

改良左旋支结扎法微创小型猪急性心肌梗死模型建立与评估

兰琴^{1#}, 王竹林^{1#}, 曹浩², 韩析言¹, 董云³, 朱鸿明¹, 范慧敏^{1,2*}

(1. 同济大学附属东方医院转化医学中心, 上海 200120; 2. 同济大学附属东方医院心衰专科, 上海 200120; 3. 同济大学附属东方医院心脏超声科, 上海 200120)

【摘要】 目的 应用改良的左冠状动脉回旋支结扎方法联合微创手术, 制备小型猪急性心肌梗死模型, 评估其有效性和稳定性, 并探讨其在科研应用中的意义。**方法** 选择 3 月龄巴马香猪 25 头, 麻醉下行气管插管呼吸机辅助通气, 微创开胸结扎左旋支中段, 建立急性心肌梗死模型。并于术前、术后 1 h、4 周行心脏超声评估模型动物的心脏功能, 术后 4 周处死动物, 取心脏行 TTC 染色评估梗死面积及病理变化, 统计死亡率和死亡原因。**结果** 结扎术后 1 h 和 4 周后心脏功能较术前均明显降低, EF 值由 $(64.2 \pm 4.6)\%$ 分别降至 $(48.2 \pm 5.3)\%$ 和 $(49.7 \pm 6.1)\%$ ($P < 0.01$), 左心室侧壁室壁厚度变薄, 胶原增生。梗死后 1 h 室颤率 17.3%, 梗死面积为 $(19.2 \pm 3)\%$ 。**结论** 应用改良的左冠状动脉回旋支结扎方法联合微创手术能够建立稳定的猪心肌梗死模型, 具有手术创伤小、模型稳定和死亡率低等特点, 为相关研究提供了经济、理想的动物模型。

【关键词】 急性心肌梗死; 小型猪; 回旋支冠状动脉

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2017) 04-0414-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2017.04.012

An improved method for preparation and evaluation of a porcine model of acute myocardial infarction by minimally invasive surgery and left circumflex artery ligation

LAN Qin^{1#}, WANG Zhu-lin^{1#}, CAO Hao², HAN Xi-yan¹, DONG Yun³, ZHU Hong-ming¹, FAN Hui-min^{1,2*}

(1. Research Center for Translational Medicine, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China; 2. Department of Heart Failure, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120; 3. Department of Cardiac Ultrasound, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120)

【Abstract】 Objective To develop a better method for preparation of porcine model of acute myocardial infarction by permanent occlusion of the left circumflex coronary artery and minimally invasive surgery, evaluate its validity and stability, and explore its application in experimental studies of ischemic heart diseases. **Methods** 25 healthy female 3-month-old Bama minipigs, body weight 25 ± 3 kg, were used in this study. The porcine model of myocardial infarction was established by minimally invasive surgery and the left circumflex artery ligation at the site of OM1 posterior position under general anesthesia. Heart function was assessed by echocardiography at 15 min before surgery, 1 hour and 4 weeks after surgery. Pathological examination was performed at 4 weeks after the left circumflex artery occlusion. The mortality and cause of death were statistically analyzed. **Results** The 1-hour and 4-week postoperative cardiac function was considerably de-

【基金项目】 国家自然科学基金(编号:81470393);上海市领军人才(编号:2012053);上海市浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划(编号:PWRq2014-01)。

【作者简介】 兰琴(1984-),女,博士研究生,研究方向:心血管免疫学。Email:lanqin@tongji.edu.cn;

王竹林(1988-),男,硕士,研究方向:移植免疫、干细胞治疗。Email:easthospitalzhulin@163.com

#共同第一作者

【通讯作者】 范慧敏(1964-),男,教授,主任医师,博士,研究方向:移植免疫、干细胞治疗、中药治疗心衰的临床研究。E-mail: frankfan@tongji.edu.cn

creased, showing a decreased ejection fraction from $64.2 \pm 4.6\%$ to $48.2 \pm 5.3\%$ (1 hour after MI) and $49.7 \pm 6.1\%$ (4 weeks after MI) ($P < 0.01$). Pathological examination revealed that the ventricular wall was thinner and the amount of collagens was increased in the infarcted area. The ventricular fibrillation rate at 1-hour after myocardial infarction was 17.3% and the infarction area was 19.2% . **Conclusions** A pig model of acute myocardial infarction can be prepared by our modified left circumflex coronary artery ligation at the obtuse marginal artery (OM1) and minimally invasive surgery. This model exhibits advantages such as minimal surgical trauma, high stability of the model, and low mortality, therefore, provides an ideal and economic animal model for experimental studies on acute ischemic heart diseases.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Minipig; Left circumflex coronary artery

