

姜笑雨,张连峰,吕丹. 心律失常动物模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(6): 116-121.

Jiang XY, Zhang LF, Lyu D. Progress in research using animal models of arrhythmia [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(6): 116-121.

doi: 10. 3969/ j. issn. 1671-7856. 2021. 06. 018

心律失常动物模型研究进展

姜笑雨¹,张连峰^{1,2},吕 丹^{1,2*}

(1.中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,北京 100021;2.中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心,北京 100021)

【摘要】 心律失常是最常见的循环系统疾病之一,可影响心、脑、肾等多个重要脏器的功能,重症可危及生命,由心律失常导致的心源性猝死可占所有死亡的 25%。至今,心律失常的潜在病理生理学机制仍不完全清楚,对心律失常发病机制的深入研究有助于临床新的防治策略的研发,而精准动物模型的建立是发病机制研究的重要基础,同时作为研究工具,可用于发病机制及药物干预措施研究的必备材料。所以本文对国内外心律失常动物模型的研究进展,包括模型应用的物种特点,制备原理以及模型应用等进行总结和比较,以期心律失常相关研究及模型选择提供依据。

【关键词】 心律失常;动物模型;机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 06-0116-06

Progress in research using animal models of arrhythmia

JIANG Xiaoyu¹, ZHANG Lianfeng^{1,2}, LYU Dan^{1,2*}

(1. Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, National Health Commission of China (NHC), Institute of Laboratory Animal Science, Peking Union Medicine College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China.

2. Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Diseases, Institute of Laboratory Animal Science, Peking Union Medicine College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021)

【Abstract】 AbstractArrhythmia is one of the most common abnormalities of the circulatory system and can affect the functions of many important organs, including the heart, brain, and kidneys. Severe arrhythmia can be life-threatening; sudden cardiac death caused by arrhythmia accounts for approximately 25% of all deaths. The underlying pathophysiological mechanism of arrhythmia remains incompletely understood. In-depth research on the pathogenesis of arrhythmia is helpful to the development of new clinical prevention and treatment strategies, and the establishment of precision animal models is an important basis for the study of pathogenesis. Such models are not only effective research tools but can also be used for the study of pathogenesis and drug intervention measures. Therefore, this article summarizes and compares the progress in research using animal models of arrhythmia in China and abroad, including the species characteristics of the model application, the preparation principle, and the model application. The overall aim is to provide a basis for the selection of models for arrhythmia-related research.

【Keywords】 arrhythmia; animal models; mechanism

[基金项目] 国家自然科学基金(31872314)。

[作者简介] 姜笑雨(1995—),女,硕士,研究方向:心血管疾病相关动物模型创制。E-mail: jiangxiaoyu@cnilas.org

[通信作者] 吕丹,女,博士,副研究员,硕士生导师,研究方向:心血管疾病相关动物模型创制及发病机制研究。E-mail: lvd@cnilas.org

心律失常 (cardiac arrhythmia) 是指心脏冲动的频率、节律、起源部位、传导速率与激动次序异常。心律失常通常是由遗传易感性、环境因素 (食物诱导及物理化学刺激等) 和心血管或其他疾病之间的相互作用而产生的。心律失常能够导致心源性猝死 (sudden cardiac death, SCD), 可占有所有死亡的 25%^[1]。触发活动或自律性增强可导致异常脉冲的形成以及心脏传导系统异常, 使原来具有正常自律性的心肌细胞产生异常冲动的发放, 成为异常自律性心肌细胞, 甚至使原本不具有自律性的心肌细胞具有自律性, 从而导致心律失常。离子通道的异常表达或功能改变、心脏兰尼碱受体 2 (RyR2) 异常等均可诱导心律失常。

目前, 在临床上心律失常可采用药物、导管消融术及植入装置 (控制心力衰竭的植入式心脏除颤器等) 等治疗手段^[2]。尽管对心律失常患者的治疗已获得一定疗效, 但对心律失常发病机制的研究仍不十分清楚。优良的动物模型能够很好地复制临床患者表型, 同时作为研究工具, 能够用作发病机制及药物干预措施研究的必备材料。

