 0.05$);病理学观察显示,模型组 TAC 术后 4 周时心肌细胞肥大、排列紊乱,8 周时心肌间结缔组织增生、炎症细胞浸润,12 周时心肌细胞凋亡、胶原纤维沉积。**结论** 主动脉弓狭窄致大鼠心力衰竭模型在 TAC 术后 4 周时心肌出现代偿性肥厚,8 周时心肌出现失代偿的初期反应,12 周时出现心肌纤维化,形成不可逆的心力衰竭。

【关键词】 慢性心力衰竭;主动脉弓狭窄;病理过程;大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016) 04-0035-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.04.006

Establishment of a rat model of chronic heart failure by transverse aortic constriction and observation of its pathological process

XI Xiao-qing, CHEN Xiao-zhen, MA Quan-xin, ZHANG Li-zong,

FANG Ming-sun, CHEN Cheng, CAI Yue-qin, CHEN Min-li

(Laboratory Animal Research Center, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

【Abstract】 Objective To observe the pathological changes of heart failure caused by transverse aortic constriction in rats. **Methods** Partial thoracotomy was performed to the second rib and the transverse aortic constriction was performed between the innominate and left carotid arteries to establish a model of heart failure in 24 rats. The same operation was performed on another 8 rats, except for the ligation of the transverse aorta. Echocardiographic assessment, hemodynamic measurement, myocardial histopathological examination and NT-proBNP measurement were performed to the sham group at

[基金项目] 国家卫生和计划生育委员会科研基金(编号:2016149056);比较医学创新团队(编号:XTD201301)。

[作者简介] 奚晓青(1990-),女,硕士生,研究方向:中药药理与比较医学,E-mail: xixiaoqing163@163.com。

[通讯作者] 陈民利(1963-),女,教授、硕士,研究方向:实验动物与比较医学,E-mail: cmli991@aliyun.com。

12 weeks and model group at 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks after the operation. **Result** At 4 weeks after the operation, NT-proBNP, EF, FS and $-dp/dt_{max}$ of the model group was significantly increased and LVESV, $+dp/dt_{max}$ of the model group were significantly decreased ($P < 0.05$). At 8 weeks after the operation, EF and $-dp/dt_{max}$ of the model group were increased and $+dp/dt_{max}$ of the model group was significantly decreased ($P < 0.05$). At 12 weeks after the operation, NT-proBNP, EF and $+dp/dt_{max}$ of the model group were decreased, and LVESV, LVEDV and $-dp/dt_{max}$ of the model group were increased ($P < 0.05$). The cardiomyocytes became hypertrophic and lined up in disorder at 4 weeks after the operation. Pathologic examination of the myocardial tissue showed connective tissue proliferation and inflammatory cell infiltration at 8 weeks after the operation, and cardiomyocyte apoptosis and collagen fiber deposition at 12 weeks after the operation. **Conclusions** Transverse aortic constriction induces heart failure in rats. The pathological processes are compensatory hypertrophy at 4 weeks after the operation, initial reaction of decompensation at 8 weeks after the operation, and heart failure at 12 weeks after the operation.

【Key words】 Chronic heart failure; Transverse aortic constriction; Pathological process; Rats

心力衰竭是各种心脏疾病致心功能不全的临床综合征,也是大多数心血管疾病的最终归宿。目前全球心力衰竭患者的数量已高达 2250 万,并且以每年 200 万的速度快速递增,心力衰竭的高患病率和高死亡率使它成为一个全球性难题^[1]。主动脉弓缩窄术(transverse aortic constriction, TAC)致左室肥厚模型与人类心力衰竭病理过程类似,是一种理想的动物模型^[2]。但目前各类文献报道 TAC 术后形成心力衰竭的进程不一^[3,4],且心力衰竭各个时期的病理特点尚不明确。因此,本文对主动脉弓缩窄致大鼠心力衰竭的病理过程进行了观察和分析。