Corresponding author: FAN Hui-min. E-mail: frankfan@tongji.edu.cn

《中国心血管病报告 2016》指出,缺血性心脏病 (ischemic heart diseases, IHD) 是心血管病患者死亡的主要原因之一,严重危害我国人民的健康。随着对 IHD 的研究不断深入,建立更接近人类疾病状态的动物模型成为推进 IHD 研究的关键之一。猪具有与人类相似的心脏解剖学和病理生理学特征,因而被广泛应用于心脏疾病的临床前研究。目前小型猪心肌梗死模型的制备方法主要包括介入法和手术结扎法。两种方法的原理皆为通过不同途径对目标冠脉进行梗阻处理,造成下游供血心肌缺血的疾病状态。介入法即采用介入的方法实现对目的冠脉的封堵,具有创伤小、死亡率低的特点,降低了开胸手术创伤导致的实验误差;但由于其所需的设备昂贵、且具有放射性风险,因而限制了其在科研应用中的推广,目前国内多数研究机构更多采用手术开胸结扎法构建 IHD 疾病模型。传统的开胸结扎法主要选择阻断冠状动脉左前降支 (LAD),但存在近端结扎 LAD 则室颤死亡发生率高、远端结扎 LAD 则梗死面积不足或心功能变化不足的两难矛盾,研究者进行了各节段的 LAD 结扎研究均未找到可接受的矛盾平衡。为了解决这一问题,有研究者提出选择结扎左旋支 (LXC) 构建猪心肌梗死模型的想法,以期在降低室颤发生率的前提下取得足够的心梗面积及心脏功能的变化,以适应 IHD 临床前研究的需求。本项实验探索更加微创和更加有效的模型制备方法,同时从模型成功率、死亡率、心脏功能、梗死面积等方面对模型的稳定性进行评估,并进一步对结扎位置选择,以及这一模型在科研中的应用进行探讨。

1 材料与方法

1.1 实验动物

普通级巴马香猪 (3 月龄) 25 头,雌性,体重 (25 ± 3) kg,由泰州泰和生物科技有限公司提供【SCXK

(苏) 2011-0002】。在新的环境饲养适应 1 周后,排除活动迟钝、进食不良、形体消瘦的个体,总计录入 23 头,于全麻下进行开胸 LCX 结扎造模手术。动物饲养和手术均于上海市东方医院心衰研究所动物实验中心【SYXK(沪) 2014-0026】进行,所有动物单独饲养,给予适宜的环境温度和湿度,适当的护理。所有实验操作和技术流程已通过上海市东方医院实验动物伦理委员会审核通过[(2015)体临审第(001)号],遵守国际动物福利原则。

1.2 实验材料

实验药品:盐酸氯胺酮注射液 (福建古田药业有限公司,中国),丙泊酚注射液 (Corden Pharma S. P. A,意大利),咪达唑仑注射液 (江苏恩华药业股份有限公司,中国),氯化琥珀胆碱注射液 (上海旭东海普药业有限公司,中国) 盐酸利多卡因注射液 (上海禾丰制药有限公司,中国) 及必要的急救药品和液体。

实验仪器:呼吸机 (Matrx3000,美国),心电监护仪 (Philips, Ref863068,荷兰),心脏彩超机【Toshiba SSH-CV880 (Artida),日本】,双道微量注射泵 (浙江史密斯医学仪器有限公司, WZS-50F6,中国),负压吸引器 (鱼跃医疗, 7A-230,中国),高频双极电刀 (Covidien, Force EZ,美国)。

