

任建勋,史雅红,杨斌,等. 大鼠急性心肌梗死损伤后心脏结构和功能改变的超声心动图评价 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(7): 17-23.

Ren JX, Shi YH, Yang B, et al. Ultrasound cardiogram assessment of cardiac structure and function in rats with acute ischemic myocardial injury [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(7): 17-23.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.07.003

大鼠急性心肌缺血损伤后心脏结构和功能改变的 超声心动图评价

任建勋,史雅红,杨斌,郭浩,李磊,孟红旭,刘建勋*

(中国中医科学院西苑医院基础医学研究所,北京 100091)

【摘要】 目的 对大鼠急性心肌缺血损伤后心脏结构和功能改变进行超声心动图评价。**方法** 30 只雄性大鼠随机分为假手术组,模型组,地尔硫卓组,每组 10 只。采用冠状动脉左前降支结扎的方法建立大鼠急性心肌缺血损伤模型。模型建立后连续给药 15 d 后,采用心脏超声检测左心室结构的改变,包括左心室射血分数(EF),左心室短轴缩短率(FS),每搏输出量(SV),心输出量(CO),左心室舒张末期和收缩末期内径(LVIDd 和 LVIDs),舒张末期和收缩末期左心室后壁厚度(LVPWd 和 LVPWs),舒张末期和收缩末期左室前壁厚度(LVAWd 和 LVAWs)等指标;采用伊文思蓝和 TTC 染色法测定左心室扩张程度;采用 ELISA 方法检测血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平;并在光镜下观察各组心肌组织 HE 染色的病理改变。**结果** 心脏超声显示,与假手术组比较,模型组大鼠 LVIDd 和 LVIDs 明显增加,而 LVAWd、LVAWs、LVPWd 和 LVPWs 明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);同时血清 NT-proBNP 水平升高,左心室腔明显扩张。与模型组比较,地尔硫卓能够明显降低大鼠心肌缺血后 LVIDd 和 LVIDs,增加 LVAWd、LVAWs、LVPWd 和 LVPWs;同时血清 NT-proBNP 水平下降,抑制左心室腔扩大($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论** 心脏超声多种指标结合能够很好地评价大鼠急性心肌缺血损伤后心脏结构和功能改变,将成为小动物心血管疾病研究的主要手段。

【关键词】 超声心动图;心肌缺血;结构;功能;大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 07-0017-07

Ultrasound cardiogram assessment of cardiac structure and function in rats with acute ischemic myocardial injury

REN Jianxun, SHI Yahong, YANG Bin, GUO Hao, LI Lei, MENG Hongxu, LIU Jianxun*

(Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

【Abstract】 Objective To evaluate cardiac structure and function in rats with acute ischemic myocardial injury by ultrasound cardiogram. **Methods** SD rats were randomly divided into three groups: sham group, model group with ischemic myocardial injury, and a diltiazem treatment group (10 mg/kg). Myocardial ischemic injury was induced by ligating the left anterior descending coronary artery. Left ventricular structure and function were measured by ultrasound cardiogram after 15 d. The parameters included EF, FS, SV, CO, LVIDd, LVIDs, LVPWd, LVPWs, LVAWd and

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81573650);国家自然科学基金青年基金项目(81503292)。

[作者简介] 任建勋(1972—),博士,从事心脑血管疾病的中药药理学研究。E-mail: rjx131@sina.com

[通信作者] 刘建勋(1955—),博士,研究员,从事心脑血管药理学研究。E-mail: liujx0324@sina.com.cn

LVAWs were assessed. The serum concentration of NT-proBNP was assessed using ELISA. Left ventricular dilation was analyzed through Evans and TTC staining. HE staining was used for the pathological examination of myocardial structure.

Results Compared with the sham group, the degree of left ventricular dilation, the serum levels of NT-proBNP, and LVIDd and LVIDs were significantly decreased in the model group, but LVPWd, LVPWs, LVAWd and LVAWs were increased. Diltiazem treatment decreased LVIDd and LVIDs, and increased LVAWd, LVAWs, LVPWd, and LVPWs, compared with the model group, as assessed using an ultrasound cardiogram analysis. The diltiazem group also showed a significant decrease in serum NT-proBNP levels, and left ventricular dilation compared with the model group. **Conclusions** An ultrasound cardiogram analysis is suitable as the primary method for evaluating cardiac structure and function in small laboratory animals with angiocardiopathies.

