

葛君玺,秦格,谢逸轩,等. 基于数据挖掘的扩张型心肌病动物模型研究 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(9): 1167-1176.
Ge JX, Qin G, Xie YX, et al. Data mining-based animal model for dilated cardiomyopathy [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(9): 1167-1176.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.09.008

基于数据挖掘的扩张型心肌病动物模型研究

葛君玺,秦格,谢逸轩,苗明三*,白明*

(河南中医药大学,郑州 450046)

【摘要】 目的 梳理国内外扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)动物模型的动物种类、造模方法、评价指标,为提高造模成功率和未来建立中医药特色的 DCM 动物模型提供建议,为 DCM 动物模型建立标准提供参考。**方法** 检索近 10 年扩张型心肌病动物模型的文献,收集整理相关报道,归纳总结实验动物相关参数(种类、性别、体重等)、造模方式、造模周期、阳性对照药种类及周期、模型评价指标等,并进行分析。**结果** 共纳入 128 篇文献。多采用蒺藜类药物阿霉素诱导 SD 大鼠和 Wistar 大鼠制备扩张型心肌病动物模型,周期在 30 ~ 60 d;通常应用超声心动图和苏木精-伊红(HE)染色检查模型复制是否成功;在含有阳性对照药的研究中,应用最多的是卡托普利,其次是卡维地洛;未有研究涉及明确的中医证候造模。**结论** 扩张型心肌病动物模型目前造模方法较多,但缺少统一的评价标准,因此模型评价指标建议综合影像学、病理、生化、一般状况等结果;其次,国内对前沿遗传基因型动物研究较少,药物诱导方法缺乏造模药物的标准用量,未来扩张型心肌病动物模型造模方法和评价体系还有待进一步完善;最后,相较于心力衰竭动物模型,缺乏相关证候造模的表述,扩张型心肌病中医药动物模型还需进一步发展。

【关键词】 扩张型心肌病;数据挖掘;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 09-1167-10

Data mining-based animal model for dilated cardiomyopathy

GE Junxi, QIN Ge, XIE Yixuan, MIAO Mingsan*, BAI Ming*

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Corresponding author: MIAO Mingsan. E-mail:miaomingsan@163.com;BAI Ming. E-mail:baiming666@126.com

【Abstract】 Objective To review the animal species, modeling method, and evaluation indexes of dilated cardiomyopathy (DCM) animal models at home and abroad to provide suggestions for improving the success rate of establishing DCM animal models with Chinese medicine characteristics, and to provide a reference to establish future DCM animal models. **Methods** The literature on animal models of dilated cardiomyopathy in the past 10 years was searched, and relevant reports were collected and summarized. Relevant parameters of experimental animals (species, sex, and body weight, et al), modeling method, modeling cycles, positive control drugs and cycles, and model evaluation indexes were summarized and analyzed. **Results** A total of 128 reports were included. Animal models of dilated cardiomyopathy were mostly prepared in SD and Wistar rats using anthracycline and adriamycin, with a cycle of 30 ~ 60 d. Echocardiography and pathological HE staining were usually applied to assess the success of model establishment. Among the studies

【基金项目】岐黄学者(国中医药人教函 2022-6),河南省重大公益专项(201300310100),国家中医药管理局联合开放课题(GZY-KJS-2022-040-1)。
Funded by Qihuang Scholars Fund Project(National Chinese Medicine Human Education Letter 2022-6), Major Public Welfare Projects in Henan Province(201300310100), Joint Open Project of the State Administration of Traditional Chinese Medicine(GZY-KJS-2022-040-1).
【作者简介】葛君玺(1997—),男,在读硕士研究生,研究方向:中药药理学。Email:larrygrance@163.com
【通信作者】苗明三(1965—),男,博士,教授,研究方向:中药学。Email:miaomingsan@163.com;
白明(1968—),女,教授,研究方向:中药药理学教学及研究。Email:baiming666@126.com。
* 共同通信作者

