刘舜禹,王振涛,吴鸿. 扩张型心肌病动物模型研究概述 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(7): 114-119.

Liu SY, Wang ZT, Wu H. A brief review of animal models of dilated cardiomyopathy [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(7): 114-119.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019. 07. 019

扩张型心肌病动物模型研究概述

刘舜禹¹,王振涛^{2*},吴 鸿^{1,2}

(1.河南中医药大学,郑州 450006; 2.河南省中医院,郑州 450002)

【摘要】 扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是引起心力衰竭的常见疾病之一,其病因复杂多样,机制尚未完全阐明。本病严重危害人类的健康,是当前临床和实验室研究的热点问题。而制备恰当的动物模型是开展研究工作的先决条件。本文通过检索近年来国内外相关文献,对 DCM 动物模型造模方法归纳总结分析,以期为进一步研究提供参考依据。

【关键词】 扩张型心肌病;动物模型;基因技术

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 07-0114-06

A brief review of animal models of dilated cardiomyopathy

LIU Shunyu¹, WANG Zhentao^{2*}, WU Hong^{1,2}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450006, China.

2. Henan Province Hospital of TCM, Zhengzhou 450002)

【Abstract】 Dilated cardiomyopathy (DCM) is one of the most common causes of heart failure. The etiology of DCM is complex and its mechanisms are still not clear. As a severe disease threatening human health, DCM has been a popular topic of clinical and laboratory research. An appropriate animal model is an essential prerequisite for the research. In this paper, the animal models used in relevant literature both at home and abroad were reviewed and analyzed in order to provide reference for further research.

【Keywords】 dilated cardiomyopathy; animal model; genetic technology

扩张型心肌病(Dilated Cardiomyopathy, DCM)是一种心肌异质性疾病,主要特征是左心室扩张,并伴有收缩功能障碍。舒张功能障碍和右心室功能受损也可兼有发生。本病呈进行性加重,继而可诱发心力衰竭、恶性心律失常和猝死等不良事件^[1]。如今 DCM 患病率有逐年升高的趋势,对人类健康造成了严重威胁,而建立合适的动物模型是实验研究的重要基础。我们对本病动物模型的造模方法进行汇总及评价分析,为进一步研究提供基础。

DCM 根据病因可分为原发性和继发性两种,原发性心肌病主要由局限于心肌病变;继发性心肌病则是由全身或多器官疾病而引起的心肌损害。因继发性心肌病涉及多器官损害,病理生理相对复杂,在动物模型中,我们一般选择原发性病因所致的动物模型。我们依照病因的差异,将目前常见的造模方法进行归纳总结,可初步将其分为家族遗传性、免疫性、病毒感染性、酒精性、药物毒性、心动过速性及其他方法等。

【基金项目】 国家自然科学基金(8157150850);河南省中医药科学研究专项课题(2017ZY2009)。

【作者简介】 刘舜禹(1991—),男,博士研究生,研究方向:中医药防治心血管病的基础研究。E-mail: blues0621@hotmail.com

【通信作者】 王振涛(1962—),男,教授,博士生导师。E-mail: wzht62@yahoo.com.cn

1 家族遗传性

家族性扩张型心肌病 (family dilated cardiomyopathy, FDCM) 约占到所有 DCM 患者的 30%–48%。相比与其他病因, FDCM 有着相对独特的病理生理特点。目前研究的结果显示, DCM 的致病基因复杂多样, 有超过 40 种基因与 DCM 有关, 同时也存在着多种基因突变, 多种遗传方式复合的情况。这些致病基因编码多种蛋白, 目前已知突变基因编码集中两种主要的蛋白质亚群——肌小节蛋白 (sarcomeric protein) 和细胞骨架蛋白 (cytoskeletal protein) 上。在此基础上, 近年来通过各种基因修饰方法制备出一系列 DCM 动物模型。

1.1 肌小节蛋白 (sarcomeric protein)