1.3 动物麻醉

耳后肌肉注射氯胺酮注射液 $6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{bw})$,联合咪达唑仑注射液 ($0.1 \text{ mg}/\text{kg}$) 诱导麻醉,待动物麻醉伏倒后,将其固定于手术台上。耳缘静脉安放留置针,建立静脉通路。静脉推注丙泊酚 ($5 \text{ mg}/\text{kg}$),咬肌松弛后经口气管插管。连接呼吸机,设定潮气量 $18 \text{ mL}/\text{kg}$,呼吸频率 $12 \text{ 次}/\text{分}$,氧流量 $0.5 \text{ L}/\text{min}$,吸呼比为 $1:2$ 。连接心电监护和血氧饱和检测设备。术中持续微量泵缓慢静脉推注丙泊酚 $8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 、咪达唑仑 $0.1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,盐酸琥珀胆碱 $1.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 联合维持麻醉,并根据手术需要

和实时监控数据调节麻醉深度。

1.4 心肌梗死模型制备手术

手术入路选择微创肋间开胸方式。实验猪采用右侧卧位固定于手术台,前后肢拉开确保躯干充分伸展。术部备皮,第四肋间切口。连接高频电刀电极,消毒铺巾,在无菌条件下,于第 4、5 肋间暴露胸腔,切口长度约 3~5 cm,距离胸骨 3 cm。肋骨撑开器扩大术野剪开心包做十字切口,悬吊心包,暴露左心耳与左心室。10#丝线悬吊左心耳,暴露左侧房室间沟,观察 LCX 走行,寻找第一钝缘支(OM1)。结扎前静脉给予肝素钠(200 U/kg)和利多卡因注射液(1 mg/kg),在 OM1 后小心游离 LCX,使用 4-0 Prolene 线对 LCX(如图 1)进行预结扎 5~10 min 后,松结再通血管,如此反复一次,如再结扎后 15~20 min 心室颤动未发生且体征平稳,则打结阻断血管,连续缝合心包,常规关胸。胸腔完全关闭前鼓肺排气,减少胸腔内残留气体,不留置胸腔引流管。常规缝合肌肉和皮肤。皮肤切口外涂抹聚维酮碘膏,固定手术敷料贴保护切口。术后常规预防使用肌内注射用头孢唑啉钠 3 d(1 g/kg·qd),每日换药,直至切口愈合。

1.5 术中监护和急救

实验猪全身麻醉后连接多参数监护仪。监测心率、呼吸频率、血压、脉搏、体温、血氧饱和度、心电图等参数。出现心率低于 60 次/分,血氧饱和度低于 90% 等危象时及时静脉注射阿托品、肝素及多巴酚丁胺,检查及调整呼吸机、增大氧流量等稳定机体状态。当实验动物结扎后出现室颤时立即松开结扎线,静脉注射肾上腺素、多巴酚丁胺、肝素,按摩心脏(有条件可采用电除颤复律),增大氧流量,直至生命体征稳定或死亡。

1.6 剖检取材

动物经氯胺酮和丙泊酚全身麻醉后,静脉推注 10% 氯化钾注射液 20 mL,待实验动物死亡后,抽取外周血,开胸摘取心脏,水平面切片 TTC 染色观察,取梗死区、边缘区、正常区心肌组织,4% 多聚甲醛 4℃ 固定 3 h,石蜡包埋。

1.7 心脏超声检查

手术前 15 min、术后 1 h、4 周三个时间点,采用常规超声技术观察室壁回声,左室前间隔、下侧壁基底段及中间段收缩期厚度、舒张期厚度、运动幅度及左室射血分数(ejection fraction, EF)等。

1.8 病理学检查

大体心脏切片进行氯化三苯基四氮唑(TTC)染色,拍照观察,统计心肌梗死面积。取梗死区、边缘区、正常区心肌组织,4% 多聚甲醛 4℃ 固定 8 h,90% 蔗糖溶液脱水,石蜡包埋。分别进行 HE 染色和 Masson 染色,观察拍照。

1.9 结果处理和统计分析

应用 Image J 软件进行图像的分析,SPSS 20.0 软件进行统计分析。采用 χ^2 检验分析计数资料,两样本 T 检验分析计量资料,设 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

25 例小型猪,排除活动迟钝、进食不良、形体消瘦的个体,总计录入 23 例,行开胸 LCX 结扎手术,结扎后 4 例发生心室颤动死亡(发生率 17.4%),1 例死于术后感染性心包炎,18 例有效数据用于分析。

