

射血分数保留的心力衰竭动物模型的病理特征研究进展

董国菊¹, 刘剑刚¹, 官杰^{2,3}

(1. 中国中医科学院西苑医院心血管病科, 中国中医科学院心血管病研究所, 北京 100091;

2. 青岛市海慈医疗集团, 青岛 266033; 3. 天津中医药大学, 天津 300193)

[摘要] 射血分数保留的心力衰竭(heart failure with ejection fraction preservation, HFpEF)是目前心力衰竭(HF)的主要类型,但是尚无有效的防治方法。研发防治HFpEF的新药,阐释药物的药效、药理和药代学特点,亟需建立能够反映HFpEF的发病机制、病理特点的动物模型。本文将目前能够反映HFpEF病理特点的动物模型进行归纳,以期在目前基础上能够建立更有代表性,更能体现临床发病特点的HFpEF动物模型。

[关键词] 射血分数保留的心力衰竭(HFpEF); 动物模型; 病理机制; 研究进展

[中图分类号] Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2020)01-0074-06

心力衰竭(heart failure, HF)是多种心血管疾病的终末阶段,且发病率高而且预后差,是慢性心血管疾病防治的重要内容。2016年欧洲心脏病学会(ESC)最新的HF指南将HF分为3种类型^[1]:射血分数减低HF(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF, LVEF<40%)、射血分数保留HF(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF, EF≥50%)和射血分数中间值的HF(heart failure with midrange ejection fraction, HFmrEF, LVEF 40%~49%)。流行病学研究^[2]发现, HFpEF发病率逐年上升,病死率与HFrEF相当,但患者的生活质量受损更加明显。HF流行病学研究^[3,4]结果显示,我国心血管病患者人数处于持续上升阶段, HFpEF占HF总数的半数以上,是目前老年人的主要HF类型。最为棘手的是,治疗HFrEF

的临床方案并不适合HFpEF,目前为止尚无一种药物治疗证实可降低HFpEF的发病率和病死率,所以HFpEF已经成为心血管疾病防治领域的社会公共难题,使HF的防治工作显得愈发任重而道远。

研发防治HFpEF的新药,重点是改善患者的预后。目前,阐释药物的药效药理及药代学特点,亟需建立能够反映HFpEF的发病机制、病理特点的动物模型。HFpEF是一个与年龄、高血压、糖尿病和血脂代谢异常等多种危险因素和临床疾病相关的复杂临床综合征,如何构建与临床发病特点相似的模型是目前研究的方向和重点。不同的造模方法不仅存在技术和设备要求、造模时间和经济投入等差别,更重要的是会存在不同的心肌结构和功能的损伤,影响和评价治疗的效果、策略及作用靶点。为了更好地了解和研究HFpEF,兹将近年来有关HFpEF的动物模型制作及病理生理特点进行综述。

1 压力负荷型HFpEF模型

压力负荷型HFpEF模型是指HF的形成是由于心脏压力超负荷所致。主要表现在使心脏后负

[收稿日期] 2019-05-06

[基金项目] 中央本级重大增减支项目(2060302)

[作者简介] 董国菊(1973-),女,医学博士,主任医师,研究方向:中西医结合心血管病的基础和临床研究。

E-mail: 13691393589@163.com

[通信作者] 刘剑刚(1963-),男,研究员,研究生导师。

E-mail: liujiangang2002@sina.com

荷增加, 心肌收缩增加, 心肌细胞增殖、肥大, 逐渐纤维化, 最终导致心肌细胞舒张功能减低。目前常见的压力性 HFpEF 模型有以下几种。

1.1 Dahl- 盐敏感大鼠

DiNicolantonio 等^[5]研究表明, 摄入过量食盐能引起高血压及与其相关的并发症, 如舒张性 HF, 而控制高血压可有效降低发生 HF 的危险。李欣春等^[6]将 Dahl 盐敏感性大鼠给予 8% NaCl 高盐饲料喂养 20 周, 观察大鼠行为及体征, 检测大鼠血压、血清氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)含量, 彩色超声多普勒检测大鼠左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)及电子显微镜观察心肌组织以及肾脏组织的超微结构等, 结果显示, 高盐饲养的 Dahl 盐敏感性大鼠血压持续上升, 最高可达 250 mmHg, 血清 NT-proBNP 水平升高, 但是 LVEF 一直在 50% 以上。提示此种模型可较好地模拟正常大鼠继发高血压病进而发展成 HFpEF 模型的过程。Dahl 盐敏感性高血压大鼠是遗传性高血压大鼠的品系之一, 通过增加心脏后负荷使左心室舒张功能减退而逐渐形成 HFpEF 模型, 该模型无需进行手术和专门给药, 只需在其生长过程中给予盐即可成为高血压 HF 模型^[7]。