1 材料和方法

1.1 实验动物及实验环境

SPF 级雄性 SD 大鼠 40 只,体重 220 ~ 250 g,购自上海斯莱克实验动物有限公司【SCXK(沪)2012-0002】;实验动物使用许可证:【SYXK(浙)2013-184】;环境温度: $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$,相对湿度 50% ~ 60%,光照 12 h/12 h 明暗交替;每笼 3 只饲养,自由饮食;并按实验动物使用的“3R”原则给以人道主义关怀。

1.2 主要试剂与仪器

异氟烷,购自深圳市华宝医疗用品工贸发展有限公司;乌拉坦,购自上海国药集团化学试剂有限公司;大鼠 N 端前脑钠素(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) ELISA 试剂盒,购自杭州诚维生物有限公司。

小动物麻醉呼吸机(美国 Hallowell 公司), Vevo2100 小动物超声影像系统(加拿大 Visual Sonics 公司), MPA2000 生理信号记录仪(上海奥尔特科生物科技有限公司), Thermo 光谱扫描多功能酶标仪(美国 Thermo 公司), Nano Zoomer2.0RS 数字切片扫描设备(日本滨松公司)。

1.3 实验方法

取雄性 SD 大鼠 40 只,适应性饲养 1 周后,行主动脉弓狭窄手术^[5,6]。术前禁食不禁水 10 h ~ 12 h,将大鼠诱导麻醉后,剃掉胸部被毛,并固定于 45° 斜式固定台,进行气管插管,然后将动物固定于保温台,外接小动物麻醉呼吸机辅助呼吸。碘伏消毒胸部术区,剪断大鼠左侧第二根肋骨逐层开胸,并用撑开器撑开切口,充分暴露胸腺,依次分离胸腺、主动脉弓,用 3-0 号缝线包绕过主动脉弓后壁,从手臂干和左颈总动脉之间探出。将外径为 0.9 mm 的自制“L”型针平行置于主动脉弓上方,结扎后将“L”型针缓慢取出,逐层关闭胸腔,消毒切口。术后 3 d 肌肉注射 100 000U 青霉素,并每天观察动物状况。另取大鼠 8 只行假手术,其它步骤相同但不缩窄主动脉弓。将术后存活大鼠模型 24 只,分别在 TAC 术后 4 周、8 周、12 周时各取 8 只,进行超声心动、血流动力学检测。检测结束后,取血分离血清,采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 NT-proBNP 的含量,并进行心肌组织病理学观察。

1.4 指标观察

1.4.1 小动物超声心动图的测定:模型组在 TAC 术后 4 周、8 周、12 周时各取 8 只,假手术组术后 12 周时,进行超声心动图检测,具体方法:将大鼠进行异氟烷吸入麻醉后,仰卧固定,用高分辨率小动物超声影像系统,探头频率 21 MHz,取左胸骨旁的短轴切面,在二尖瓣腱索水平记录 M 型超声心动图,分别测量左室舒张末期室间隔厚度(left ventricular end-diastolic interventricular septal thickness, IVSd)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVIDd)、左室后壁舒张末期厚度(left ventricular end-diastolic posterior wall thickness,

LVPWd)、左室收缩末期室间隔厚度(left ventricular end-systolic interventricular septal thickness, IVSs)、左室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVIDs)、左室后壁收缩末期厚度(left ventricular end-systolic posterior wall thickness, LVPWs)、计算射血分数(ejection fraction, EF)、短轴率(fraction shortening, FS)、左心室舒张末期容积(left ventricular end diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期容积(left ventricular end systolic volume, LVESV),在连续 3 个心动周期上测量各指标并取其平均值。