2.1 结扎位置选择和术后心电图变化

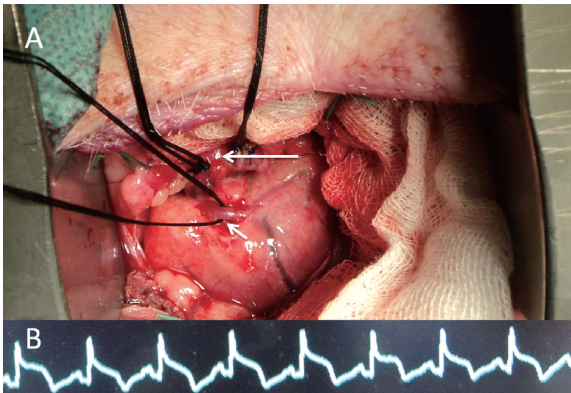
实验中选择左冠状动脉 OM1 下游的回旋支主干进行结扎(图 1A),术中心电监护提示结扎后 20 min 出现明显 ST 段抬高的心电图表现(图 1B)。

2.2 心脏功能变化

术前、术后 1 h、术后 4 周行超声心动图检查。建模前,左室壁各节段厚度较均匀,未见局限性异常变薄或增厚,收缩期、舒张期波幅较一致,各节段回声均匀,左室射血分数(LVEF)均大于 60% (64.2 ± 3.6)%;建模后 1 h,所有病例梗死节段活动均出现减弱或异常,即刻 LVEF 降低至 (48.2 ± 5.3)%;梗死 4 周,左室侧壁、后壁的梗死节段回声局限性增强,呈斑点状回声,后壁厚度明显变薄,运动低下、无力、甚至呈反常的矛盾运动,LVEF 依然较低水平,但较梗死急性期有所升高 (49.7 ± 6.1)%,但差异无显著性(见表 1,图 2)。

2.3 心肌梗死模型心脏大体观察

结扎 LCX 的心脏于左室侧壁、后壁甚至下壁可见苍白色梗死灶,纤维组织增生瘢痕形成,局部凹陷,边缘不齐;心梗区从二尖瓣以下水平开始到前乳头肌根部水平成倒三角形分布;垂直于心尖与心底连线作连续横切断面,梗死面积占左心室面积平均达 (19.2 ± 3)%。镜下:梗死区大量纤维组织增生,瘢痕形成,边缘区尚存在心肌存活(见图 3)。



注:长箭头指示左心耳下缘;短箭头指示左旋支结扎处。
图 1 LCX 结扎位置(A)及术后心电图提示 ST 段抬高明显(B)

Note. The long arrow points to the lower margin of left atrial appendage. The short arrow points to the ligation site of LCX.

Fig. 1 A. The occlusion site of the left circumflex coronary artery (LCX); B. Postoperative ECG

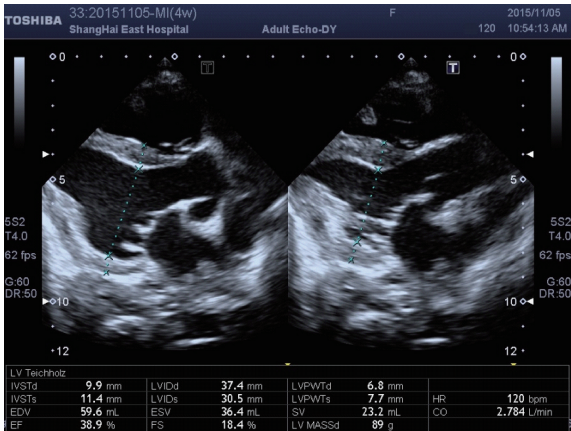


图 2 心梗 4 周后的心脏超声图像

Fig. 2 Echocardiography at the 4th week after myocardial infarction

2.4 心肌病理观察

心梗后 4 周后,病理染色观察发现,正常区心肌组织结构清楚,细胞形态、大小未见异常;梗死区存活心肌较少,失去完整的心肌结构,大量的胶原增生,炎症浸润减轻;边缘区尚存在少量心肌,增生胶原和存活心肌交叉存在,炎症浸润不明显(见图 4)。

表 1 超声心动图检测左室功能($n = 18, \bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Functional assessment of the left ventricle by echocardiography