1.2 主动脉缩窄法

通过缩窄主动脉, 使主动脉压力升高而增加心脏后负荷, 从而引起心肌逐渐肥厚、重构, 最终心肌舒张功能逐渐减退而造成 HFpEF。根据缩窄动脉的位置不同可以分为主动脉弓缩窄和腹主动脉缩窄。主动脉弓缩窄手术多采取颈部进入, 需在全身麻醉支持下借助呼吸机辅助呼吸, 进而缩窄主动脉弓。这种模型制作方法, 动物死亡率较高, 术者须有比较丰富的经验和技 术支撑。腹主动脉缩窄手术多实施腹部入路, 虽然术后也容易出现感染死亡, 但死亡率相对较低。主动脉弓缩窄法制作 HFpEF 模型一般至少要 4 周左右成模时间^[8], 而腹主动脉缩窄法则需要更长的成模时间, 至少 6 周左右心脏超声才能表现出 HFpEF 相关特征^[9]。这两个模型也是通过增加心脏后压力负荷导致心室肥厚, 心脏舒张功能减退, 在 8 周之内都是以 HFpEF 为主, 随着时间进展, 有可能发展成为终末期的 HFrEF。

1.3 自发性高血压大鼠模型

自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)的高血压发生率高, 5 周龄时血压开始升高, 并持续上升, 到 10 周龄时血压可达 180 mmHg, 16 周龄时高血压的相关并发症已经形成, 收缩压在 160 mmHg 以上。随着血压升高, SHR 外周血管阻力持续增加, 心肌细胞逐渐肥大, 出现了与人类高血压患者相似的并发症即心、脑、肾的相关损害。SHR 模型的发病机制、心血管并发症及外周血管阻力变化等都与人类高血压患者相似, 是目前国际公认最接近于人类原发性高血压的动物模型^[10]。但是该模型动物价格较贵, 饲养条件要求高, 而且成模时间长, 4 月龄左右心脏超声方能出现 HFpEF 的结构特点。

1.4 继发性高血压大鼠模型

通过造模使肾动脉狭窄引起继发性高血压, 也可以引起与 SHR 类似的 HFpEF 模型。

1.4.1 单肾单夹肾血管性高血压 HFpEF 模型 该模型是通过切除一侧肾脏, 对对侧肾动脉进行缩窄术造成继发性高血压, 从而逐渐发展为 HFpEF 模型。该模型一般多选取雄性大鼠, 采用戊巴比妥钠麻醉, 文献报道多用银夹缩窄一侧肾动脉直径(也有用丝线结扎)。其血压升高的机制主要是血管紧张素系统激活以及交感神经活性增高, 然后引起心肌细胞肥大、增殖及心室重构, 从而造成 HFpEF 模型^[11]。但是这类模型手术成功率低, 死亡率高, 限制了研究应用, 目前已经较少使用。

1.4.2 两肾一夹型肾血管性高血压 HFpEF 模型 该模型是通过银夹狭窄一侧肾动脉, 造成该侧肾脏缺血, 而另一侧肾脏不触及, 也多选择雄性大鼠, 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉。其血压升高的机制主要是由于肾脏缺血而造成肾素增多, 肾素-血管紧张素系统激活所致^[12]。相比单肾单夹肾血管性高血压 HFpEF 模型, 该模型造模更简单, 成功率更高, 且与人类高血压病理过程具有相似性, 是目前常用的经典高血压动物模型, 也是目前研发 HFpEF 药物选用较多的一种模型。

1.4.3 双肾双夹型肾血管高血压 HFpEF 模型 该模型用银夹狭窄双侧肾动脉, 造成双侧肾脏缺血。通常选用雄性大鼠, 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉, 自制环形银夹分别钳夹双侧肾动脉起始部,