肌小节作为心肌细胞的基本结构, 由粗肌丝和细肌丝构成, 被两条 Z 线分割, 对心肌收缩与舒张的能力至关重要。细肌丝主要由原肌球蛋白 (tropomyosin)、肌动蛋白 (cardiac actin)、肌钙蛋白 (cardiac troponin) 组成, 而粗肌丝主要包括 β 肌球蛋白重链 (β -myosin heavy chain, β -MHC) 及肌球蛋白结合蛋白 C (cardiac myosin binding protein-C, MyBP-C) 等。编码肌丝蛋白及 Z 线结构蛋白的基因突变都有可能引起心肌细胞的结构与功能异常, 从而导致 DCM 发生。Lynn 等^[2]发现在残基 230 位置, 天冬氨酸取代天门冬氨酸, 导致 α -原肌球蛋白 (α -tropomyosin) 编码基因突变。从而成功制备出 D230 N 转基因小鼠模型。小鼠在 2 月龄时出现严重的收缩功能障碍, 且无明显炎症及纤维化表现, 符合早发性 DCM 特征。ACTC (E361G) 突变能降低机体对肾上腺素能刺激的反应, 导致心肌储备减少, 从而产生应激下的收缩功能障碍, 引发 DCM。Wilkinson 等^[3]在 ACTC E361G 突变模型小鼠中发现左室舒张末内径较空白对照组增加 15%, 心肌收缩力减弱, 同时相比于其他基因突变模型, 有更高的造模成功率及生存率。心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, CTnT) 目前已知有多种突变体, 近年来多篇文献报道了采用 CTnT Δ K210 突变小鼠模型^[4–6], 而在国内, 冯娟等^[7]构建 CTnT (R141 W) 转基因 DCM 小鼠模型, 该模型具备明显的全心扩大, 间质纤维化以及心肌收缩力下降等特点。4 月龄后小鼠出现早期死亡, 至 8 月龄早期死亡率达 11.1%。MYL2 基因可编码心肌肌球蛋白调节轻链 (regulatory myosin light chain, MYLC), Barefield 等^[8]利用重组调节轻链突变体 (regulatory light chain, D94 A-RLC) 制备小鼠模型。突变改变肌球

蛋白丝结构及与肌动蛋白丝相互作用来减弱心肌收缩能力。模型小鼠射血分数下降, 进而演变成 DCM。肌球蛋白结合蛋白 C 基因 (cardiac myosin binding protein C, MYBPC) 突变往往导致收缩功能障碍及心肌细胞损伤, Lynch 等^[9]采用三月龄纯合子 MYBPC3 基因突变小鼠, 可明显观察到小鼠心脏收缩功能障碍, 细胞损伤和心室重塑。Gramlich^[10]通过同源重组技术, 将突变的 Titin 蛋白基因, 植入小鼠胚胎干细胞, 发现纯合突变体在胚胎形成期肌小节发育异常而发生死亡, 通过培育杂合突变体的 DCM 模型。

1.2 细胞骨架蛋白 (cytoskeletal protein)

细胞骨架蛋白在维持细胞形态及细胞内部结构的秩序中起重要作用, 染色体 2q35 上的结蛋白 (desmin) 基因突变能够导致多种蛋白聚集性肌病和心肌病。Clemen 等^[11]通过模拟人类常见的结蛋白突变 R350P 基因, 制备出同源 R349P desmin 基因敲入小鼠。小鼠随着年龄增长, 出现骨骼肌无力、心脏扩大以及心律失常等症状。 δ -sarcoglycan (Sgcd) 基因突变是导致肢带型肌营养不良症的重要诱因。在 Sqcd 转基因大鼠中, 随着年龄增加, 心脏显著扩大, 同时也有骨骼肌纤维化、核聚集, 血清肌酸激酶升高等特点^[12]。杜氏肌肉营养不良症 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 是由 X 染色体上肌萎缩蛋白 DMD 基因突变引起的肌营养不良。营养不良多可累及心肌, 从而导致 DCM。通过转基因技术, 制备肌萎缩蛋白 (dystrophin) 缺失模型, 可在多种动物模型如犬^[13]、猪^[14]、小鼠^[15]等检测的心脏扩大, 但应用于 SD 大鼠模型中, 效果较为稳定, Larcher 等^[16]通过 TALENs 靶向外显子 23 制备 DMD 突变大鼠, 7 月龄时出现心脏扩大并伴有坏死和纤维化改变。

1.3 核纤层蛋白 (lamin)

核纤层蛋白是细胞核中间丝状体网络结构构成的主要部分, 它支撑和保护了细胞核及其他核蛋白的正常功能。现有研究称, Lamin A/C 蛋白基因突变而导致的核膜蛋白编译错误也是发病重要诱因; 目前针对 Lamin A/C 基因 LMNA 已经报道了数个基因系小鼠心肌病模型^[17–19], 其中, 携带 H222P 错义 LMNA 基因突变的敲入小鼠模型与人类受试者心脏病理较为吻合。Arimura 等^[20]通过观察, 发现模型小鼠, 心肌纤维化加重, 心脏传导系统缺损, 肌营养不良增加。