左室功能 Left ventricular function	术前 15 min 15 min before surgery	术后 1 h 1 h after surgery	术后 4 周 4 weeks after surgery
LVPWd 舒张末期左室后壁厚度	6. 31 ± 0. 78	6. 25 ± 0. 64	5. 35 ± 1. 15 *
LVPWs 收缩末期左室后壁厚度	9. 54 ± 1. 22	8. 90 ± 1. 15	6. 97 ± 2. 04 *
LVDd 左室舒张末期内径	32. 62 ± 3. 11	33. 50 ± 3. 43	38. 15 ± 3. 84 *
LVDs 左室收缩末期内径	21. 53 ± 3. 46	25. 60 ± 3. 41	28. 71 ± 3. 72 *
LVEF 左室射血分数	64. 20 ± 3. 60	48. 20 ± 5. 30 **	49. 70 ± 6. 10 **

注: * $P < 0. 05$, ** $P < 0. 01$ 与术前指标相比。
Note. Compared with the preoperative data, * $P < 0. 05$, ** $P < 0. 01$.

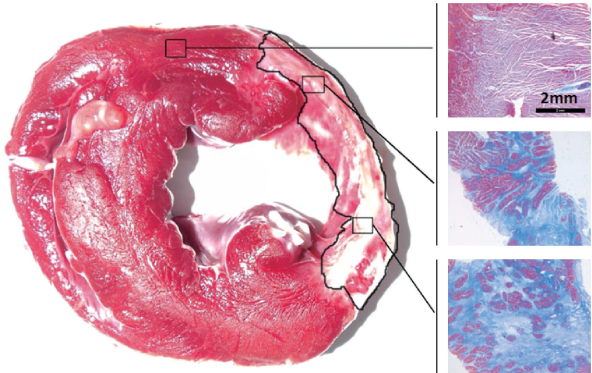


图 3 术后 4 周的心脏大体病理切片(TTC 染色)
Fig. 3 Gross and histological changes on the transverse section of heart at 4 weeks after myocardial infarction (TTC staining)

3 讨论

缺血性心脏病的发病率逐年上升,成为威胁人类健康的重要因素之一。小型猪心肌梗死模型是缺血性心脏病治疗手段临床前研究的重要实验对象^[1-4]。

3.1 小型猪心肌梗死模型制备方法概述

目前小型猪心肌梗死模型的制备方法主要包括介入法和手术结扎法。介入法具有创伤小、死亡率低的特点,降低了开胸手术创伤导致的实验误差,因此成为目前研究大动物心肌梗死的前沿动物模型;但由于其所需的设备昂贵、且具有放射性风险,限制