containing positive control drugs, captopril was the most often used, followed by carvedilol. No studies involved explicit TCM evidence-based modeling. **Conclusions** Although many method are used to model dilated cardiomyopathy in animals, unified evaluation criteria are lacking. Therefore, it is recommended to integrate the result of imaging, pathology, biochemistry, and general conditions into the evaluation index of the model. Few studies on animals with frontier genetic genotypes exist in China, and standard dosages of modeling drugs for drug induction method are limited. Therefore, future modeling method and evaluation systems of dilated cardiomyopathy animal models need to be improved. Compared with animal models of heart failure, there is a lack of relevant evidence modeling, and the animal models of dilated cardiomyopathy in Chinese medicine require further development.

[Keywords] dilated cardiomyopathy; data mining; animal model

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是以左心室扩张伴收缩功能障碍为特点的心肌病,35%的病例与家族遗传有关,后天病因包括感染、非感染的中毒(药物、酒精等)、代谢内分泌障碍等。临床上,DCM 早期可无症状,随病情发展,患者出现呼吸困难和活动耐量降低,严重时可出现夜间阵发性呼吸困难、端坐呼吸等左心功能不全的症状,并逐渐出现下肢水肿等右心功能不全的症状^[1-2]。DCM 是心力衰竭最常见的原因,据报道每年每 10 万人中就有 5 ~ 7 例 DCM 患者,如果不进行及时治疗,5 年后生存率可低至 50%,其中 DCM 占儿童心肌病的 60%^[3],而我国住院心力衰竭患者中合并 DCM 的比例达 14.7%^[4],虽然近年来取得了较好的治疗进展,但由于早期无症状表现,待心力衰竭时,给家庭带来沉重的负担,DCM 的早诊断、早治疗、病情监测及预后判断对降低患者死亡率有重大意义。目前西医治疗 DCM 主要以强心、利尿、控制心律失常及治疗心力衰竭,改善临床症状,延缓病情发展为主;中医治疗 DCM 主要根据临床分型进行辨证论治,进行个体化治疗,改善临床症状为主^[5]。动物模型是研究疾病发生及新药开发的基础工具,建立合适的动物模型对治疗 DCM 及改善预后具有重要的指导意义。

1 资料与方法

1.1 数据来源

检索数据库:中国知网(CNKI)、维普资讯(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)。以“扩张型心肌病”“dilated cardiomyopathy”“(((dilated cardiomyopathy) AND (rabbit)) OR ((dilated cardiomyopathy) AND (mice))) OR ((dilated cardiomyopathy) AND (rat))”为主题进行检索,检索时间为 2012 年 1 月 ~ 2022 年 10 月。

1.2 纳入标准

选择研究 DCM 的全部动物实验文献,排除会

议、硕士、博士论文,排除综述类论文,最终筛选出符合条件的 128 篇。

1.3 研究方法

阅读文献,将文献中涉及的动物种类、造模方法、造模周期、评价指标等录入 Excel 2021 建立数据库,并对数据库进行系统性和区域化整理。实验动物名称、种类等均参照《实验动物和动物实验技术》^[6]进行规范。

2 结果

2.1 DCM 动物应用情况

对 128 篇文献使用的动物种类进行统计,去除无明确动物种类文献,累计频次 124,共 7 类动物,其中 SD 大鼠频数为 46,占比 37.10%;Wistar 大鼠频数为 32,占比 25.81%;新西兰白兔频数为 13,占比 10.48%;BALB/c 小鼠频数是 4,占比 3.22%;Lewis 大鼠频数为 3,占比 2.42%;C57BL/6 小鼠频数为 1,占比 0.81%;基因型小鼠总频数为 25,占比 20.16%,其中 cTnT^{R141W}转基因小鼠在各类基因工程型小鼠中出现次数最多,频数为 10,见表 1。