【Keywords】 ultrasound cardiogram; myocardial ischemia; structure; function; rat

急性心肌缺血是冠心病和心力衰竭的主要病理环节。心肌缺血后由于心脏神经内分泌功能的改变,可以出现心肌缺血后心室重构、心肌肥厚以及心功能下降,甚至心力衰竭等病理改变。目前在非临床研究中,对心肌缺血后动物心脏结构和功能的评价手段和方法多采用有创的方式进行,缺乏快捷、直观、无创的方式而无法贴近临床,且耗费实验动物数量较多。本研究通过运用心脏超声不同指标分析大鼠急性心肌缺血后心脏结构和功能的变化特点,进一步证实超声影像学检查在小动物心脏和结构功能评价中的准确性和可靠性。

1 材料和方法

1.1 实验动物

6 周龄 SD 大鼠,36 只,雄性,SPF 级,体重 180 ~ 200 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[SCXK(京)2016-0006]。无菌手术在中国中医科学院西苑医院实验动物中心屏障动物实验设施进行[SYXK(京)2015-0011]。本研究在实验动物饲养和实验过程中完全做到按实验动物使用“减少、替代和优化”3R 原则给予人道的关怀,并经中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会批准(No. 2018XLC003-2)。

1.2 主要试剂与仪器

ALC-V8 型小动物呼吸机,上海奥尔科特生物技术有限公司;Vevo 2100 小动物超声影像系统,日本富士胶片有限公司;IDA-2000 数字医学图像分析系统,北京正恒博诚科技发展有限公司;氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)ELISA 检测试剂盒,英国 Abbexa 有限公司,批号 256287;地尔硫卓(合心爽),天津田边制药有限公司,批号 1107050;0.5% 伊文氏蓝溶液,美国 Amresco 公司,北京索莱宝公司进口分装,批号:20180410;2,3,5-三苯基氯化四氮

唑(TTC),美国 Amresco 公司,北京索莱宝公司进口分装,批号:1101K031。

1.3 实验方法

1.3.1 大鼠心肌缺血模型的建立^[1]

大鼠麻醉后仰位固定,插入气管插管,连接呼吸机行人工呼吸。随后对大鼠行开胸手术,切断第 3、4 肋,打开心包膜,暴露心脏并按压胸腹挤出心脏,在肺动脉圆锥和左心耳之间,于冠状动脉左前降支根部穿线(0 号缝合线)以备结扎,待大鼠稳定 5 min 后行冠状动脉左前降支结扎。心脏直视下观察到心脏表面由红润变为苍白,为心肌缺血模型成功。假手术组只在冠状动脉左前降支根部穿线并不结扎,随后缝合关闭胸腔。正常饮食饮水喂养。

1.3.2 分组与给药

SD 大鼠按照体重随机分为 3 组,12 只/组,分别为假手术组(给予等体积生理盐水灌胃,10 mL/kg);模型组(给予等体积生理盐水灌胃,10 mL/kg);阳性对照药地尔硫卓(10 mg/kg)。以上各组动物冠状动脉结扎法诱导心肌缺血模型成功后第 2 天,所采用的干预药物均以生理盐水配至所需浓度,给药体积为 10 mL/kg,连续灌胃给药 15 d,进行各项指标的测定。

1.3.3 心脏超声

各组大鼠连续灌胃 15 d 后进行超声心动图检查^[2]。大鼠麻醉后仰卧位固定于恒温加热板上,四肢与心电图电极相连用于监测心率并记录心电图。采用 Vevo 2100 小动物超声仪进行心脏超声检查。大鼠胸前脱毛后躯体左倾 30°并涂抹超声耦合剂,超声探头置于胸骨左侧,与胸骨中线成 10°~30°,显示胸骨左室长轴切面。在左心室长轴切面上应用 M 型超声,使取样线在二尖瓣腱索水平穿过左前侧壁和后侧壁,记录左心室运动曲线并进行测量;随后探头顺时针旋转 90°,并做适度调整以显示左室短