1.4.2 血流动力学各项指标的测定:腹腔注射 20% 乌拉坦麻醉大鼠(5 mL/kg),将微型导管连接压力换能器经右颈总动脉进行插管,另一端连接生理信号记录仪。当微型导管进入左心室后,稳定 5 min 再测量左室收缩末压(left ventricular end-systolic pressure, LVESP)、左室舒张末压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)、左心室最大收缩速率(left ventricular pressure maximal rate of rise, + dp/dtmax)、左心室最大舒张速率(left ventricular pressure maximal rate of fall, - dp/dtmax)等血流动力学指标。

1.4.3 病理组织学检测:检测结束后,处死动物,开胸取心脏,经 4% 甲醛固定,乙醇梯度脱水,石蜡包埋,切片,行 HE 染色和 Masson 染色,光学显微镜观察病理变化。

1.5 统计学方法

实验数据以平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。计量资料组间比较采用 One-way ANOVA(单因素方差分析)检验。 $P < 0.05$,表示统计学有意义。

2 结果

2.1 TAC 大鼠的存活率及并发症

我们在实验中观察到,主动脉弓缩窄术中及术后死亡原因主要是主动脉弓破裂、结扎过紧形成

急性心肌缺血、肺部损伤导致呼吸不畅。手术操作过程中及术后 24 h 内死亡 3 只,成活 29 只,存活率约为 90.6%;术后 3 d 内死亡 2 只,存活 27 只,存活率为 84.4%;术后 4 周,死亡 2 只,存活 25 只,存活率为 78.1%。术后 4 周,假手术组死亡 0 只,存活 8 只动物。

2.2 TAC 术后不同时期大鼠血清 NT-proBNP 水平变化

与假手术组相比,模型组 TAC 术后 4 周、8 周时血清 NT-proBNP 显著增加($P < 0.05$),且 8 周时血清 NT-proBNP 达到峰值;12 周时血清 NT-proBNP 降低,与假手术组比较无显著差异($P > 0.05$)(表 1)。

2.3 TAC 术后不同时期大鼠的超声心动图变化

与假手术组比较,模型组 TAC 术后 4 周时 IVSd、IVSs、LVPWd、LVPWs 显著增厚(图 1)、LVIDs 显著减小、计算值 EF、FS 显著升高、LVESV 显著降低($P < 0.05$)。8 周时 IVSd、IVSs、LVPWs 显著增厚、计算值 EF 显著升高($P < 0.05$)。12 周时 IVSs 显著增厚、LVIDd 和 LVIDs 显著增加、计算值 EF 显著降低、LVEDV 和 LVESV 显著扩增($P < 0.05$)(表 2)。

与模型组 TAC 术后 4 周比较,8 周时各项指标差异无显著性($P > 0.05$)。与 TAC 术后 4 周、8 周比较,12 周时 LVIDd、LVIDs、LVEDV、LVESV 显著增加、LVPWs 显著变薄($P < 0.05$),EF 和 FS 显著降低($P < 0.05$)(表 2)。

2.4 TAC 术后不同时期大鼠的血流动力学变化

与假手术组比较,模型组 TAC 术后 4 周时 + dp/dtmax 显著降低、- dp/dtmax 显著升高($P < 0.05$)。8 周时 HR、LVESP、+ dp/dtmax 显著降低、- dp/dtmax 显著升高($P < 0.05$)。12 周时 HR、+ dp/dtmax 显著降低、- dp/dtmax 显著增高($P < 0.05$)。

与模型组 TAC 术后 4 周比较,8 周时 HR、+ dp/dtmax 显著降低($P < 0.05$)。与 TAC 术后 4 周和 8 周比较,12 周时 HR 显著降低($P < 0.05$)(表 3)。