对纳入文献中动物性别分布情况进行分析,其中明确动物性别频数为 83 次,其中雄性动物频数为 78 次,占比 93.98%。

对纳入文献中动物体重分布情况进行分析,其中 SD 大鼠体重以 200 ~ 300 g 为主,幼鼠 50 ± 5 g 为主;Wistar 大鼠体重以 200 ± 20 g 为主,幼鼠以 50 ± 5 g 为主;新西兰白兔体重以 1.5 ~ 2.5 kg 为主。

2.2 DCM 动物模型复制方法概括

在 128 篇文献中,除应用基因敲除型动物,共有 103 篇文献明确写有造模方法,将其进行分类统计,发现主要以阿霉素、呋喃唑酮、柔红霉素等药物进行诱导复制 DCM 动物模型,其中阿霉素诱导 70 次,占比 67.96%,呋喃唑酮 21 次,占比 20.40%,见表 2。

表 1 扩张型心肌病动物模型实验动物种类

Table 1 Types of experimental animals for dilated cardiomyopathy animal models

动物种类 Animal species		累计频数(次) Cumulative frequency(time)	占比(%) Percentage (%)
SD 大鼠 SD rat		46	37. 10
Wistar 大鼠 Wistar rat		32	25. 81
新西兰白兔 New Zealand rabbit		13	10. 48
BALB/c 小鼠 BALB/c mice		4	3. 22
Lewis 大鼠 Lewis rat		3	2. 42
C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice		1	0. 81
cTnT ^{R141W} 转基因小鼠 cTnT ^{R141W} transgenic mice		10	
各类基因型小鼠 Genotype mice	LMNA H222P / H222P 基因敲除小鼠、ΔK210 基因敲除小鼠、BAG3 ^{ck0} 基因敲除小鼠、DUSP7 基因敲除小鼠、FLNC 基因敲除小鼠、FVB/NJ 基因小鼠、先天性 ANP 基因缺陷小鼠等		
	LMNA H222P / H222P knockout mice、ΔK210 knockout mice、BAG3 ^{ck0} knockout mice、DUSP7 knockout mice、FLNC knockout mice、FVB/NJ genetic mice、Mice with congenital ANP gene defects, etc	15	20. 16

表 2 DCM 动物模型复制方法相关概括

Table 2 Summary of replication methods related to DCM animal models

造模方式 Moulding methods	动物种类 Animal species	具体方法 Specific methods	模型原理 Model principles	特点 Features	累计频数(次) Cumulative frequency(time)	占比(%) Percentage (%)
阿霉素诱导 Doxorubicin induced	Wistar 大鼠 Wistar rat	腹腔注射浓度为 1 mg/mL 的 Dox 溶液每周 2. 5 mg/kg, 共 6 次, Dox 总剂量达 15 mg/kg ^[7] Rats were injected intraperitoneally with a Dox solution at a concentration of 1 mg/mL at one week 2. 5 mg/kg for six doses, for a total Dox dose of 15 mg/kg ^[7]	Dox 可诱导氧化应激和线粒体损伤, 导致心肌细胞凋亡, 具有不可逆的心脏毒性 Dox is an anthracycline chemotherapeutic agent that induces oxidative stress and mitochondrial damage, leading to cardiomyocyte apoptosis with irreversible cardiotoxicity	优点: 成本低, 操作简单, 模型稳定, 符合临床上药物导致 DCM 的病因 缺点: 对其他器官有毒性, 需准确控制剂量 Advantages: low cost, simple to operate, stable model, etiology consistent with clinical drug-induced DCM Disadvantages: toxic to other organs, requires accurate dose control	60	
	新西兰白兔 New Zealand rabbit	耳缘静脉注射 1. 0 mg/kg 的 Dox, 2 次/周 ^[8] 1. 0 mg/kg of Dox was administered intravenously at the ear margin, 2 times/week ^[8]			8	67. 96
	SD 大鼠 SD rat	尾静脉注射每周 2. 5 mg/kg 的 Dox, 连续 10 周 ^[9] Rats were injected weekly with 2. 5 mg/kg of Dox in the tail vein for 10 weeks ^[9]			2	
呋喃唑酮诱导 Furazolidone induction	Wistar 大鼠 Wistar rat	自由饮用呋喃唑酮水溶液(1 kg 水加 700 mg 呋喃唑酮片配制) 10 周制备模型 ^[10] Free drinking furazolidone aqueous solution (1 kg of water prepared with 700 mg of furazolidone tablets) 10 weeks preparation model ^[10]	呋喃唑酮可对抗体内儿茶酚胺的清除, 具有强烈的心脏毒性, 导致心肌细胞过度兴奋、变性 Furazolidone is a monoamine oxidase inhibitor that counteracts the clearance of catecholamines in the body and is strongly cardiotoxic, causing hyperexcitability and degeneration of cardiac muscle cells	优点: 方法简单, 死亡率低 缺点: 心脏毒性与年龄有关, 动物要求为幼年 Advantages: simple method, low mortality Disadvantages: cardiotoxicity is age dependent and animals are required to be young	21	20. 40