轴切面,于左心室乳头肌短轴切面使用解剖 M 型超声,使取样线穿过前间隔和后侧壁。由二维图像引导,取 M 型曲线记录左心室运动曲线并进行测量,测量左心室射血分数(EF),左心室短轴缩短率(FS%),每搏输出量(SV),心输出量(CO),左心室舒张末期和收缩末期内径(LVIDd 和 LVIDs),舒张末期和收缩末期左心室后壁厚度(LVPWd 和 LVPWs),舒张末期和收缩末期左室前壁厚度(LVAWd 和 LVAWs)。

1.3.4 血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)测定

各组大鼠连续灌胃 15 d 后,通过麻醉后经大鼠腹主动脉抽取全血 3 mL,常温 3000 r/min 离心 15 min,取上清,采用 ELISA 法测定血清 NT-proBNP 水平,具体操作按试剂盒说明书进行。

1.3.5 改良 TTC 染色

参考文献方法^[3],各组大鼠在腹主动脉取血快速处死后开胸直视下向左心室和右心室分别注射 1% TTC 磷酸盐缓冲溶液共计 1 mL;随后从大鼠下腔静脉注射 0.5% 伊文思蓝溶液 2 mL,当大鼠口唇变蓝时取出心脏,用生理盐水冲洗多余染料,用吸水滤纸吸干多余水分,置于-70℃冰箱速冻 15 min,在心脏结扎线以下垂直心脏长轴切取 5 片厚度约 2 mm 心肌组织片,采用数字医学图像分析系统,以固定象距测量心肌总面积及左心室腔面积,计算左心室腔面积占心肌总面积的百分比(%)。

1.3.6 病理学观察

各组大鼠在腹主动脉取血后快速处死,将大鼠左肋剪开,暴露心脏,用眼科剪子将心脏取出,于心脏结扎线下远心端 1/3 处取少量心肌组织放入 4% 多聚甲醛溶液固定,乙醇脱水,石蜡包埋,连续切片,经过脱蜡、二甲苯透明等过程,进行 HE 常规染色,于光镜下观察病理变化。

1.4 统计学方法

实验数据采用 SPSS 16.0 软件进行统计,各组实验数据通过方差齐性检验(homogeneity of variance test)后,以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用单因素方差(one-way ANOVA)分析;两两比较采用两独立样本 *t* 检验(*t*-test)分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 超声心动图各项参数的变化

大鼠术后,假手术组大鼠 10 只无死亡发生,模型组大鼠死亡 5 只,地尔硫卓组大鼠死亡 4 只。手术死亡率为 34.6%。术后 15 d 左心室心脏超声显示,在左心室长轴切面上,假手术组大鼠心尖部呈圆锥状,心肌收缩有力,心室前壁和后壁心肌厚度接近,左心室腔内结构正常。左心室短轴切面上心腔内乳头肌清晰可见,M 型超声左心室运动曲线显示前壁和后壁运动幅度较大,呈现对称性。见图 1A 和 1B。模型组大鼠心尖部呈钝圆,心室腔扩大,心室前壁相比假手术组变薄,无收缩与舒张,周围心肌组织收缩带动其运动。左心室短轴切面上心室腔明显扩大,心室前壁组织变薄,无收缩与舒张。M 型超声左心室运动曲线显示前壁运动幅度明显降低,后壁运动幅度正常或稍下降。地尔硫卓组大鼠心尖部呈钝圆,心室前壁相比模型组厚度增加,后壁心肌厚度相比假手术组明显改变,心室腔扩大。左心室短轴切面上心室腔有一定程度的扩大,心室前壁组织变薄,心肌收缩幅度不大。M 型超声左心室运动曲线显示前壁运动幅度明显降低,后壁运动相比假手术组无明显变化。见图 1。