1.4 线粒体心肌病

线粒体心肌病主要是因线粒体能量合成系统

功能障碍所引起的心肌结构和(或)功能异常。锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)是一种重要的线粒体抗氧化酶, MnSOD 缺乏症可导致严重的线粒体损伤。Oyama 等^[21]将小鼠 *MnSOD* 基因特异敲除, 表现出典型的 DCM 特征。内膜 50 转位酶(TIM50)是线粒体内膜复合物转位酶的成员之一, Tang^[22]发现 TIM50 在 DCM 患者心脏表达下降, 用 TIM50 基因敲除小鼠验证 DCM 模型。超长链酰基辅酶 A 脱氢酶(very long chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCAD)是催化线粒体氧化的第一步, VLCAD 基因突变是导致遗传性长链脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)障碍的主要原因。VLCAD 敲除小鼠显示出左室内径增加、低体温及心动过缓^[23]。

除此之外, Mst1 是 Hippo 信号级联中调节细胞凋亡和增殖的核心激酶, 在 DCM 患者的心脏组织中, 可检测到该信号被激活。通过转基因过表达 *Mst1* 基因建立小鼠 DCM 模型^[24], 可检测到心腔扩张, 左室射血分数降低, 左室收缩性和舒张性变差, 左室胶原含量增加, 纤维化增加。

家族遗传性动物模型是目前 DCM 动物模型的, 相比其他造模方法, 避免了灌胃、手术等操作对动物的损伤干扰, 也更大程度的还原了临床 DCM 的病因特点。除上述基因外, 仍有许多与本病相关未知的基因有待发掘, 也存在着根据人类 DCM 发病相关基因在动物模型上复制未成功的情况。不同基因突变模型在病理特点及机制上也有着比较大的差别, 可表现在发病时间、死亡率及相关并发症等方面。我们在选择实验动物时, 也应根据实验目的及治疗方案有针对性选择。

2 病毒性

病毒感染与 DCM 关系密切, 有观点认为病毒性心肌炎与 DCM 是同一疾病的不同发展阶段, DCM 是病毒性心肌炎的终末期。目前已知有多种病毒, 主要包括肠道病毒、腺病毒、巨细胞病毒、流感病毒等与 DCM 有关。

反复柯萨奇病毒 B3(Coxsackievirus B3, CVB3)感染是难治性心肌炎最重要的病因, 也是导致慢性心肌炎迁延为 DCM 重要病因。李双杰等^[25]用 CVB3 反复感染 Balb/c 小鼠, 发现感染病毒 3 个月内组织病理学特征与慢性心肌炎类似, 而 3 个月则呈现出典型的 DCM 病理特征。也一些研究者发现, 通过对接次数及剂量的改变, 能够减少小鼠

病死率, 缩短造模时间^[26]。近年来, 细小病毒 B19 V 常见于 DCM 患者心肌内膜活检标本中, Bogomolovas 等^[27]经腹腔注射该病毒血清, 经过 69 天后, 可以观察到明显射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降及左室舒张末内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)增大。病毒接种模型后, 在心肌细胞中存在着凋亡、自噬、坏死、程序性坏死等多种方式, 最终导致心肌损伤, 发展成 DCM。相比于其他造模方法, 病毒接种造模周期较长, 同时研究发现, 并不是所有品系的动物都对病毒存在易感性, Balb/c 小鼠较其他品系小鼠对柯萨奇病毒较为敏感, 是目前最常用的模型。

3 免疫性

一般认为, 自身免疫机制可能在病毒感染等多种因素下被激活, 反应造成了包括未感染心肌细胞在内的非选择性溶解。机体通过自身抗原诱发免疫机制, 再加上辅助因子的刺激, 从而发生自身免疫, 引起心肌损害。