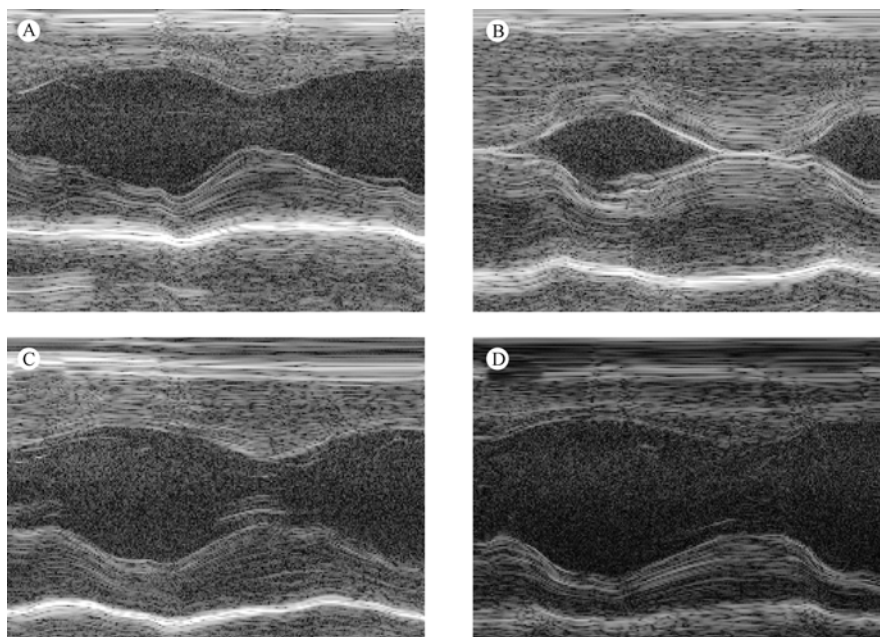
表 1 TAC 术后不同时期大鼠 NT-proBNP 水平变化($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Changes of serum NT-proBNP levels of the rats at different time points after transverse aortic constriction

组别 Groups	假手术组 Sham-operation group	TAC 4 周 TAC 4 weeks	TAC 8 周 TAC 8 weeks	TAC 12 周 TAC 12 weeks
N 端前脑钠素 NT-proBNP(pg/mL)	357.63 $\pm$ 60.60	511.39 $\pm$ 66.12 *	542.33 $\pm$ 166.39 *	438.84 $\pm$ 41.72

注: *:与假手术组相比, $P < 0.05$ 。

Note. *: Compared with the sham-operation group, $P < 0.05$.



注:A:假手术组;B:TAC 4 周;C:TAC 8 周 D:TAC 12 周

图 1 TAC 术后不同时期大鼠的超声心动图

Note. A: Sham-operation group; B: TAC 4 weeks; C: TAC 8 weeks; D: TAC 12 weeks

Fig. 1 Echocardiographic assessment of the rats at different time points after transverse aortic constriction

2.5 TAC 术后不同时期大鼠的心肌组织病理学变化

通过 HE 染色可见,假手术组心肌细胞排列整齐清晰,细胞核呈椭圆形,位于细胞中央,闰盘呈深红色线状,形如阶梯,横贯心肌细胞,心肌细胞之间有薄层结缔组织。模型组 TAC 术后 4 周时心肌细胞肥大、肌纤维增粗,细胞核增大,排列紊乱,血管外膜结缔组织增生,边缘心肌纤维间炎症细胞浸润并向心扩散。8 周时心肌细胞排列杂乱,胞质明显增多,心肌细胞之间无明显界限,心肌纤维外的成纤维细胞增多,大量炎症细胞浸润,血管基膜增厚,管腔狭窄。12 周时,大量心肌细胞凝固性坏死并伴有空泡变性,部分心肌组织消失(图 2)。

通过 Masson 染色可见,假手术组与 TAC 术后 4 周模型的心肌组织中未见胶原纤维着色,8 周时心肌边缘染色异常,12 周时胶原纤维沉积,大面积心肌呈现蓝色(图 2)。

3 讨论

本实验用主动脉弓缩窄术(TAC)致大鼠心力衰竭,在 TAC 术后 4 周出现心肌肥大,8 周出现心肌失代偿初期反应,12 周时心肌出现不可逆的心力衰竭,呈现渐行性心衰过程,符合临床还原压力超负荷导致心肌代偿性肥大到失代偿性心力衰竭病理