术后腹腔注射少量青霉素预防感染。该模型会持续激活肾素-血管紧张素系统,一方面直接收缩血管,另一方面增加交感神经递质的释放及醛固酮和内皮素等活性物质的释放,以脑血管硬化和心脏肥厚为主要特点,肾无严重结构和功能损害。与单肾单夹、双肾单夹法的高血压大鼠相比,双肾双夹肾血管性高血压大鼠血压峰值高且稳定,术后2周血压急骤上升,血压走势与SHR趋于一致,随观察时间延长,血压水平继续稳步升高,与人类高血压病的血压演变过程基本一致。与SHR相比,双肾双夹肾血管大鼠具有价格便宜、饲养容易、模型复制方法简单等优点。该模型是我国首创的高血压大鼠模型,目前正在国内推广使用,并逐渐被国外专家认可^[13]。

1.5 肺动脉高压型 HFpEF 模型

Meng 等^[14]认为 HFpEF 不仅与左室舒张功能不全有关,也常常继发于临床代谢综合征,肺动脉高压同样是引起 HFpEF 的常见临床病因。迄今为止,人们之所以缺乏有效方法治疗 HFpEF,主要归咎于缺乏有效的动物模型。通过对36个品系小鼠进行高脂饲料的造模筛选,最终发现 AKR/J, NON/shiLtJ 和 WSB/EiJ 小鼠在高脂饲料喂养下更容易发展为肺动脉高血压导致的 HFpEF,尤其 AKR/J 小鼠,造模可重复性好,通过连续20周的高脂饲料喂养,AKR/J 小鼠会出现肺动脉压升高,右室收缩压升高,左室舒张末压升高,进而出现左室和右室肥厚,同时合并糖耐量异常,是一种理想的、安全有效的肺动脉高压型 HFpEF 模型。

Wallner 等^[15]等建立了一种猫科动物肺动脉高压导致的 HFpEF 模型。选择家养雄性短毛猫,采用传统方法结扎缩窄主动脉,通过4个月缓慢持续的压力负荷,模型逐渐出现左房扩大,向心性左室肥厚,并最终出现肺动脉高压和左室主收缩功能减退的 HFpEF 模型。

2 缺血型 HFpEF 模型

慢性心肌缺血是由于高血压、高血脂、高血糖、吸烟等因素造成冠状动脉狭窄或者堵塞,进而逐渐导致心肌缺血,缺血性 HFpEF 模型更适合同研究冠心病慢性心肌缺血引起的缺血性心脏病

的病理生理过程。造模方法主要有冠状动脉外慢性收缩法、冠状动脉内慢性狭窄法以及药物法。

2.1 冠状动脉外慢性收缩

又称 Ameroid 缩窄环模型,是目前应用比较广泛的慢性心肌缺血模型,通常使用大型动物如猪、犬等,此模型的缩窄环由酪蛋白吸湿物制成,外包钢制套环,通常置于冠状动脉左回旋支,吸湿物会吸收组织液并向内膨胀,在压迫动脉2~4周后会完全堵塞冠状动脉。这类模型通常选择中、大型动物,经济造价高,且造模死亡率较高,缺血面积大的往往发展为射血分数减低的心衰模型,并且缺血面积与选择的实验动物有关^[16]。

2.2 冠状动脉内慢性狭窄

冠状动脉内慢性狭窄是通过微创介入方法,经冠状动脉左前降支植入栓塞物或可机械性损伤血管内膜的球囊,随植入时间延长可栓塞冠状动脉或因损伤导致血管平滑肌细胞迁移致血管狭窄,引起心肌慢性缺血性改变,从而导致心肌损伤^[17]。一种方法是经导管在冠状动脉前降支内注入微栓塞球堵塞冠状动脉^[18],并不造成明显的心肌梗死,而是以慢性缺血为主,从而形成 HFpEF 模型。后又有学者^[19]对这种方法进行了改良,夹闭主动脉后经左心室内注射月桂酸钠达冠状动脉,造成冠状动脉微栓塞心肌缺血模型。与传统微球栓塞相比,所形成的微血栓中不但有血小板的聚集及纤维蛋白水平的升高,而且还伴有内皮损伤及较严重的炎症细胞浸润;二者所形成的微梗死灶皆为楔形呈局灶性分布,但月桂酸钠组梗死部位炎症反应较重,在病理发病机制上比较贴近于临床。月桂酸钠构建的大鼠冠状动脉微栓塞模型,最佳剂量和时间点分别为 200 μ g 和 3 h。冠状动脉内栓塞造模的这种操作往往需要在猪等大动物身上进行,操作复杂,条件要求高且费用昂贵。