目前在心律失常分子基础、发病机制等研究中, 经常使用的动物模型包括小鼠, 大鼠, 兔, 犬, 山羊和猪等。小鼠及大鼠的优点是基因背景信息齐全, 商品化试剂丰富, 易繁殖, 相对经济, 心脏活力强, 心电图稳定等。而大动物的优点是重复性好, 实验操作对动物造成的损伤相对较小, 存活率高, 并且更符合人体解剖和血流动力学的特点。但不同物种心律失常动物模型的表型特点及制备方法各异, 所以本文对国内外心律失常动物模型的研究进展进行总结, 包括模型应用的物种特点, 制备原理, 以及模型应用等。

1 小鼠心律失常模型

小鼠因其饲养成本低、繁殖迅速、体型小、操作简便、背景清楚以及各种成熟的商业化试剂多等原因, 日益成为发现基因功能、探索细胞过程、研究人类疾病机制、加速药物研发和药效评估的重要动物模型。由于 CRISPR/Cas9 基因组编辑的技术手段的成熟, 小鼠模型已广泛应用于描述特定基因和信号通路在心律失常发病机制中的作用的研究中。然而, 鉴于小鼠较小的心脏体积, 这使一些干预措施受到限制, 甚至是不可能的。此外, 小鼠心律失常的电生理特性和机制与人类有很大不同, 导致小

鼠心律失常模型的进一步发展受到限制。目前在小鼠动物模型中, 常见的心律失常类型包括心房颤动, 心室颤动以及房室传导阻滞等。

1.1 小鼠房颤模型

心房颤动 (Atrial Fibrillation, AF) 是一种具有高发生率、高死亡率的常见心律失常。Chen 等^[3]及 Guo 等^[4]麻醉小鼠后, 通过食管电极进行心房起搏, 成功诱发小鼠房颤。Pan 等^[5]及 Maruyama 等^[6]构建 α MyHC-FKBP12 转基因小鼠成功建立房颤模型, 其机制可能与 FKBP12 介导的 INa 失调有关。总结以往研究报道, 房颤鼠模型并不能模拟人类房颤的典型触发因素, 所以仍需建立更合适的动物模型。

1.2 小鼠室颤模型

王振涛等^[7]成功利用氯仿诱发小鼠室颤。Luja 等^[8-9]发现缺血再灌注小鼠可以导致室颤。缺血再灌注时, 机体会产生大量的氧自由基, 加重细胞膜的不稳定性, 降低线粒体膜电位, 引起细胞损伤, 引发心律失常^[10-11]。

1.3 小鼠房室传导阻滞模型

房室传导阻滞 (atrioventricular block, AVB) 是一种危及生命的心律失常, AVB 大型动物模型由于耗费资源多, 并且不能广泛用于标准台式研究等原因, 发展受限。因此, 小动物模型便显得尤为重要, 正确反映临床指标的 AVB 小动物模型将加速对疾病进展和病理生理学的理解以及治疗策略的发展^[12]。Bignolais 等^[13]人使用射频消融中断房室结的传导, 在小鼠体内成功建立了 AVB 模型。

2 大鼠心律失常模型

大鼠在心脑血管、神经系统和药物代谢等方面比小鼠更接近于人类, 大鼠是评估试验药物心脏电生理效应和研究心血管疾病中离子通道分布及作用的重要工具, 大鼠模型可以弥补大型动物 (如猪、犬、羊等) 和小型动物 (如小鼠) 的缺点, 在心脑血管疾病相关研究中仍占主导地位, 手术操作和术后研究较为广泛^[14]。近年来, 由于 CRISPR/Cas9 等核酸酶技术介导的基因编辑技术的成熟和广泛应用, 使各类大鼠动物模型迅速发展, SD 和 Wistar 是最常用的背景品系^[15-16]。

与小鼠相似, 大鼠同样具备繁殖快、饲养管理成熟、经济及背景清晰等优势。与小鼠相比, 其体积更大, 解剖操作相对简易, 对疾病抵抗力更高。但大鼠同样因为心脏大小、心率、耗氧量、收缩力等

的差异,使其心律失常的电生理特性,如动作电位形态和持续时间、离子通道分布等与人类有很大不同。目前在大鼠动物模型中,常见的心律失常类型包括心房颤动、室性心动过速、房室传导阻滞等。