与假手术组比较,模型组大鼠 LVIDd 和 LVIDs 明显增加,具有统计学意义($P < 0.01$);同时 LVAWd 和 LVAWs, LVPWd 和 LVPWs 也明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较,地尔硫卓组大鼠 LVIDd 和 LVIDs 明显下降,同时 LVAWd 和 LVAWs 明显增加,具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

与假手术组比较,模型组大鼠 EF、FS、SV 与 CO 明显下降,具有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较,地尔硫卓组大鼠 EF、FS、SV 与 CO 明显增加,具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

2.2 血清 NT-proBNP 水平变化

与假手术组比较,模型组动物血清 NT-proBNP 水平明显升高,具有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,地尔硫卓组大鼠血清 NT-proBNP 水平明显降低,具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 心肌梗死后心室重构的变化

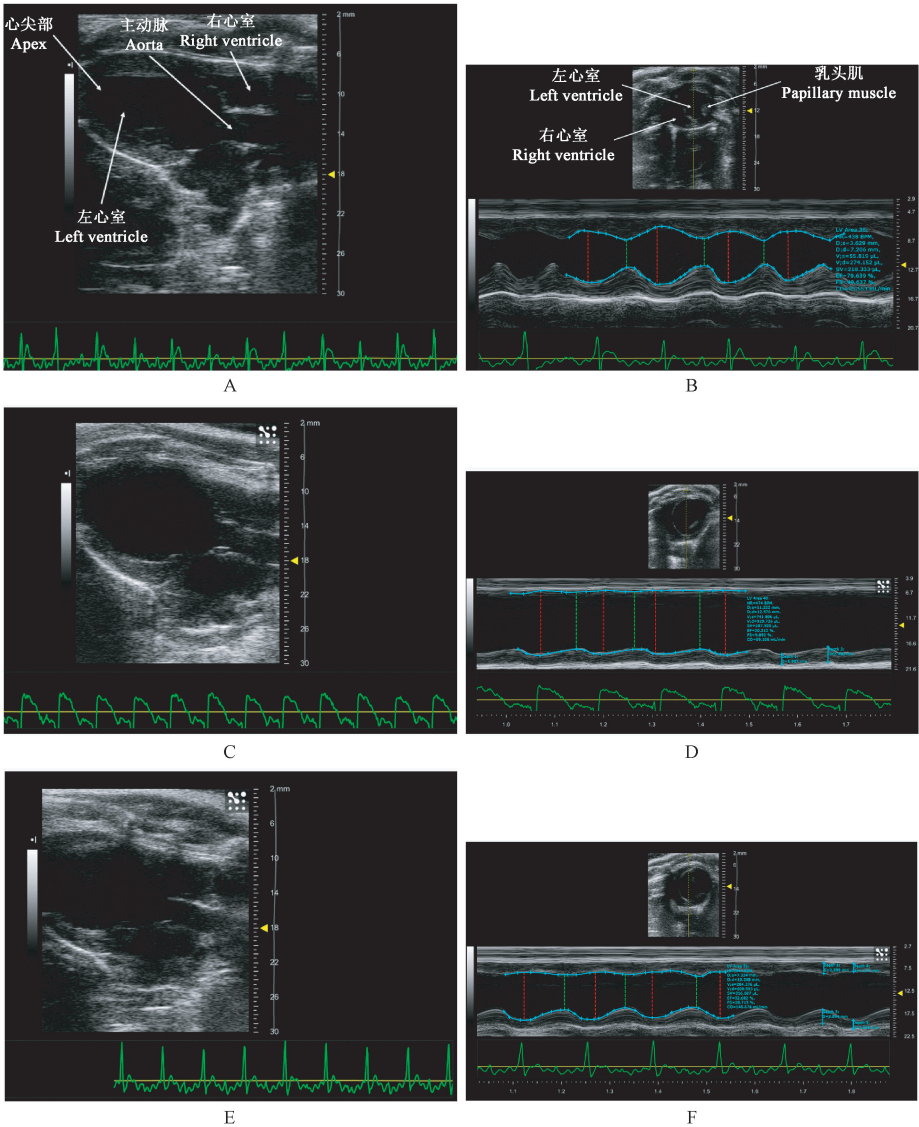
大鼠心肌缺血后,心脏左心室出现明显的重构,心室壁变薄、塌陷。心肌组织横切面显示左心室冠状动脉结扎部位一下区域心室壁明显变薄,左心室腔明显增大,冠脉结扎处远端的心尖部位心肌重构变化不明显。与假手术组比较,模型组大鼠心室腔面积与心室腔占心脏面积百分比明显升高,同