生理发展过程。

NT-proBNP 主要来源于心室,其释放与心室扩张和压力超负荷相关联^[7,8],现作为心脏功能不全的标志物,主要用于心力衰竭的临床诊断、疗效评价和预后判断。本实验结果发现,模型组 TAC 术后 + dp/dtmax 显著降低、- dp/dtmax 升高,并出现 TAC 术后 4 周时血清 NT-proBNP 显著升高,术后 8 周时血清 NT-proBNP 达到峰值,提示长期的血流动力学负荷导致心肌功能严重障碍。但本模型在 TAC 术后 12 周时出现血清 NT-proBNP 减少,与临床现象有一定差异^[9],这可能与心肌细胞大面积凋亡有关。进一步病理检测发现 TAC 术后 12 周心肌细胞大面积凋亡、坏死,而 NT-proBNP 主要来源于心室,推测在 TAC 术后 12 周时,可能由于心肌细胞大面积凋亡、坏死而导致 NT-proBNP 分泌减少。

超声心动图为慢性心力衰竭重要的检查手段,能为测评心力衰竭的严重程度提供依据。本实验结果显示模型组 TAC 术后 4 周时左室后壁收缩末期厚度(LVPWs)、左室后壁舒张末期厚度(LVPWd)、室间隔收缩末期厚度(IVSs)、室间隔舒张末期厚度(IVSd)显著增厚,左室收缩末期容积(LVESV)、左室舒张末期容积(LVEDV)显著缩小,射血分数(EF)显著升高。表明 TAC 术后 4 周时各室壁增厚,心室腔减小,心脏收缩舒张功能受损,心

表 2 TAC 术后不同时期大鼠的超声心动图指标变化 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 2 Changes of cardiac ultrasonic parameters of the rats at different time points after transverse aortic constriction

组别 Groups	左室舒张末期 室间隔厚度 IVSd (mm)	左室收缩末期 室间隔厚度 IVSs (mm)	左室舒张末期 内径 LVIDd (mm)	左室收缩末期 内径 LVIDs (mm)	左室后壁舒张 期厚度 LVPWd (mm)	左室后壁收缩 期厚度 LVPWs (mm)	射血分数 EF (%)	短轴率 FS (%)	左室舒张期 容积 LVEDV (mL)	左室收缩期 容积 LVESV (mL)
假手术组 Sham-operation group										
TAC 4 周 TAC 4 weeks	1.96 ± 0.22	2.98 ± 0.49	6.52 ± 0.72	3.48 ± 0.67	1.99 ± 0.29	3.39 ± 0.26	76.97 ± 5.51	46.90 ± 5.04	220.65 ± 55.75	52.63 ± 25.11
TAC 8 周 TAC 8 weeks	3.30 ± 0.67 ^a	4.89 ± 1.10 ^a	5.73 ± 0.82	1.87 ± 1.32 ^a	2.81 ± 0.74 ^a	5.09 ± 0.97 ^a	91.35 ± 9.31 ^a	69.27 ± 18.34 ^a	165.47 ± 55.15	18.12 ± 22.07 ^a
TAC 12 周 TAC 12 weeks	2.61 ± 0.18 ^a	4.32 ± 0.36 ^a	6.57 ± 0.69	2.85 ± 0.39	2.52 ± 0.29	4.46 ± 0.3 ^a	86.08 ± 1.64 ^a	56.69 ± 1.88 ^a	223.59 ± 53.71	31.59 ± 10.92
	2.49 ± 0.28 ^b	4.01 ± 0.24 ^a	8.14 ± 0.98 ^{a,b,c}	5.24 ± 0.68 ^{a,b,c}	1.99 ± 0.14 ^b	2.92 ± 0.42 ^{b,c}	63.34 ± 1.39 ^{a,b,c}	35.72 ± 0.76 ^{b,c}	362.56 ± 92.78 ^{a,b,c}	113.75 ± 38.25 ^{a,b,c}