2.1 大鼠房颤模型

小鼠因为心房太小难以容纳多折返环等原因,导致其房颤模型的建立尚处于起步阶段。而大动物因操作复杂、实验成本高及个体差异大等原因,亦对应用有所限制。因此,建立大鼠房颤模型,对提高新药筛选效率、理解疾病过程以及研究房颤发生机制具有重大意义。

Lv 等^[17]通过尾静脉注射乙酰胆碱-氯化钙混合液,成功建立大鼠房颤模型,并用该模型验证了 miR-27b-3p 通过靶向 Wnt3a 可以调控 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,从而减轻心房颤动大鼠的心房纤维化。乙酰胆碱能够与大鼠心房肌细胞 M_2 (毒蕈碱受体 M_2 亚型)受体结合,进而激活乙酰胆碱依赖性钾通道,缩短动作电位时程和有效不应期^[18-19]。L 型钙离子电流是动作电位平台期除极的主要电流,大鼠体内瞬时注入大量 Ca^{2+} ,导致钙通道蛋白表达降低,钙离子内流减少,心房肌细胞动作电位除极减慢,有效不应期缩短,促使房颤发生^[20]。Guasch 等^[21]以大鼠为研究对象,通过活动平板高强度运动建立房颤大鼠模型,其机制可能与自主神经变化、心房扩张和纤维化有关。其中,迷走神经的促进尤其重要,它通过增强压力反射反应和心肌细胞对胆碱能刺激的敏感性而发生。李阅历等^[22]以大鼠为模型,经食道起搏,建立 AF 模型。该造模方式具有成功率高、重复性好、稳定性高、造模周期短,发病机制以及病理改变与临床接近等优点,是较理想的方法之一。

2.2 大鼠室性心动过速模型

目前室性心动过速模型的建立都是在心梗的基础上经由药物或电刺激诱导制备的,但这类模型在可诱导性或诱发后模型的稳定性等方面还有很大不足。迄今为止,心梗后室性心动过速仍无非常理想的动物模型。

开胸法结扎左前降支建立急性心肌梗死动物模型,腹腔注射异丙肾上腺素,通过程序电刺激方法已成功建立室性心动过速大鼠模型,其机制可能与异丙肾上腺素通过兴奋 β_1 和 β_2 受体,使心肌收缩力加强,心律加快,房室传导加速,并能引起异位节律有关^[23]。这种模型的诱发率高,诱发后模型维

持比较稳定,为研究心梗后心律失常的发生机制及分子基础等提供了一种较为理想的动物模型。

2.3 大鼠房室传导阻滞模型

转基因小鼠模型可以显示自发性房室传导阻滞,但其阻滞的程度和持久性是不可预测的,因为 AVB 是转基因修饰的副作用,而不是直接效应^[24]。因此,转基因小鼠 AVB 模型应用受限,仍需建立其他物种的 AVB 模型。

在大鼠中线胸骨心包切开之后,将乙醇注入房室交界区,建立房室传导阻滞模型,其机制可能与乙醇注入心脏组织可造成心肌细胞溶解、凋亡、缺血坏死或直接导致心脏组织化学损伤有关^[25-27]。然而,重复的乙醇注射会导致心肌的整体损伤、心室腔内的凝固、全身并发症和最终的死亡^[28]。导管消融虽是目前治疗房颤的前沿技术,但在动物模型应用中需要使用符合啮齿类动物大小的定制射频消融导管,阻碍了常规实验室的广泛实施^[29]。Kim 等^[30]通过心外膜下向房室结区域输送电能并随后纤维化,成功获得大鼠长期存活的 AVB 模型。Kim 等建立的方法是一种不同于以前在啮齿类动物中创造 AVB 的方法,即房室结区域细胞毒性化学物质注射^[31],或使用定制的射频消融导管射频房室结消融^[13,32],或大鼠右侧开胸后,利用细针通过电烙术在心外膜下向 AVN 区域传递热量^[33]。