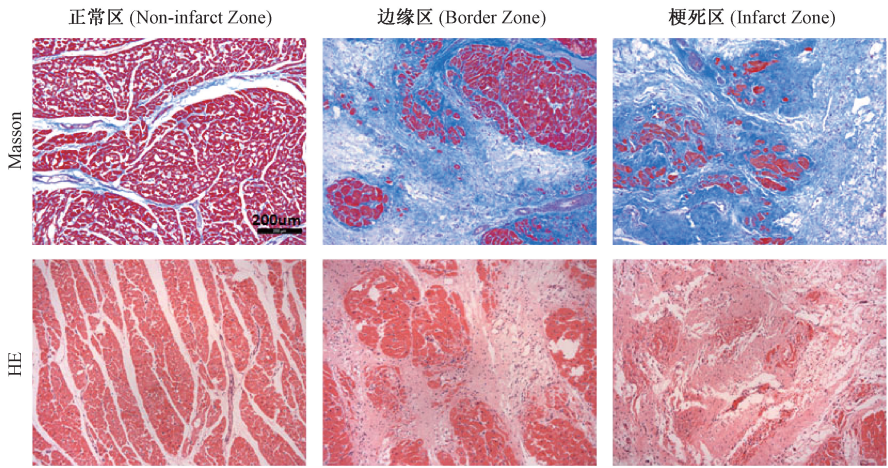


图 4 心肌梗死后 4 周的病理学检查

Fig. 4 Histological changes of myocardial tissue at 4 weeks after MI

了介入法在科研应用中的推广^[5]。因而目前国内多数研究者更多采用传统的手术开胸结扎法构建 IHD 疾病模型。目前制备小型猪心肌梗死模型的阻断位置多选择左冠状动脉前降支 (LAD) 的不同节段进行^[2, 6, 7]。但 LAD 结扎心梗模型存在近端结扎 LAD 则室颤死亡发生率高、远端结扎 LAD 则梗死面积不足或心功能变化不显著的两难矛盾^[8, 9]，为了解决这一问题，国外有研究者提出了包括单纯结扎 LAD 的第一对角支 (D1)^[10]或者阻断左冠状动脉回旋支 (LCX) 等解决方案^[11]，但 D1 结扎梗死面积仍较小，LCX 高位结扎也面临较高的室颤发生率问题，因此在本次研究中，我们通过反复实践和观察，采用结扎左缘支 (OM1) 下游的 LCX 主干，获得了较稳定的疾病模型。下面从模型制备手术流程、模型成功率和死亡率、梗死面积和心功能变化等方面评估该模型。

3.2 改良法结扎左旋支开胸手术创伤明显减少

传统开胸结扎 LAD 手术多采用正中开胸，这种手术入路能够最好的暴露位于心前区走行的 LAD 主干，方便结扎。但是对动物造成手术创伤较大，增加了手术感染风险，易引起动物手术后炎症反应，增大了免疫相关研究的系统误差。本实验中采用的结扎 OM1 后的左旋支主干，采用第 4、5 肋间开胸暴露心脏，切口长度约 3 ~ 5 cm，在悬吊心包的帮助下，可以直接看到目标冠脉的手术视野。手术结束动物苏醒后即可恢复活动能力，常规伤口 5 d 即可完全愈合，保证了手术对动物最小的创伤。

3.3 结扎左旋支保证较高的成功率和较低的室颤发生率

在小型猪心肌梗死模型的制备中，心梗后心室

颤动导致的较高动物死亡率一直是研究者不可回避的问题。一项研究对比了 LAD 不同节段结扎模型的心梗面积和心梗后心室颤动的发生率^[12]，发现 LAD 高位结扎心梗后室颤发生率高达 100%；LAD 中段结扎尽管室颤发生率下降至 25%，但是心梗面积只有 14.9%；LAD 低位结扎室颤很少发生，但心梗面积只有 10%，且 LVEF 改变并不显著。可见 LAD 结扎模型足够的心梗面积是以较高的死亡率为代价的。结果显示，在此次实验中，心梗后心室颤动发生率为 17.3% (4/23)，低于本实验室 LAD 中下 1/3 点结扎的室颤发生率 42% (具体数据未展示)，也低于目前国际 LAD 中段结扎模型的室颤发生率^[11-13]。LCX 结扎后 1 h 内，心电图显示 ST 段抬高 (图 1B)。由此可见，这一模型的心梗后心室颤动的发生率是在可接受范围内的。此外，在手术中，为进一步降低动物心梗后室颤的发生率，在彻底结扎前的预缺血也是必不可少的，一方面可以尽早发现心梗后室颤的发生采取急救措施，另一方面一定程度上使心脏预适应缺氧条件并降低心梗后室颤的发生。

3.4 结扎 LCX 能够获得合适的梗死面积和显著的心功能变化

尽管 LCX 中位结扎模型，心肌梗死后室颤的发生率较低，但目前关于这一模型国内尚且缺乏足够的的数据^[14]。在本研究中，我们从心脏功能、心脏病理变化两方面对这一模型进行评估。国内外目前采用的 LAD 结扎模型中，心梗后心脏功能会显著降低，心梗前后 EF 值平均降低 15%^[6]，大体病理观察发现梗死位置主要集中在前降支的供血分布范围：左室前壁，室间隔前 1/3 以及心尖部，梗死面积约

10% ~ 15%^[15, 16]。本研究中的 LCX 结扎模型, 心梗后 1 h, 心脏功能即应激性降低, LVEF 相比术前基础状态下降 16%, 心梗后 4 周后左心室侧壁变薄和心腔扩大, LVEF 维持在低水平。其他心功能表现也证明 LCX 结扎的心肌梗死模型能够引起心脏功能的明显下降。大体解剖观察发现心脏侧壁和侧后壁发生透壁性心肌梗死(如图 4)。心梗区从二尖瓣以下水平开始到前乳头肌根部水平成倒三角形分布, 梗死面积占左心室面积平均达(19.2 ± 3)%。梗死区域的病理变化和面积相对稳定。由此可见, LCX 中位结扎模型能够引起足够的心脏功能变化和梗死面积, 以及与前降支心梗相同的病理变化^[15]。但梗死部位的不同是否会导致心梗研究结果的不同, 尤其是心脏传导方面的研究结果, 还需要进一步的研究探讨。