自身免疫性心肌病表现为除常见的 DCM 病理性变化外, 还可观测到心肌血清中抗肌球蛋白抗体和 IgG 的增高, 以及心肌局部中性粒细胞、T 细胞和巨噬细胞的浸润。Kodama 等^[28]将含猪心肌肌凝蛋白乳液注射于大鼠脚垫皮下, 28 d 后采用超声心动图和心肌病理切片证实 DCM 大鼠模型成功。闫红梅等^[29]通过注射背部多点皮下注射心肌肌球蛋白, 刺激细胞毒性 T 细胞增殖、激活巨噬细胞等, 起到致炎作用。21 d 后心脏超声提示小鼠 LVEF 降低、LVEDD、LVEDs 明显增大, 并有单核细胞浸润、少量心肌纤维化产生。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)作为一种常见的炎症因子, 通过转基因技术使 TNF- α 在小鼠心脏特异性过表达, 促发自身免疫应答, 可以使小鼠从 4-12 周时逐渐发展成左室扩张, 同时随着年龄增加, 肌原纤维胶原含量也有着显著变化^[30]。

免疫性诱导的动物模型主要分为外源抗原诱导型和转基因自发型, 该方法有造模成功率高, 造模时间相对较短等优点, 但在具体操作中, 技术相对复杂。DCM 免疫调节治疗是目前研究的重要方向之一, 优化动物模型则是研究的重要基础。

4 酒精性

长期摄入大量酒精是引起酒精性心肌病(alcoholic cardiomyopathy, ACM)的重要因素之一。乙醇在体内代谢而产生的乙醛被认为是导致 ACM

的最主要因素。相关研究发现 ACM 可能与氧化应激、营养失衡等多种机制有关。Kryzhanovskii 等^[31]应用 10% 乙醇溶液代替水喂养大鼠, 平均每日乙醇消耗量为 5.0~6.5 g/kg, 喂养 24 周, 能够检测到心脏的肌力功能下降, 左右心室扩张。Guo 等^[32]通过制备转基因乙醇脱氢酶-2 (alcohol dehydrogenase-2, ADH-2) 过表达小鼠, 3 月龄时开始给予 4% 乙醇饮食喂养, 共喂养 8 周。ADH 过表达小鼠与同样乙醇饮食的野生小鼠相比, 心脏超声显示, LVEDd 增大, LVEF 降低更为明显。

酒精性与其他病因相比较为特殊, 病理生理特点也有所差异, 主要体现在心室肥厚及纤维化改变上, 同时, 未做其他处理, 单纯采用酒精饲养的小鼠造模周期较长, 在研究中, 我们应当慎重选择此方法制备 DCM 动物模型。

5 药物毒性

阿霉素, 又名多柔比星 (doxorubicin, Dox) 是临床上常见的广谱抗肿瘤药, 具有强烈的细胞毒性作用。应用多柔比星制备 DCM 动物心衰模型有着操作简便, 费用低廉, 模型稳定等特点, 是目前常用的造模方法, 目前大多数研究者采用 2 mg/kg 每周一次, 腹腔注射, 注射 6~8 周的方案制备动物模型。有学者通过改变用药剂量、用药途径、动物品种等方式进一步提升造模成功率, 减少模型死亡率^[33]。

柔红霉素 (daunorubicin) 其作用与阿霉素相同, 能损伤 DNA, 抑制 RNA 和 DNA 的合成, Talavera 等^[34]研究发现应用家兔静脉注射柔红霉素 4 mg/kg/周 (6 周) 比阿霉素 2 mg/kg/周 (8 周) 的方案有着更高的 DCM 模型成功率, 同时早期致死率也有所下降, 其他器官损害减轻。

呋喃唑酮 (furazolidone, FZD) 是一种硝基呋喃类抗生素, 可用于治疗细菌和原虫引起的痢疾、肠炎、胃溃疡等胃肠道疾患。早期发现其可导致火鸡心室扩大, 而逐步运用于 DCM 动物模型的制备中, 现多认为其致病机制可能与儿茶酚胺毒性有关。现多采用 0.15 mg/g 灌胃, 每天给药 1 次, 连续喂饲 8 周灌胃^[35]或自饮水 (1 kg 水加 700 mg 呋喃唑酮) 饲养^[36]的方法, 技术相对简便, 费用较为低廉。

异丙肾上腺素 (isoprenaline, ISO) 能够对心脏 β_1 受体具有强大的激动作用, 能够激活交感神经系统, 导致心室重构, 通过间断皮下注射 ISO, 随着用药剂量增加, 可检测到左室充盈压升高和心室扩张。逐渐出现心肌纤维化及心功能下降等特点^[37]。