3 兔心律失常模型

兔子模型被广泛用于实验性心脏电生理研究,因为与较大的动物(如狗、羊、猪等)相比,其成本较低,同时与较小的动物(如大鼠、小鼠等)相比,其提供了人类心脏电生理活动的合理近似值。在波长和心脏大小之间的关系、强瞬时外向 Ito 电流以及复极 IKr 和 IKs 电流的类似动力学方面,兔子的心脏电生理特征已被证明与人类的相匹配^[34]。

由于兔房颤引起的电生理改变与人类一致,因此利用兔进行房颤病理过程以及发病机制的研究比较合理。但是,兔房颤持续时间相对较短,并且通常需要药理学诱导。此外,与小鼠、大鼠相比,很少有基因修饰的兔心律失常模型。兔对外源性胆固醇吸收率高,对高血脂症清除能力相对较低,是研究高血脂症对心律失常影响中常见的动物模型。目前在兔动物模型中,常见的心律失常类型包括心房颤动、心室颤动等。

3.1 兔房颤模型

分离右侧颈内静脉、肺静脉,然后在肺静脉主

于任意处使用自制双电极电刺激,成功建立兔房颤模型^[35]。将电极置于左心房或右心房,进行心内膜或心外膜起搏,也可成功建立房颤模型,这可能与电刺激引起心肌电重构、结构重构有关。采用静脉注射乙酰胆碱合并氯化钙(Ach-CaCl₂)混合溶液,也能成功制备兔房颤模型^[36-38]。

3.2 兔室颤模型

由于大型动物很难获得和维持,小鼠和大鼠大多发生非持续性心室颤动,这种颤动在没有缺血/再灌注或钙超载的情况下很难发生,此外,如果需要电生理定位,小鼠和大鼠的心脏太小,无法支持多个电极等原因,兔子模型在室颤研究中便显得尤为重要。兔子作为中等大小的动物,因其具有易于获得和维护,心脏足够大可以进行各种测试的优点,适合建立室颤模型。兔麻醉后,分左心室、右心室两组分别进行刺激。在左心室组,导管通过左颈总动脉引入左心室。右心室组打开胸腔,经右颈静脉将导管导入右心室。两种模型都能实现持续性室颤,其中左心室组采用的实验条件在诱发持续性心室颤动方面更具生理学意义且更有效^[39]。国内外学者描述的诱发室颤的主要方法是缺血/再灌注、使用心律失常药物或电刺激心脏。然而,前两种方法具有局限性,即缺血/再灌注法能够引起活性氧产生加剧、细胞钙浓度增加等从而导致心脏纤维坏死,结构扭曲;药物的使用会干扰心脏正常的生理情况,对结果造成影响。相比之下,心脏的电刺激会导致折返性心律失常,而不会影响心肌细胞^[40-41]。

4 犬心律失常模型

与小鼠、大鼠、兔模型相比,大型动物的心率等电生理特点与人类相似。但大动物模型因成本高、繁殖周期长、基因打靶困难及所需化合物剂量大等原因,所以不适合新化合物筛选,同时大动物研究,不易被伦理接受,进一步限制了应用。目前在犬动物模型中,常见的心律失常类型主要是心房颤动。

分离犬右外颈静脉,将双刺激电极经颈静脉进入心脏,双电极分别放在犬的右心室尖端和右心耳同时进行电刺激,可成功诱发房颤^[42]。Saengklub 等^[43]通过将双极起搏导管经左颈静脉放置于右心耳以及注射去氧肾上腺素的方式,成功建立 AF 模型。大多数麻醉剂会影响自主神经平衡,并且许多麻醉剂是潜在的副交感神经阻滞剂。快速心房起

搏能够减少心房有效不应期,减慢心房传导,并增加电生理异质性^[44]。肾上腺素能神经刺激可以增加左右心房不应期和心房内不应期之间的差异,而造成心房不应期的异质性,引起自发的动作电位^[45]。李晖等^[46]对犬的心房进行高频刺激也成功诱发犬房颤模型。

5 山羊心律失常模型

羊由于心率与人较为接近,也被成功应用于房颤模型研究。Opačić 等^[47]对山羊心房进行电刺激建立房颤模型。Angel 等^[48]用同样的方法,也成功诱发山羊房颤。