2.3 异丙肾上腺素法

异丙肾上腺素是 β 受体兴奋剂,可以使心率加快,心脏收缩增强,心肌耗氧及心脏负荷增加,导致心肌相对缺血缺氧而出现心脏功能衰竭^[20]。徐为民等^[21]用 10 mg/kg 盐酸异丙肾上腺素每日腹部皮下注射,至3周时,小鼠由于心率加快,心肌强烈收缩,出现心肌缺血而导致的心肌细胞坏

死及纤维化,继而出现心脏功能衰竭。该模型可操作性强,小动物也可以进行造模,需要的造模周期也较短,一般3~4周即可。但是该种动物模型稳定性差,与异丙肾上腺素的剂量有关,其坏死面积为小灶性坏死或者融合坏死,不能精确定位梗死区域,和临床的心肌梗死有一定差异。

3 复合型 HFpEF 模型

高血压、血脂代谢异常、糖尿病、冠心病、左室舒张功能不全、心律失常等都与 HFpEF 的发生发展密切相关,故临床上 HFpEF 往往与多种临床并发症共存,故复合了糖尿病、血脂异常、高血压等多种病理机制的复合模型更能模拟临床 HFpEF 的发病过程。

3.1 高血压合并高脂血症

高脂饲料通常是在基础饲料上添加猪油、胆固醇、胆酸钠等,长时间喂食后会使动物血脂升高,血管狭窄,血液流动减慢,此种方法比较接近人类因缺少运动、嗜食肥甘厚味等罹患的慢性心肌缺血。但是单纯高脂饲料喂养不足以造成 HFpEF 模型,故常联合其他因素造成复合模型。高血压合并高脂血症模型即是以高脂饲料喂养 SHR,构建高血压合并高脂血症大鼠 HFpEF 模型,为高血压合并高脂血症引起的 HFpEF 提供药理和药效及发病机理的相关研究。对 SHR 大鼠连续高脂饲料喂养 23 周后,血脂水平紊乱明显,心肌细胞肥厚明显,肾组织小叶间动脉血管壁显著性重构,提示 SHR 合并高脂饮食更能模拟人类高血压合并高脂血症的临床表现,有望广泛用于 HFpEF 的相关研究。但是与单纯的 SHR 相比,该模型更符合临床发病特点,但是和 SHR 一样,造模费用高,历时长^[22]。

3.2 高脂血症联合异丙肾上腺素

联合高脂饲料喂养和异丙肾上腺素皮下注射的方法制造 HFpEF 模型。先每日给予大鼠高脂饲料(3.5%胆固醇、10%猪油,0.2%丙硫氧嘧啶、0.5%胆酸钠、5%白糖、80.8%基础饲料)喂养,8 周后皮下注射异丙肾上腺素 4 mg/kg,对照组给予等容量的生理盐水,连续 3 次,每间隔 24 h,诱发冠状动脉痉挛心肌缺血^[23]。这种复合模型成本低,造模时间比单一因素时间短,与临床发病

更有相似性。

3.3 高血压合并糖尿病

Bonow 等^[24]发现左室 HFpEF 中 53%~60% 为高血压性心脏病,20%~26% 为冠心病,10% 为肥厚性心肌病。以上数据证明高血压是引起左室 DHF 的常见病因之一。糖尿病性心肌病(DCM)是糖尿病的重要慢性并发症之一,其核心病理改变是心肌间质纤维化,主要表现为心肌细胞外基质堆积、心肌肥厚及心肌重构^[25]。DCM 心脏顺应性降低,心脏收缩及舒张功能障碍,是糖尿病心脏病变导致 HF 的重要原因。

高血压合并糖尿病模型即是结合 2 种危险因素制造的 HFpEF 模型,更能贴近临床发病特点。一般是在高血压模型基础上复合腹腔注射丁胺卡那霉素及链脲佐菌素作为造模要素。或先用二肾一夹的方法制作高血压大鼠模型,再以尾静脉注射链脲佐菌素(STZ, 40 mg/kg),制成高血压糖尿病模型^[26]。这种复合模型较单一的高血压模型和糖尿病模型更能反映 HFpEF 的发病特点。