注: a: 与假手术组比较, $P < 0.05$; b: 与 TAC 术后 4 周比较, $P < 0.05$; c: 与 TAC 术后 8 周比较, $P < 0.05$ 。

Note. a: Compared with the sham-operation group, $P < 0.05$; b: Compared with the TAC 4 weeks, $P < 0.05$; c: Compared with the TAC 8 weeks, $P < 0.05$.

表 3 TAC 术后不同时期大鼠左室心功能变化($\bar{x} \pm s$)
Tab.3 The left heart function in the rats at different time points after transverse aortic constriction

组别 Groups	心率 HR (bpm)	左室收缩 末期压 LVESP (mmHg)	左室舒张末 期压 LVEDP (mmHg)	左室最大 收缩速率 + dp/dtmax (mmHg/s)	左室最大 舒张速率 - dp/dtmax (mmHg/s)
假手术组 Sham-operation group	430 ± 19	156.48 ± 14.690	0.5 ± 1.84	12202.36 ± 1657.41	-8321.67 ± 663.6
TAC 4 周 TAC 4 weeks	396 ± 69	171.69 ± 60.78	-0.19 ± 3.26	8108.81 ± 2659.23 ^a	-6771.49 ± 1648.45 ^a
TAC 8 周 TAC 8 weeks	286 ± 27 ^{a,b}	130.21 ± 10.28 ^a	1.85 ± 4.20	5825.33 ± 650.54 ^{a,b}	-5405.21 ± 902.70 ^a
TAC 12 周 TAC 12 weeks	245 ± 5 ^{a,b,c}	132.00 ± 25.43	-2.52 ± 2.45	5220.13 ± 1618.03 ^a	-5425.97 ± 1521.11 ^a

注:a:与假手术组比较, $P < 0.05$; b:与 TAC 4 周比较, $P < 0.05$; c:与 TAC 8 周比较, $P < 0.05$ 。
Note. a: Compared with the sham-operation group, $P < 0.05$; b: Compared with the TAC 4 weeks, $P < 0.05$; c: Compared with the TAC 8 weeks, $P < 0.05$.