时具有统计学意义($P<0.01$);与模型组比较,地尔硫卓组大鼠心室腔面积与心室腔占心脏面积百分比明显升高,具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3 和图 2。

2.4 心肌组织病理形态观察

在心尖部分组织病理观察中,假手术组大鼠心肌着色均匀,细胞形态及间质结构正常,心肌纤维

清晰可见,排列整齐。模型组大鼠心肌横纹消失,肌束断裂,心肌纤维明显紊乱,伴有不同程度的心肌细胞坏死,有大量的炎细胞浸润,心肌纤维间可见胶原纤维,以及结缔组织增生。地尔硫卓组大鼠,心肌纤维较紊乱,部分心肌细胞增大,心肌纤维间有一定的结缔组织增生,心肌纤维化相对较轻,有少量的炎细胞浸润。见图 3。



注:A:假手术组(左心室长轴 B 型超声);B:假手术组(左心室短轴 M 型超声);C:模型组(左心室长轴 B 型超声);D:模型组(左心室短轴 M 型超声);E:地尔硫卓组(左心室长轴 B 型超声);F:地尔硫卓组(左心室短轴 M 型超声)。

图 1 各组大鼠心脏超声检测图

Note. A, Sham group (B-model in left ventricular long-axis). B, Sham group (M-model in left ventricular short-axis). C, Model group(B-model in left ventricular long-axis). D, Model group(M-model in left ventricular short-axis). E, Diltiazem group(B-model in left ventricular long-axis). F, Diltiazem group(M-model in left ventricular short-axis).

Figure 1 The ultrasound cardiogram results in different groups

表 1 各组大鼠心脏结构变化的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of cardiac structure in the different groups

组别 Groups	<i>n</i>	剂量 (mg/kg) Dose	左室舒张 末期前壁 厚度 (mm) LVIDd	左室收缩 末期前壁 厚度 (mm) LVIDs	左室舒张 末期后 壁厚度 (mm) LVPWd	左室收缩 末期后 壁厚度 (mm) LVPWs	左室舒张 末期前壁 厚度 (mm) LVAWd	左室收缩 末期前壁 厚度 (mm) LVAWs
假手术组 Sham group	10	—	7.37±1.15	4.38±1.30	2.01±0.37	3.55±0.45	2.08±0.32	3.47±0.24
模型组 Model group	8	—	12.32±1.94**	9.79±1.08**	1.71±0.39*	3.17±0.31*	1.07±0.46**	2.14±0.33**
地尔硫卓组 Diltiazem group	9	10	9.78±2.17 [#]	7.36±1.71 [#]	1.88±0.41	3.25±0.40	1.45±0.55 [#]	2.57±0.29 [#]

注:与假手术组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与模型组比较, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$ 。
Note. Compared with the sham group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$. Compared with the model group, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$.

表 2 各组大鼠心脏功能变化的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of cardiac function in the different groups

组别 Groups	<i>n</i>	剂量(mg/kg) Dose	射血分数(%) EF	短轴收缩率(%) FS	每搏输出量(μL/beat) SV	心输出量(mL/min) CO
假手术组 Sham group	10	—	82.56±5.88	50.08±4.47	254.74±13.48	144.07±11.73
模型组 Model group	8	—	42.70±8.72**	20.42±8.25**	188.74±12.65**	96.28±18.48**
地尔硫卓组 Diltiazem group	9	10	60.41±15.25 [#]	27.57±5.82 [#]	223.05±14.32 ^{##}	119.12±16.93 [#]

注:与假手术组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与模型组比较, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$ 。
Note. Compared with sham group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$. Compared with model group, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$.