综上所述, 应用微创技术开胸、改良的 LCX 中位结扎建立的心梗模型, 在心脏功能、病理变化和心电图方面都与 LAD 有相似表现, 在维持可接受的心梗后心室颤动发生率的前提下, 心梗面积也可以满足研究需要。同时此种开胸手术手术伤口小, 模型稳定性可靠, 重复性好。是目前较为经济、简便可用的临床前研究模型, 对于相关的科学研究具有较好的价值。

参 考 文 献

- [1] 顾卫娟, 李小荣, 张凤祥, 等. iPS 细胞移植对猪心肌梗死后梗死区心肌超微结构的影响[J]. 中华全科医学, 2013, 11(12): 1829 - 1830.
- [2] 王明伟, 张殿福, 唐建金, 等. 丹参多酚酸盐对猪急性心肌梗死后心肌细胞凋亡和心功能的影响[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(2): 140 - 144.
- [3] 朱洪生, 黄日太, 连锋, 等. 骨髓间质干细胞移植对香猪急性心肌梗死后心肌结构和心功能的影响[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2004, 11(2): 112 - 115.
- [4] 陈金良, 傅向华, 姜云发, 等. 小型猪心肌梗死介入治疗后无复流动物模型的制备[J]. 中国实验动物学报, 2008, 16(2): 138 - 141.
- [5] 谢忠忱, 尹明, 苟鹏, 等. 开胸与微创方法制备小型猪急性心肌梗死模型的对比研究[J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(9): 46 - 49.
- [6] 李厚怀, 沈振亚, 惠杰, 等. 应用明胶海绵栓塞法建立猪的心肌梗死模型[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(09): 599 - 601.
- [7] 许长德, 许兰文, 姚瑞明, 等. 小型猪心肌梗死模型的制作和判定[J]. 上海实验动物科学, 2004, 24(01): 30 - 33.
- [8] 宋桂仙, 李小荣, 张凤祥, 等. 猪心肌梗死后室性心律失常模型建立方法的比较[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2012, 26(03): 246 - 249.
- [9] 黄浙勇, 葛均波, 张少衡, 等. 猪冠状动脉前降支结扎位点和左室功能的线性回归[J]. 中国实验动物学报, 2007, 15(3): 187 - 190.
- [10] Huang Z, Ge J, Sun A, et al. Ligating LAD with its whole length rather than diagonal branches as coordinates is more advisable in establishing stable myocardial infarction model of swine[J]. Exp Animals, 2010, 59(4): 431 - 439.
- [11] Ohtsuka S, Ishikawa K, Suzuki S, et al. A porcine model of ischemic heart failure produced by chronic placement of a tube in a coronary artery[J]. Eur J Heart Failure. 2003, 5(5): 591 - 598.
- [12] Munz MR, Faria MA, Monteiro JR, et al. Surgical porcine myocardial infarction model through permanent coronary occlusion[J]. Comp Med, 2011, 61(5): 445 - 452.
- [13] Tschabrunn CM, Roujol S, Nezafat R, et al. A swine model of infarct-related reentrant ventricular tachycardia: Electroanatomic, magnetic resonance, and histopathological characterization[J]. Heart Rhythm, 2016, 13(1): 262 - 273.
- [14] 孙林, 熊国昌, 杨锋, 等. 开胸结扎猪冠状动脉建立急性心肌梗死动物模型的研究[J]. 昆明医学院学报, 2006, 27(3): 1 - 3.
- [15] Crisostomo V, Maestre J, Maynar M, et al. Development of a closed chest model of chronic myocardial infarction in swine: magnetic resonance imaging and pathological evaluation[J]. IS-RN Cardiology, 2013, 2013: 781762.
- [16] Dib N, Diethrich EB, Campbell A, et al. A percutaneous swine model of myocardial infarction[J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2006, 53(3): 256 - 263.

[收稿日期] 2017 - 03 - 02