毒性药物法是目前实验研究中采用最为普及

的造模方法, 具有操作简便, 造模周期较短, 费用低廉, 模型稳定等特点, 但不同药物的作用机制有着较大差别, 应用中应根据检测的相关指标及干预方法选择适合的造模方法。

6 心动过速性

心动过速可以引起的心输出量下降以及神经内分泌系统异常激活等病理生理变化, 从而促进心肌重构和心衰的发生发展。组氨酸丰富钙结合蛋白 (histidine rich calcium binding protein, HRC) 是一种的肌浆网调节器, 能够调节 Ca^{2+} 的吸收、储存和释放。HRC-Ser96Ala 突变可导致钙处理功能受损, 从而触发恶性心律失常的发生, 这被认为是 DCM 患者发生室性心律失常的主要机制。通过相关检测证明 HRC-Ser96Ala 基因突变小鼠与右室心律失常型心肌病病理状态较为吻合^[38]。应用起搏装置进行快速心室起搏法是一种较为安全, 成功率高的造模方法, 但一般应用于如犬^[39]、猪^[40]等大型动物体内。最近, Hulsmans 等^[41]设计出一种迷你可编程起搏器, 置入小鼠体内后, 以每分钟 750 次起搏心室, 持续 4 周, 可检测到心功能下降, 但心脏扩张相比于大型动物并不明显, 该方案也有待进一步研究。

应用起搏装置进行快速心室起搏是心动过速心肌病动物模型中应用最多的方法, 具有成功率高, 耗时短等优点, 但因为装置复杂, 一般应用于大型动物, 模型造价较高不便于较大规模的研究扩展。临床中恶性心律失常诱发的 DCM 多数与基因突变有关, 通过基因技术诱导心律失常是我们未来研究的方向之一。

7 其他

心力衰竭是 DCM 的主要临床表现, DCM 心力衰竭的病理机制与其他原因导致的心力衰竭有着许多相似之处, 结合我们所研究的病理生理环节不同, 也可以酌情选择其他诱因心衰模型进行研究。

缺血性损伤和心肌梗死是临床中导致心衰的首要诱因, 通过冠脉结扎或冠脉内注入微栓子, 从而诱发心肌缺血, 进一步发展为心室重构及心力衰竭。造模动物通常以大鼠为主, 也可以选择其他大型哺乳动物, 同时模型制备方法及相关流程得到了不断改进和优化^[42], 是目前较为成熟的一种造模方法。

主动脉狭窄是诱发心力衰竭的重要诱因, 研究者一般通过手术造成主动脉狭窄, 从而引起左室后负荷增加, 模型大鼠逐渐出现代偿性的左室肥厚,

僵硬增加以及舒张功能的减弱。经过 12 周至 18 周的培育,也可出现左室扩大,室壁变薄等病理改变^[43]。

心肌缺血多通过心肌能量代谢障碍从而影响心脏结构及功能障碍,心肌梗死主要通过心肌细胞变性坏死及组织纤维化导致心功能下降,压力负荷多通过激活神经内分泌系统,从而诱发心室代偿性肥厚,逐渐失代偿后出现室壁变薄,心室扩大,射血分数下降等特点。在我们应用这些模型来模拟 DCM 病理机制时,应当把握其病理生理演变规律,选择合适的干预及观测时间,同时应当注意避免检测指标与造模方法原理有相悖之处。

8 讨论

涉及本病的动物模型种类繁多,主要以大鼠、小鼠、家兔、猪、犬等哺乳动物为主。大鼠模型成本较低,饲养简便,小鼠则是基因工程模型的常用选择。家兔相较于大鼠,对阿霉素等药物耐受性更好,有着更高的造模成功率及更低的死亡率。大型哺乳动物常被用于心动过速性及免疫性模型,同时存在着花费较高,难以饲养等特点。除了常见的哺乳动物模型外,果蝇^[44]、斑马鱼^[45]等也常被应用于转基因或基因敲除 DCM 模型的研究中。DCM 动物模型的造模方法虽然有很多,但是我们应当清楚地认识到,动物模型成功的关键在于体现出人类 DCM 的病理特点。针对动物模型心功能的评估通常包括心脏超声和(或)心脏磁共振成像及有创的血流动力学检测。以及。另外反应心脏功能的重要指标。除此之外,模型心脏的重量、形态及特征以及组织病理学、生化指标等证据,也为实验提供坚实基础。造模方法在能够如实反应病理特点的基础上,也应具备模型成功率高,可重复性强,病情发展相对可控,操作相对简便、经济等特点。随着现在基因工程技术的发展和进步,我们可以预见到会在 DCM 动物模型相关研究中会有更多突破和进展,也加速了对本病发病机制和病理生理、促进相关药物及疗法的研究。

参考文献:

[1] Jefferies J L, Towbin J A. Dilated cardiomyopathy [J]. *Lancet*, 2010, 375 (9716) : 752-762.