6 猪心律失常模型

猪与其他大型动物如羊、狗相比,在心脏大小和冠状动脉解剖、血液动力学、生理和生物化学等方面与人类更具相似性,并且具有大量与人类相同的酶、蛋白质等,因此特别适用于心律失常的药物研究和开发。但猪同样也具有大型动物的缺点,如可获得性较低、成本较高、实验耗时长、大多数机构缺乏合适的动物设施以及社会对其用于实验的接受程度普遍较低等原因。Lee 等^[49]将猪麻醉后行胸骨正中切开,将刺激电极置于左心耳成功诱导房颤。这种房颤诱导方法起效快、可复制、可持续,更易于新技术和方法的评估。Liang 等^[50]通过经皮电刺激的方法成功诱导猪室颤模型。

7 小结与展望

动物模型的建立不仅有助于对心律失常的病理生理机制的深入理解,而且有助于新药物、新设备或新干预手段的发现和检测。理想的动物模型不仅要概括导致心律失常的因果链的各个组成部分,还要概括整个过程中的每一步。多年来,国内外文献报道了很多种心律失常动物模型的建立方法,本文对小鼠、大鼠及兔等心律失常动物模型的建立进行了比较和总结。正常小鼠由于心房较小,难以容纳多折返环等原因,使得一些干预措施受到限制,甚至是不可能的,因此小鼠房颤、室颤等心律失常模型应用较少。而大鼠在心脑血管、神经系统和药物代谢等方面比小鼠更接近于人类,使其成为评估试验药物心脏电生理效应和研究心血管疾病中离子通道分布及作用的重要工具,大鼠房颤模型应用较为广泛。同时,由于小鼠、大鼠的心脏大小、

心率、耗氧量、收缩力等与人类具有差异,使其心律失常的电生理特性,如动作电位形态和持续时间、离子通道分布等与人类有很大不同,所以其进一步的发展受到限制。大动物心律失常模型仍具有非常重要的研究价值,但大动物模型成本高,不适合标准台式研究,不易被伦理接受。

因为心律失常确切的电生理机制以及病理过程仍不十分清楚,并且心律失常类型不同其发生机制也不完全相同等原因,给新药的研究和应用带来难度,所以动物模型的使用十分重要。现有的动物模型往往由单一致病因素引发,症状表现单一,不能全面体现出心律失常的发病机制及临床表现的复杂性,与人类心律失常表现的症状多样性存在一定差距,并且不能完全满足模拟临床特征的实验研究需要。因此,心律失常动物模型未来的研究应尽可能全面地模拟人类临床疾病病理进程,大小鼠模型应朝着更接近人类电生理学特征、临床表现等方向进行,而大动物模型则应注重降低成本、增加伦理普及等。相信随着科技的发展,研究者们能够不断完善研究方法及评价体系,发现更适合人类心律失常研究的多样化的精准动物模型。

参考文献:

[1] Clauss S, Bleyer C, Schüttler D, et al. Animal models of arrhythmia: classic electrophysiology to genetically modified large animals [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(8): 457-475.

[2] Fu DG. Cardiac arrhythmias: diagnosis, symptoms, and treatments [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(2): 291-296.

[3] Chen WJ, Chang SH, Chan YH, et al. Tachycardia-induced CD44/NOX4 signaling is involved in the development of atrial remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 135: 67-78.

[4] Guo X, Yuan S, Liu Z, et al. Oxidation-and CaMKII-mediated sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak triggers atrial fibrillation in aging [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(6): 645-652.

[5] Pan Z, Ai T, Chang PC, et al. Atrial fibrillation and electrophysiology in transgenic mice with cardiac-restricted overexpression of FKBP12 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(2): H371-H379.

[6] Maruyama M, Li BY, Chen H, et al. FKBP12 is a critical regulator of the heart rhythm and the cardiac voltage-gated sodium current in mice [J]. *Circ Res*, 2011, 108(9): 1042-1052.

[7] 王振涛, 李东洋, 常红波, 等. 抗纤益心浓缩丸对心律失常动物模型影响的实验研究 [J]. *新中医*, 2017, 49(8): 8-10.