表 3 各组大鼠血清 NT-proBNP 水平及心肌梗死面积变化的比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of NT-proBNP levels and myocardial infarct size in the different groups

组别 Groups	<i>n</i>	剂量(mg/kg) Dose	NT-proBNP (pg/mL)	心室腔面积 (mm ²) LV cavity area(C)	心脏面积 (mm ²) LV area(A)	心室腔占心脏(%) C/A
假手术组 Sham group	10	—	672.32±84.19	14.5±3.52	298±21	6.33±0.42
模型组 Model group	8	—	847.12±108.47**	88.3±10.7**	312±18	33.1±4.58**
地尔硫卓组 Diltiazem group	9	10	708.54±69.56 [#]	67.9±15.1 [#]	308±16	28.6±2.91 [#]

注:与假手术组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与模型组比较, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$ 。
Note. Compared with the sham group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$. Compared with the model group, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$.

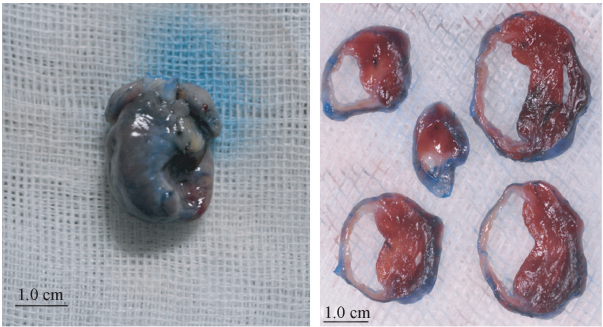
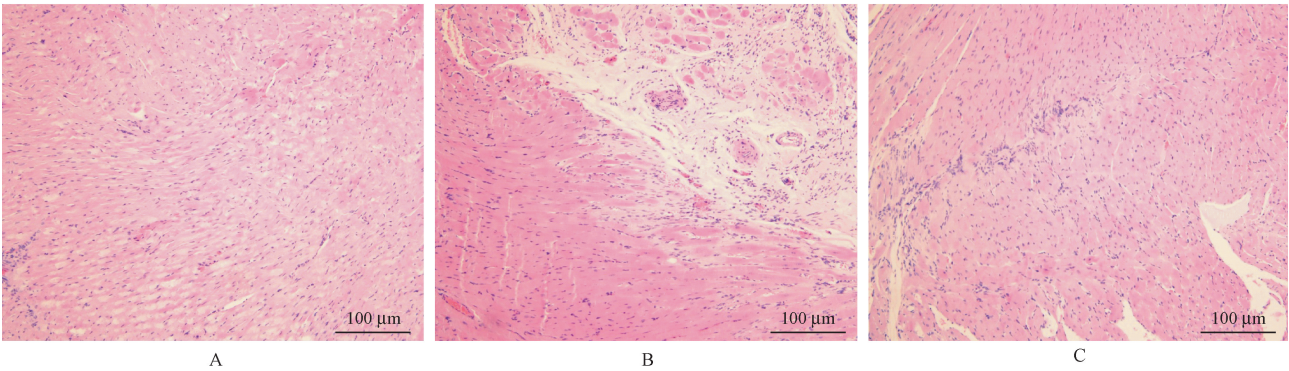


图 2 大鼠心肌缺血后左室重构
Figure 2 Ventricular remodeling after myocardial ischemia in the rats



注:A:假手术组;B:模型组;C:地尔硫卓组。

图 3 各组大鼠心肌组织病理形态(×100)

Note. A, Sham group. B, Model group. C, Diltiazem group.