[2] Lynn M L, Tal G L, Holeman T A, et al. The structural basis of alpha-tropomyosin linked (Asp230Asn) familial dilated cardiomyopathy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 108 (07) : 127-137.

[3] Wilkinson R, Song W, Smoktunowicz N, et al. A dilated

cardiomyopathy mutation blunts adrenergic response and induces contractile dysfunction under chronic angiotensin II stress [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309 (11) : H1936-H1946.

[4] Nonaka M, Morimoto S, Murayama T, et al. Stage-dependent benefits and risks of pimobendan in mice with genetic dilated cardiomyopathy and progressive heart failure [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172 (9) : 2369-2382.

[5] Zhan DY, Du CK, Akiyama T, et al. Cardiac vagal control in a knock-in mouse model of dilated cardiomyopathy with a troponin mutation [J]. *Auton Neurosci*, 2017, 205 (7) : 33-40.

[6] Odagiri F, Inoue H, Sugihara M, et al. Effects of candesartan on electrical remodeling in the hearts of inherited dilated cardiomyopathy model mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (7) : e101838.

[7] 冯娟,董伟,全雄志,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.

[8] Yuan CC, Kazmierczak K, Liang J, et al. Sarcomeric perturbations of myosin motors lead to dilated cardiomyopathy in genetically modified MYL2 mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115 (10) : E2338-E2347.

[9] Lynch TT, Sivaguru M, Velayutham M, et al. Oxidative stress in dilated cardiomyopathy caused by MYBPC3 mutation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015 (2015) : 424751.

[10] Gramlich M, Michely B, Krohne C, et al. Stress-induced dilated cardiomyopathy in a knock-in mouse model mimicking human titin-based disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47 (3) : 352-358.

[11] Clemen CS, Stockigt F, Strucksberg KH, et al. The toxic effect of R350P mutant desmin in striated muscle of man and mouse [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129 (2) : 297-315.

[12] Sabharwal R, Chapleau MW. Autonomic, locomotor and cardiac abnormalities in a mouse model of muscular dystrophy: targeting the renin-angiotensin system [J]. *Exp Physiol*, 2014, 99 (4) : 627-631.

[13] Sharp NJ, Kornegay JN, Van Camp SD, et al. An error in dystrophin mRNA processing in golden retriever muscular dystrophy, an animal homologue of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Genomics*, 1992, 13 (1) : 115-121.

[14] Klymiuk N, Blutke A, Graf A, et al. Dystrophin-deficient pigs provide new insights into the hierarchy of physiological derangements of dystrophic muscle [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22 (21) : 4368-4382.

[15] Partridge TA. The mdx mouse model as a surrogate for Duchenne muscular dystrophy [J]. *FEBS J*, 2013, 280 (17) : 4177-4186.

[16] Larcher T, Lafoux A, Tesson L, et al. Characterization of dystrophin deficient rats: a new model for Duchenne muscular dystrophy [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (10) : e110371.

[17] Nikolova V, Leimena C, McMahon AC, et al. Defects in nuclear structure and function promote dilated cardiomyopathy in lamin A/C-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113 (3) : 357-369.

[18] Cattin ME, Bertrand AT, Schlossarek S, et al. Heterozygous LmndelK32 mice develop dilated cardiomyopathy through a combined pathomechanism of haploinsufficiency and peptide