3.4 高脂合并糖尿病

高糖高脂膳食基础上联合 STZ 诱导法。大鼠喂高糖高脂饲料 6 周后,按 30 mg/kg 剂量一次性腹腔注射 STZ,72 h 后尾静脉取血测空腹血糖,大于 7.77 mmol/L 者为造模成功,继续喂养高糖高脂饲料 6 周,即可出现 HFpEF 的病理特点^[27]。

3.5 高血压合并抑郁

采用 SHR 模型,同时结合力竭游泳(每周 6 次,每次游泳至耐力极限,即大鼠四肢划动无力,身体竖立,整个头部浸入水中,10 s 不能自行浮出水面为力竭,立即将大鼠捞出)、高脂饮食饲养等方法诱导建立高血压 HFpEF 大鼠模型,连续造模 12 周,观察其表现及相关生化指标,探讨 HFpEF 抑郁的生物学基础。

4 结语

HFpEF 和 HFrEF 虽然有着相似的临床表现,但其病理生理过程 and 治疗方法却不尽相同^[28],目前治疗 HFrEF 的指南不适用于 HFpEF 的治疗,HFrEF 患者生存率已经得到明显改善,而 HFpEF 的治疗却不尽如人意^[29]。原因之一就是目前尚没有

公认的能代表 HFpEF 临床发病特点的模型出现。

通过对目前能在一定程度上反映 HFpEF 病理特点的模型进行综述, 可以看到不同模型有不同的发病特点, 不同模型有不同的造模周期, 不同模型有不同的技术含量。虽然不同模型为研究不同侧重点提供了更好的针对性, 但是普适性的 HFpEF 模型更具有代表性。而复合模型将会是普适性 HFpEF 模型的主要发展方向, 通过联合 2~3 种甚至是更多种因素共同导致的 HFpEF 模型将更加符合临床 HFpEF 的发病特点, 比如高血压、高血脂合并高血糖, 如果模型造模时间超过 12 周, 基本也符合了高龄这一特点。除了模型的病因模拟, 造模成功的关键评价指标也需要规范, 不仅 EF 要大于 50%, 同时要伴有左心室结构的改变, 比如左心室的肥厚、左心室舒张功能减退, 同时伴有左心房的扩大和 / 或左房压力的升高, 需要特别注意的是左心室的舒张末内径一般在正常范围内。总之, 适合的 HFpEF 动物模型需要不断的摸索和探索, 方能更加贴近临床, 为研发新药做好坚实的基础。

参考文献:

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8):891-975.
- [2] Pandey A, Khera R, Park B, et al. Relative impairments in hemodynamic exercise reserve parameters in heart failure with preserved ejection fraction: a study-level pooled analysis[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(2):117-126.
- [3] 张健, 张宇辉. 多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究一病因、临床特点和治疗情况初步分析[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(5):413-416.
- [4] 周京敏, 崔晓通, 葛均波. 中国心力衰竭的流行病学概况[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(12):1081-1021.
- [5] DiNicolantonio JJ, Chatterjee S, O'Keefe JH. Dietary salt restriction in heart failure: where is the evidence[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 58(4):401-406.
- [6] 李欣春, 梁昊, 胡志希, 等. 高血压心力衰竭大鼠动物模型的研制[J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(3):245-248.
- [7] Wu Y, Takahashi H, Suzuki E, et al. Impaired response of regulator of Gαq signaling-2 mRNA to angiotensin II and hypertensive renal injury in Dahl salt-sensitive rats[J]. *Hypertens Res*, 2016, 39(4):210-216.
- [8] 刘帅辉, 周越, 何昕, 等. 脑钠肽对压力负荷诱导的小鼠心力衰竭的影响及作用机制[J]. *中山大学学报: 医学版*, 2018, 39(4):500-510.
- [9] Podesser BK, Kreibich M, Dzilic E, et al. Tenascin-C promotes chronic pressure overload-induced cardiac dysfunction, hypertrophy and myocardial fibrosis[J]. *Hypertens*, 2017, doi:10.1097/HJH.0000000000001628. [Epub ahead of print]
- [10] Doris PA. Genetics of hypertension: an assessment of progress in the spontaneously hypertensive rat[J]. *Physiol Genomics*, 2017, 49(11):601-617.
- [11] 孙琪, 黄荣桂, 郑兴中, 等. 一肾一夹肾血管性高血压动物模型的制作[J]. *临床军医杂志*, 2007, 35(6):812-815.
- [12] Al-Qattan KK, Thomson M, Ali M. Garlic extract increases non-clipped kidney tubular natriuresis and diuresis in the 2-kidney, 1-clip rat model: Significance in hypertension[J]. *Pathophysiology*, 2017, 24(4):317-325.
- [13] 曾进胜, 黄如训. 易卒中肾血管性高血压大鼠模型及应用[J]. *中山医科大学学报*, 1996, 17(4):241-244.
- [14] Meng Q, Lai YC, Kelly NJ, et al. Development of a mouse model of metabolic syndrome, pulmonary hypertension, and heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(4):497-505.
- [15] Wallner M, Eaton DM, Berretta RM, etc. A Feline HFpEF model with pulmonary hypertension and compromised pulmonary function[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16587.
- [16] 施冰, 郭艳红, 邓小莉, 等. 中国实验小型猪慢性心肌缺血模型的制备[J]. *中国临床保健杂志*, 2006, 9(2):134-136.
- [17] Chilian WM, Mass HJ, Williams SE, et al. Microvascular occlusions promote coronary collateral growth[J]. *Am J Physiol*, 1990, 258(4):H1103-H1111.
- [18] 傅发源, 陈良龙. 一种新的大鼠冠状动脉微栓塞模型[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2004, 2(4):296-299.
- [19] 沈成兴, 梁春, 陈良龙, 等. 经冠状动脉内注射月桂酸钠构建大鼠冠状动脉微栓塞模型[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 13(4):447-450.
- [20] 梁娟, 刘越, 尹新华, 等. 异丙肾上腺素所致心肌损伤动物模型的研究进展[J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(1):110-114.
- [21] 徐为民, 孙志, 陈欢, 等. 两种心肌纤维化动物模型基本情况比较[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(4):708-711.
- [22] 赵胜楠, 何黎黎, 李自强, 等. 高血压合并高脂血症大鼠模型的实验研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(2):33-40.

- [23] 刘明, 刘杨, 邓颖, 等. 飞龙掌血提取物对高脂血症心肌缺血大鼠炎症因子的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(2):65-69.
- [24] Fischer M, Baessler A, Hense HW, et al. Prevalence of leftventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample[J]. Eur Heart J. 2003, 24(4):320-328.
- [25] Trachanas K, Sideris S, Aggeli C, et al. Diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to treatment[J]. Hellenic J Cardiol, 2014, 55(5):411-421.
- [26] 吴晓晖, 朱健华, 盛红专. 培哚普利对早期扩张型心脏病大鼠心室重构和内皮素转换酶的影响[J]. 天津医药, 2007, 35(9):684-686.
- [27] 董世芬, 洪纓, 孙建宁, 等. 实验性糖尿病心肌病大鼠模型建立及心脏功能和结构相关性分析[J]. 中国实验动物学报, 2010, 18(6):457-462.
- [28] Lüscher TF. Heart failure with preserved ejection fraction: unravelling an enigma[J]. Eur Heart J, 2018, 39(30):2763-2766.
- [29] 射血分数正常心力衰竭诊治的中国专家共识[J]. 中国医刊, 2010, 45(11):63-67.

The Research Progress of Pathological Characteristics of Animal Models with Heart Failure with Ejection Fraction Preservation

DONG Guoju¹, LIU Jiangang¹, Guan Jie^{2,3}

(1. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Institute of cardiovascular disease of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. Qingdao Hiser Medical Group, Qingdao 266033, China;

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Corresponding author: LIU Jiangang. Email: liujiangang2002@sina.com

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

[Abstract] Heart failure with ejection fraction preservation (HFpEF) is the main type of heart failure at present, but there is no effective prevention and treatment method. To develop new drugs on preventing HFpEF and elucidate its pharmacodynamic and pharmacological characteristics, it is urgent to establish animal models that can reflect the pathogenesis and pathological characteristics of HFpEF. We reviewed the animal models that can reflect the pathological characteristics of HFpEF. And we expect more representative HFpEF animal models can be created further.

[Key words] Heart failure with ejection fraction preservation (HFpEF); Animal models; Pathological mechanism; Research progress