Figure 3 Pathological changes in cardiac tissue in the different groups

3 讨论

缺血性心力衰竭作为各种心脏病发展的严重阶段,其 5 年存活率与恶性肿瘤相仿。因此深入探讨缺血性心血管疾病病理生理机制及药物干预作用是当前研究的重点。大鼠因为其价廉易得、易饲养、对外来性损伤的耐受性好,基因组、心脏的解剖生理与人类相似等优点而成为研究缺血性心力衰竭实验研究动物的首选^[4]。本研究选用结扎大鼠冠状动脉左前降支,诱导左心室前壁急性缺血建立心肌缺血后心力衰竭动物模型是缺血性心血管疾病比较常用的研究方法之一^[5]。该方法在冠状动脉结扎位置的选取不当易造成大鼠急性心肌缺血范围过大而导致死亡,这种情况在本研究中也得以证实。模型建立过程中为了避免死亡率过高,可以在冠状沟与左心耳下缘在左心室表面投影交叉处,偏心尖部 1~2 mm 处进行冠状动脉的结扎;其次还应在直视下对搏动的的心脏稍加固定,确保冠脉结扎的位置和结扎线在心肌中适当的深度和跨度。但是在心肌缺血病理变化下如何更好地评价动物模型心脏的收缩与舒张功能,实现无创、连续、直观观察,还需要进一步研究。

既往研究主要是通过心肌组织染色,病理观察及导管心室内压测定等方式实现对心肌缺血模型和药物干预作用的评价^[6-7]。目前采用超声心动图检查已经成为评估大鼠心血管疾病以及心肌病模型的心室结构和功能常用的无创性检测手段^[8]。但是本研究采用新型小动物超声获取心脏影像的分辨率较高。在心脏结构和功能观察方面更加清晰、直观;可以在心脏影像中区分心脏结构,明显分

辨出心脏瓣膜、心内膜、心腔边缘和心室壁厚度。在本研究中首先能够清晰的展示大鼠心脏的正常结构,可以分别从 M 型和 B 型心脏超声 2 个方面对大鼠正常心脏长轴和短轴解剖结构和功能进行多个参数的分析;并通过系统软件测量获取 3 个甚至 5 个以上的与心脏结构和功能相关的参数,这较以往大鼠心脏超声研究更加准确,全面的反应生理或病理状态下心脏各方面的改变。随后通过冠状动脉左前降支结扎的方式展示大鼠缺血性心力衰竭心脏长轴 M 型和 B 型和短轴 M 型超声的特点,这在国内许多小动物超声研究中并未有明确的体现出,也与国外相关的研究方法保持一致^[9]。结果也证实,大鼠心肌缺血后出现明显的心功能下降,表现在 EF、FS 以及 SV 和 CO 显著下降;在心力衰竭发展过程中心室结构也出现明显改变,如梗死区及相关区域心室壁变薄、收缩与舒张幅度下降,心室腔扩大等。这些在慢性心衰过程中表现出的心脏超声影像学方面的变化特点在本研究得以充分的体现,并和心脏整体染色分析结果都可以相互印证。这也提示心肌缺血后心功能下降,长期外周组织灌注不足,促使肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活,出现心室重构和扩张的改变^[10-11]。在心肌组织染色中也证明心肌梗死区域的心室壁变薄、心室腔扩大的变化,这与心脏超声的结果具有一致性。在心室重构和扩张的同时,心室壁压力或容量负荷不断增加,左室牵张和室壁张力变化诱导心室心肌细胞 NT-proBNP 分泌^[12-13]。研究显示,NT-proBNP 是心力衰竭的独立预测因子,能比较准确地反映心力衰竭的严重程度,与心室壁压力和心脏负荷升高呈正相关^[14-15]。本研究中大鼠血清

NT-proBNP 明显升高也有效支持了缺血性心力衰竭模型评价,与已有的研究结论类似^[16]。需要说明的是,本研究主要评价大鼠冠状动脉左前降支结扎诱导左心室前壁急性缺血,导致心脏结构与功能的异常变化。为了排除冠状动脉下穿线对心肌组织损伤的影响,把开胸及心肌穿线手术本身造成的影响考虑进去,采用假手术组而不是空白组作为对照则更加符合本研究的目的。目前认为地尔硫卓能过抑制心肌缺血后钙超载而保护心肌细胞^[17]。本研究也显示在大鼠心肌缺血后给予地尔硫卓干预,病理分析心肌细胞的坏死以及炎细胞的浸润明显减少,血清 NT-proBNP 明显下降,均证明缺血性心力衰竭程度有所改善;表现在心脏超声指标中 EF、FS 以及 SV 和 CO 升高,左室内径缩小,心室壁变薄程度降低等。这从药物干预角度证实心脏超声评价缺血性心力衰竭的特点和优势。