- toxicity[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(15):3152-3164.
- [19] Markandeya YS, Tsubouchi T, Hacker TA, et al. Inhibition of late sodium current attenuates ionic arrhythmia mechanism in ventricular myocytes expressing LaminA-N195K mutation[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(11):2228-2236.
- [20] Arimura T, Helbling-Leclerc A, Massart C, et al. Mouse model carrying H222P-Lmna mutation develops muscular dystrophy and dilated cardiomyopathy similar to human striated muscle laminopathies[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(1):155-169.
- [21] Oyama JI, Shiraki A, Nishikido T, et al. EGCG, a green tea catechin, attenuates the progression of heart failure induced by the heart/muscle-specific deletion of MnSOD in mice[J]. *J Cardiol*, 2017, 69(2):417-427.
- [22] Tang K, Zhao Y, Li H, et al. Translocase of inner membrane 50 functions as a novel protective regulator of pathological cardiac hypertrophy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4):e004346.
- [23] Xiong D, He H, James J, et al. Cardiac-specific VLCAD deficiency induces dilated cardiomyopathy and cold intolerance[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(3):H326-H338.
- [24] Yamamoto S, Yang G, Zablocki D, et al. Activation of Mst1 causes dilated cardiomyopathy by stimulating apoptosis without compensatory ventricular myocyte hypertrophy[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(10):1463-1474.
- [25] 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(医学版)*, 2004, 31(6):559-561.
- [26] 安静, 陈会君. 益气养阴活血方对病毒性扩张型心肌病小鼠 TNF- α mRNA 表达的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(9):1086-1087.
- [27] Bogomolovas J, Simoliunas E, Rinkunaite I, et al. A novel murine model of parvovirus associated dilated cardiomyopathy induced by immunization with VP1-unique region of parvovirus B19[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:1627184.
- [28] Kodama M, Matsumoto Y, Fujiwara M, et al. A novel experimental model of giant cell myocarditis induced in rats by immunization with cardiac myosin fraction[J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1990, 57(2):250-262.
- [29] 闫红梅, 李覃, 周欣, 等. 不同免疫方案建立实验性自身免疫性心肌炎小鼠模型的分析与评价[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(21):2684-2689.
- [30] Hartupee J, Szalai GD, Wang W, et al. Impaired protein quality control during left ventricular remodeling in mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor[J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(12):e004252.
- [31] Kryzhanovskii SA, Kolik LG, Tsorin IB, et al. Alcoholic cardiomyopathy: Translation model[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2017, 163(5):627-631.
- [32] Guo R, Hu N, Kandadi MR, et al. Facilitated ethanol metabolism promotes cardiomyocyte contractile dysfunction through autophagy in murine hearts[J]. *Autophagy*, 2012, 8(4):593-608.
- [33] 王庆涛, 王玉璟. 不同给药方式建立阿霉素心肌病模型的评价[J]. *长江大学学报(自科版)*, 2017, 14(12):80-83.
- [34] Talavera J, Giraldo A, Fernandez-Del-Palacio MJ, et al. An upgrade on the rabbit model of anthracycline-induced cardiomyopathy: shorter protocol, reduced mortality, and higher incidence of overt dilated cardiomyopathy[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:465342.
- [35] 强欢, 付蓉, 潘凯丽, 等. 不同剂量呋喃唑酮诱导 SD 大鼠扩张型心肌病模型的实验研究[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(10):1829-1835.
- [36] 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]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21(11):2147-2150.
- [37] Teerlink JR, Pfeffer JM, Pfeffer MA. Progressive ventricular remodeling in response to diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats[J]. *Circ Res*, 1994, 75(1):105-113.
- [38] Tzimas C, Johnson DM, Santiago DJ, et al. Impaired calcium homeostasis is associated with sudden cardiac death and arrhythmias in a genetic equivalent mouse model of the human HRC-Ser96Ala variant[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(11):1403-1417.
- [39] 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.
- [40] Hala P, Mlcek M, Ostadal P, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy as a chronic heart failure model in swine[J]. *J Vis Exp*, 2018, 12(132):57030.
- [41] Hulsmans M, Aguirre AD, Bonner MD, et al. A miniaturized, programmable pacemaker for long-term studies in the mouse[J]. *Circ Res*, 2018, 123(11):1208-1219.
- [42] 罗经宏, 李玲, 高修仁. 心肌梗死致心力衰竭大鼠模型构建方法的改进[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2012, 33(5):687-692.
- [43] 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.
- [44] Lin N, Badie N, Yu L, et al. A method to measure myocardial calcium handling in adult *Drosophila*[J]. *Circ Res*, 2011, 108(11):1306-1315.
- [45] Dvornikov AV, de Tombe PP, Xu X. Phenotyping cardiomyopathy in adult zebrafish[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2018, 138:116-125.

[收稿日期] 2019-02-19