[8] Lujan HL, DiCarlo SE. Reperfusion-induced sustained ventricular tachycardia, leading to ventricular fibrillation, in chronically instrumented, intact, conscious mice [J]. *Physiol*

Rep, 2014, 2(6): e12057.

[9] Lujan HL, Rivers JP, DiCarlo SE. A single electrical pulse within the protective zone of each cardiac cycle prevented reperfusion-induced ventricular tachycardia in conscious mice [J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(2): e13578.

[10] Zouein FA, Booz GW. Targeting mitochondria to protect the heart; a matter of balance? [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(7): 885-888.

[11] Perdicaro DJ, Rodriguez Lanzi C, Fontana AR, et al. Grape pomace reduced reperfusion arrhythmias in rats with a high-fat-fructose diet [J]. *Food Funct*, 2017, 8(10): 3501-3509.

[12] Kim NK, Wolfson D, Fernandez N, et al. A rat model of complete atrioventricular block recapitulates clinical indices of bradycardia and provides a platform to test disease-modifying therapies [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6930.

[13] Bignolais O, Quang KL, Naud P, et al. Early ion-channel remodeling and arrhythmias precede hypertrophy in a mouse model of complete atrioventricular block [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(5): 713-721.

[14] Lamoureux L, Radhakrishnan J, Gazmuri RJ. A rat model of ventricular fibrillation and resuscitation by conventional closed-chest technique [J]. *J Vis Exp*, 2015, 98: 52413.

[15] Alcantar TM, Rairdan XY. Microinjection and oviduct transfer procedures for rat model generation with CRISPR-Cas9 technology [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1874: 273-294.

[16] Liang C, Zhao J, Lu J, et al. Development and characterization of MDR1 (Mdr1a/b) CRISPR/Cas9 knockout rat model [J]. *Drug Metab Dispos*, 2019, 47(2): 71-79.

[17] Lv X, Li J, Hu Y, et al. Overexpression of miR-27b-3p Targeting Wnt3a regulates the signaling pathway of Wnt/ β -catenin and attenuates atrial fibrosis in rats with atrial fibrillation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019: 5703764.

[18] Yang Q, Wu G, Han L, et al. Taurine reverses atrial structural remodeling in Ach-CaCl₂ induced atrial fibrillation rats [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 975: 831-841.

[19] Juhász V, Hornyik T, Benák A, et al. Comparison of the effects of IK, ACh, I Kr, and I Na block in conscious dogs with atrial fibrillation and on action potentials in remodeled atrial trabeculae [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(1): 18-25.

[20] Greiser M, Schotten U. Dynamic remodeling of intracellular Ca^{2+} signaling during atrial fibrillation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 58: 134-142.

[21] Guasch E, Benito B, Qi X, et al. Atrial fibrillation promotion by endurance exercise: demonstration and mechanistic exploration in an animal model [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(1): 68-77.

[22] 李闯, 钟理, 杨攀, 等. SD 大鼠房颤模型的构建及其外周血 IL-17A 变化的实验研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(3): 253-258.

[23] 陈仁华, 谢志红, 袁文金, 等. 大鼠室性心动过速动物模型的建立 [J]. *江西医药*, 2013, 48(6): 501-503.

[24] Choy L, Yeo JM, Tse V, et al. Cardiac disease and arrhythmogenesis: Mechanistic insights from mouse models [J].