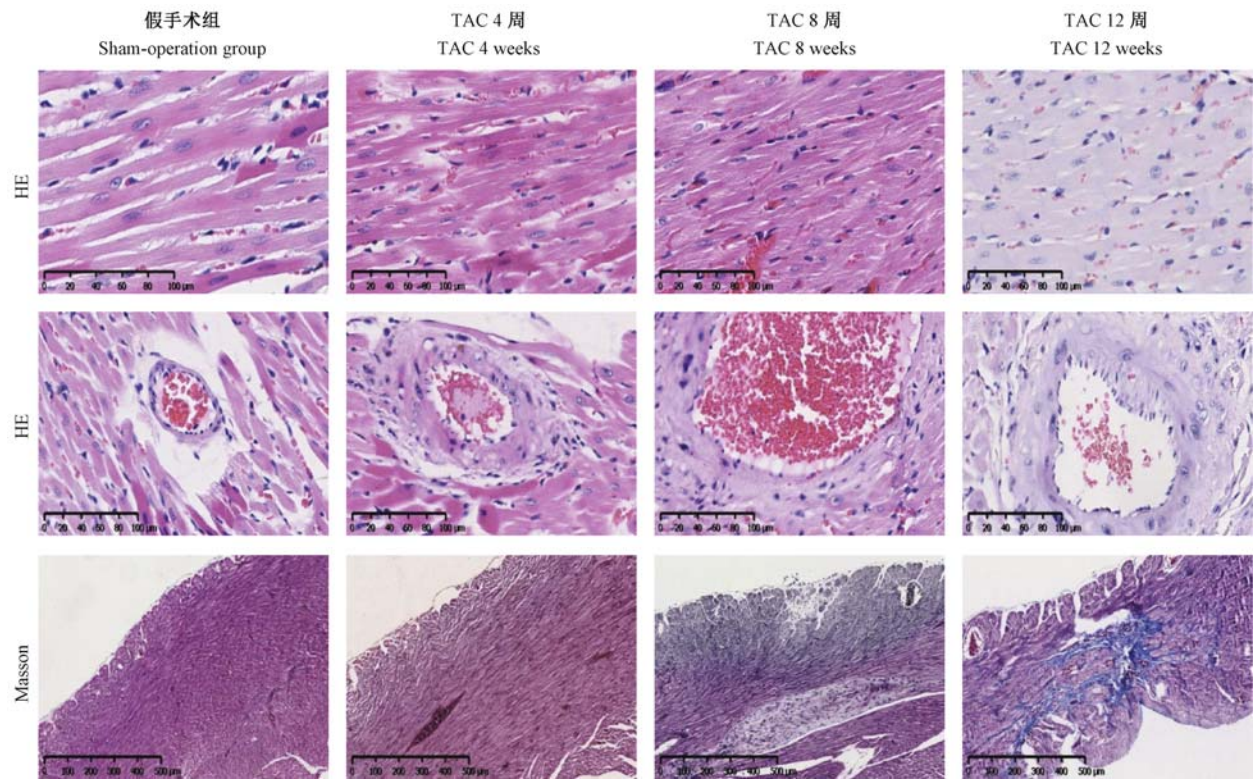


图 2 不同时期大鼠心肌组织的 HE 染色与 Masson 染色

Fig.2 Morphological changes of the rat myocardium at different time points. H&E staining and Masson's staining

肌形成代偿性肥厚。代偿性心肌肥厚在最初是有益的,因为它补偿了心肌梗死后功能的丧失^[10]。但长时间的血流动力学负荷,自适性心肌肥大的心室半径增加,室壁压力增加,心室需氧量也增加,最终导致心脏功能障碍^[11],形成不可逆的心力衰竭。在 TAC 术后 8 周时各指标变化有所缓解,提示心肌可能出现失代偿的初期反应,各心室壁无进一步增厚,但心功能进一步受损。在 TAC 术后 12 周时, LVIDs、LVIDd、IVSs、IVSd 相较于 4 周、8 周而言变

薄, LVEDV、LVESV 显著扩增, EF 显著降低,与文献报道^[12]一致。表明在 TAC 术后 12 周时慢性心力衰竭已发展至完全失代偿。
心肌组织病理学显示 TAC 术后 4 周心肌细胞横截面积增加,细胞核增大,其心肌增厚情况与超声心动图显示结果一致。8 周时,成纤维细胞增生,大量炎症细胞浸润,属于心肌肥厚的病变表现。12 周时,心肌细胞凝固性坏死,心肌间质胶原纤维沉
(下转第 85 页)

趣,增强了实验动物学教学的应用性。

参考文献:

- [1] 田枫,康爱君,郑振辉. 不同层次需求的实验动物学教学特点[J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(9): 78-82.
- [2] 王大鹏,周丽君. 实验动物学与转化医学[J]. 转化医学杂志, 2013, 12(6): 382-394.
- [3] 师长宏,张海,王四旺,等. 四阶段四层次医学实验动物学教学模式的建立[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(26):

5160-5162.

- [4] 师长宏,张海,王四旺,等. 三维医学实验动物学教学体系的建立[J]. 基础医学教育, 2012, 14(4): 289-290.
- [5] 王芳. 医学实验动物学实验教学与科研的有机结合[J]. 基础医学教育, 2013, 5(11): 1016-1017.
- [6] 江鹰,张彩勤,师长宏. 科研模型促实验动物学教学的探索[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(2): 528-529.