续表 2

造模方式 Moulding methods	动物种类 Animal species	具体方法 Specific methods	模型原理 Model principles	特点 Features	累计频数(次) Cumulative frequency (time)	占比(%) Percentage (%)
柔红霉素诱导 Induction by daunorubicin	新 西 兰 白兔 New Zealand rabbit	耳缘静脉注射浓度为 4 mg/mL 的柔红霉素每周 4 mg/kg, 共 6 周 ^[11]	柔红霉素具有不可逆的心脏毒性	优点: 较阿霉素致死率低, 其他器官损害减轻 缺点: 对其他器官有毒性, 需要准确控制剂量	5	4. 85
		Zoerythromycin at a concentration of 4 mg/mL was administered intravenously at the ear margin at 4 mg/kg per week for 6 weeks ^[11]	Daunorubicin has irreversible cardiotoxicity	Advantages: less lethal than adriamycin, less damage to other organs Disadvantages: toxic to other organs, requires accurate dose control		
病毒感染 Viral infections	BALB/c 小鼠	腹腔注射 CVB3, 1 次/月, 连续 24 周 ^[12]	柯萨奇病毒 B3 反复感染引发慢性炎症和免疫反应造成心肌损害	优点: 与人类病毒感染引发 DCM 模型相符合 缺点: 周期长, 不同动物对病毒敏感不同, 动物选择有限制	4	3. 88
	BALB/c mice	Intraperitoneal injection of CVB3, 1 time/month for 24 weeks ^[12]	Coxsackievirus B3 recurrent infection triggers chronic inflammation and immune response causing myocardial damage	Advantages: compatible with human models of DCM triggered by viral infection Disadvantages: Long cycle time, different animals have different susceptibility to viruses, limited animal selection		
免疫诱导 Immunological induction	Lewis 大鼠	大鼠皮下注射猪心肌凝蛋白乳化液, 免疫 28 d ^[13]	机体通过自身抗原促发免疫机制, 在辅助因子的刺激下, 引发自身免疫, 引起心肌损害	优点: 造模成功率高, 造模相对较短 缺点: 造模具体操作相对复杂	3	2. 91
	Lewis rat	Rats were subcutaneously injected with porcine myocardial myocardin emulsion and immunized for 28 d ^[13]	Body triggers autoimmunity through its own antigen-promoting immune mechanism, stimulated by cofactors, causing myocardial damage	Advantages: high moulding success rate and relatively short moulding time Disadvantages: the moulding process is relatively complex		

2.3 DCM 动物模型造模周期

对 128 篇文献实验进行造模周期统计, 其中明确造模周期的实验有 95 个。将造模周期按照 30 d 以内、30 ~ 60 d、60 ~ 90 d、90 ~ 120 d、120 d 以上 5 个时间段, 统计发现, 新西兰兔和大鼠造模周期多集中在 30 ~ 60 d, 分别为 11 次、49 次, 见图 1。