综合上述,本研究采用大鼠左冠状动脉前降支结扎方法引起心力衰竭,结合心肌组织染色和心力衰竭血清生物学标志物检测,分析心脏超声中不同参数和心脏影像的变化特点。说明本研究采用高分辨率心脏超声可以更好的准确、动态持续检测心力衰竭过程中心脏结构和功能变化,这有利于进一步客观观察其发展中病理生理特点和药物干预的效果。

参考文献:

- [1] 张卫萍,邓杨阳,任建勋,等. 淫羊藿总黄酮对大鼠心肌急性缺血再灌注损伤氧化应激干预机制的研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3400-3405.
- [2] Pistner A, Belmonte S, Coulthard T, et al. Murine echocardiography and ultrasound imaging[J]. J Vis Exp, 2010 (42): 1-4.
- [3] 李粮辉,陈文华,郑宏. 改进的 TTC 染色法显示大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(5): 75-78.
- [4] Rat Genome Sequencing Project Consortium. Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution [J]. Nature, 2004, 428(6982): 493-521.
- [5] Hou Y, Huang C, Cai X, et al. Improvements in the establishment of a rat myocardial infarction mode[J]. J Int Med Res, 2011, 39(4): 1284-1292.
- [6] Tanaka M, Richard VJ, Murry CE, et al. Superoxide dismutase plus catalase therapy delays neither cell death nor the loss of the

- TTC reaction in experimental myocardial infarction in dogs[J]. J Mol Cell Cardiol, 1993, 25(4): 367-378.
- [7] Zhao XY, Hu SJ, Li J, et al. rAAV-asPLB transfer attenuates abnormal sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase activity and cardiac dysfunction in rats with myocardial infarction[J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(1): 47-54.
- [8] Colazzo F, Castiglioni L, Sironi L, et al. Murine left atrium and left atrial appendage structure and function: echocardiographic and morphologic evaluation [J]. PLoS One, 2015, 10 (4): e0125541.
- [9] Xu Q, Ming Z, Dart AM, et al. Optimizing dosage of ketamine and xylazine in murine echocardiography [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007, 34(5-6):499-507.
- [10] Biala A, Tauriainen E, Siltanen A, et al. Resveratrol induces mitochondrial biogenesis and ameliorates Ang II-induced cardiac remodeling in transgenic rats harboring human renin and angiotensinogen genes [J]. Blood Press, 2010, 19(3): 196-205.
- [11] Yasuda N, Akazawa H, Ito K, et al. Agonist-independent constitutive activity of angiotensin II receptor promotes cardiac remodeling in mice[J]. Hypertension, 2012, 59(3):627-633.
- [12] Wang J, Zhou J, Ding X, et al. Qiliqiangxin improves cardiac function and attenuates cardiac remodeling in rats with experimental myocardial infarction[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(6):6596-6606.
- [13] Cheng H, Lu M, Hou C, et al. Relation between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac remodeling and function assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 2015, 115(3): 341-347.
- [14] Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, et al. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure[J]. Int J Cardiol, 2014, 176(3):611-617.
- [15] Tomiyama H, Nishikimi T, Matsumoto C, et al. Longitudinal changes in late systolic cardiac load and serum NT-proBNP levels in healthy middle-aged Japanese men [J]. Am J Hypertens, 2015, 28(4): 452-458.
- [16] Xu Y, Yang Y, Luo YQ. Effect of atorvastatin on serum oxidative stress and N-terminal brain natriuretic peptide expression in rats [J]. Asian Pac J Trop Med, 2014, 7(5): 398-401.
- [17] Drexler H, Depenbusch JW, Truog AG, et al. Effects of diltiazem on cardiac function and regional blood flow at rest and during exercise in a conscious rat preparation of chronic heart failure (myocardial infarction) [J]. Circulation, 1985, 71(6): 1262-1270.

[收稿日期] 2018-10-20