[修回日期]2015-11-16

(上接第 40 页)

积,心肌严重纤维化,导致心肌顺应性下降,形成不可逆的心力衰竭。

参考文献:

- [1] Kim TT, Dyck JR. Is AMPK the savior of the failing heart? [J]. Trends Endocrinol Metab, 2015, 26(1): 40-48.
- [2] 刘宝辉,李明凯,罗晓星,等. 心力衰竭实验动物模型构建方法研究[J]. 中国心血管杂志, 2013, 18(3): 233-236.
- [3] 芦玲巧,曾翔俊,郝刚. 大鼠心力衰竭模型的构建与鉴定[J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(8): 22-25.
- [4] 焦宏,王晓玲,陈彦静,等. 参麦注射液对肥厚心肌大鼠左心室乳头肌电活动的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2956-2959.
- [5] deAlmeida AC, van Oort RJ, Wehrens XH. Transverse aortic constriction in mice [J]. J Vis Exp, 2010, 38: 1729.
- [6] 廉洪建,冯玄超,啜文静,等. 创伤较小的小鼠主动脉弓缩窄术的建立[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(2): 42-45.
- [7] Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker [J]. J Cardiac Fail, 2005, 11(5): 81-83.

- [8] Grewal J, McKelvie R, Lonn E, et al. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction [J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(3): 252-259.
- [9] McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies [J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6(3): 269-273.
- [10] Gajarsa JJ, Kloner RA. Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities [J]. Heart Failure Rev, 2011, 16(1): 13-21.
- [11] Wollert KC, Drexler H. Regulation of cardiac remodeling by nitric oxide: focus on cardiac myocyte hypertrophy and apoptosis [J]. Heart Fail Rev, 2002, 7(4): 317-325.
- [12] Liu L, Wang C, Sun D, et al. Calhex231 ameliorates cardiac hypertrophy by inhibiting cellular autophagy in vivo and in vitro [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(4): 1597-1612.

[修回日期]2016-01-12

(上接第 78 页)

参考文献:

- [1] 邹仲之,等. 组织学与胚胎学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:54-55.
- [2] Turner JD, Filer A. The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis pathogenesis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2015, 27(2): 175-182.
- [3] 张晓明,陈飞虎,黄学应,等. 佐剂性关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞的体外培养与鉴定[J]. 解剖学杂志, 2007, 30(6): 770-773.
- [4] 谈益芬,唐艳丽,王胜香,等. 中药组方 NDRF 对佐剂性关节炎家兔滑膜 MMP-3、VEGF 分子及其 mRNA 的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(1): 57-59.
- [5] 秦苏萍,孙德旭,李慧,等. CIA 大鼠滑膜成纤维细胞的原代培养及鉴定[J]. 免疫学杂志, 2014, 30(12): 1096-1099.
- [6] 蔡文虹,孙保东,张宝凤,等. 两种方法分离培养类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞的比较[J]. 中国当代医药, 2012, 19

(21):13-19.

- [7] Zong M, Lu T, Fan S, et al. Glucose-6-phosphate isomerase promotes the proliferation and inhibits the apoptosis in fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 100.
- [8] Rosengren S, Boyle DL, Firestein GS. Acquisition, culture and phenotyping of synovial fibroblasts [J]. Methods Mol Med, 2007; 135: 365-375.
- [9] 袁琴,阚卫兵,宋朋飞,等. 大鼠膝关节炎滑膜细胞原代培养[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(2): 253-290.
- [10] 蒋明,朱立平,林孝义. 风湿病学[M]. 北京:科学出版社, 1995:774-775.
- [11] 司徒镇强,吴军正,等. 细胞培养[M]. 西安:世界图书出版西安公司, 2009:65-67.
- [12] 丁娟,王志军,董晓薇,等. RA 滑膜成纤维细胞的原代培养及鉴定[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(36): 7008-7011.

[修回日期]2016-01-13