- Int J Cardiol Heart Vasc, 2016, 12: 1–10.
- [25] Fernández-Solà J. The effects of ethanol on the heart: alcoholic cardiomyopathy [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 572.
- [26] 王雪梅, 马颀, 张春, 等. 化学消融法构建大鼠房室传导阻滞的模型研究 [J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(4): 378–381.
- [27] Xiao A, Cho HC. Cellular reprogramming approaches to engineer cardiac pacemakers [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(5): 29.
- [28] Fernández-Solà J, Planavila Porta A. New treatment strategies for alcohol-induced heart damage [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): 1651.
- [29] Kalla M, Sanders P, Kalman JM, et al. Radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: approaches and outcomes [J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(9): 941–949.
- [30] Kim NK, Wolfson D, Fernandez N, et al. A rat model of complete atrioventricular block recapitulates clinical indices of bradycardia and provides a platform to test disease-modifying therapies [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6930.
- [31] Maciver RH, Stewart RD, Backer CL, et al. An improved *in vivo* method for atrioventricular node ablation via thoracotomy [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2010, 43(2): 206–210.
- [32] Le Quang K, Benito B, Naud P, et al. T-type calcium current contributes to escape automaticity and governs the occurrence of lethal arrhythmias after atrioventricular block in mice [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(4): 799–808.
- [33] da Cunha DN, Pereira VG, Favarato LS, et al. Acute and chronic observations of complete atrioventricular block in rats [J]. *Lab Anim*, 2014, 48(3): 237–249.
- [34] Arevalo HJ, Boyle PM, Trayanova NA. Computational rabbit models to investigate the initiation, perpetuation, and termination of ventricular arrhythmia [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2016, 121(2): 185–194.
- [35] 江燕, 白雪, 赵立志, 等. 一种改良兔心房纤颤模型建立方法的研究 [J]. *医学信息*, 2020, 33(18): 51–53, 65.
- [36] Jia X, Zheng S, Xie X, et al. MicroRNA-1 accelerates the shortening of atrial effective refractory period by regulating KCNE1 and KCNB2 expression: an atrial tachypacing rabbit model [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e85639.
- [37] He X, Zhang K, Gao X, et al. Rapid atrial pacing induces myocardial fibrosis by down-regulating Smad7 via microRNA-21 in rabbit heart vessels [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(10): 1696–1708.
- [38] Liu Y, Geng J, Liu Y, et al. β_3 - adrenoceptor mediates metabolic protein remodeling in a rabbit model of tachypacing-induced atrial fibrillation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(6): 1631–1642.
- [39] Jiang L, Hu CL, Wang ZP, et al. Prearrest hypothermia improved defibrillation and cardiac function in a rabbit ventricular fibrillation model [J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(10): 1385–1390.
- [40] Higgins L, Palee S, Chattipakorn SC, et al. Effects of metformin on the heart with ischaemia-reperfusion injury: Evidence of its benefits from *in vitro*, *in vivo* and clinical reports [J]. *J Pharmacol*, 2019, 858: 172489.
- [41] Mokhtari-Zaer A, Marefati N, Atkin SL, et al. The protective role of curcumin in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(1): 214–222.
- [42] Kato T, Iwasaki YK, Duker G, et al. Inefficacy of a highly selective T-type calcium channel blocker in preventing atrial fibrillation related remodeling [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(5): 531–536.
- [43] Saengklub N, Limprasutr V, Sawangkoon S, et al. Dronedrone attenuates the duration of atrial fibrillation in a dog model of sustained atrial fibrillation [J]. *Exp Anim*, 2017, 66(3): 251–258.
- [44] Schüttler D, Bapat A, Käab S, et al. Animal models of atrial fibrillation [J]. *Circ Res*, 2020, 127(1): 91–110.
- [45] Ivanova AD, Kuzmin VS. Electrophysiological characteristics of the rat azygos vein under electrical pacing and adrenergic stimulation [J]. *J Physiol Sci*, 2018, 68(5): 617–628.
- [46] 李晖, 闫倩, 刘兴鹏, 等. 高频率心脏起搏器在犬持续性房颤模型的应用 [J]. *北京生物医学工程*, 2013, 32(2): 169–173.
- [47] Opačić D, van Hunnik A, Zeemering S, et al. Electrophysiological effects of ranolazine in a goat model of lone atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(4): 615–622.
- [48] Angel N, Li LI, Macleod RS, et al. Diverse fibrosis architecture and premature stimulation facilitate initiation of reentrant activity following chronic atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(12): 1352–1360.
- [49] Lee AM, Miller JR, Voeller RK, et al. A simple porcine model of inducible sustained atrial Fibrillation [J]. *Innovations (Phila)*, 2016, 11(1): 76–78.
- [50] Liang G, Zheng R, Jian H, et al. A new method for establishing a ventricular fibrillation model by TCEI in Tibetan miniature pig [J]. *J South Med Univ*, 2019, 39(11): 1370–1375.

[收稿日期] 2020-11-25