2.4 DCM 动物模型阳性对照药种类

将所有纳入文献统计分析发现, 有 39 项含有阳性对照药, 共涉及 9 种不同的药物, 其中两项研究中应用了两种阳性药, 分别予以计数, 应用最多的是卡

托普利(21 次), 给药时间多为 28 d, 其次是卡维地洛(5 次)、美托洛尔(4 次)、培哚普利(4 次), 见表 3。

2.5 DCM 动物模型高频检测指标

将 128 篇实验性文献全部指标进行统计, 若同一组织被用于检测不同指标, 如心肌组织既做病理学检测又做免疫组化, 则分别进行统计; 若同一组织被用于检测多个同类型指标, 如血清中同时检测 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 等的含量, 则把这些指标归为一类^[14]。通过对检测指标的整理, 选取频数 ≥ 2 的指标, 其中超声心动图检查频数最高, 为 100 次; 其

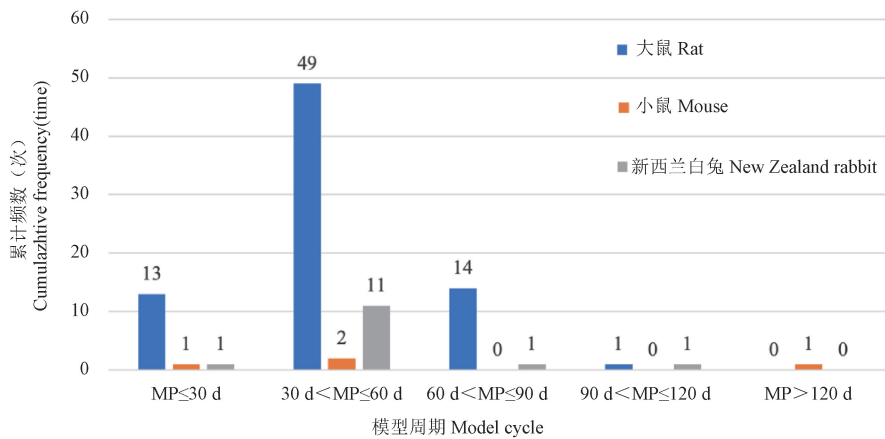


图 1 DCM 动物模型复制周期
Figure 1 Replication cycle of DCM animal models

表 3 DCM 动物模型阳性对照药及给药时间情况
Table 3 Positive control drugs and timing of administration
in DCM animal models

阳性对照药 Positive control drugs	给药时间 Dosing time	累计频数(次) Cumulative frequency(time)
卡托普利 Captopril	28 d、30 d、56 d	21
卡维地洛 Carvedilol	28 d、56 d	5
美托洛尔 Metoprolol Tartrate Tablets	56 d、60 d	4
培哚普利 Perindopril	56 d	4
辅酶 Q Ubidecarenone Tablets	56 d	3
贝那普利 Benazepril Hydrochloride Tablets	56 d	1
厄贝沙坦 Irbesartan Tablets	28 d	1
氯沙坦钾 Losartan Potassium Tablets	28 d	1
白藜芦醇 Resveratrol	28 d	1

次 HE 病理学检查和 Western Blot 检测,频数分别为 70 次和 43 次,见表 4。

2.6 DCM 动物模型成功制备标准

临床上,对于有慢性心力衰竭表现的患者,超声心动图检查有心腔扩大、心脏收缩减低等即应该考虑 DCM^[2];纳入的 128 篇文献中,DCM 动物模型复制成功标准大多依靠影像学超声心动图评估测量左心室收缩末内径(LVESD)、左心室舒张末内径(LVEDD),并计算左心室射血分数(LVEF)及左心室短轴缩短率(LVFS)等数据^[15-17],但目前无 DCM 动物模型的评价标准。

3 讨论

3.1 常用动物及造模方法分析

目前用于制备 DCM 的动物有大鼠^[7]、小鼠^[12]、新西兰兔^[18]、家猪^[19]、犬^[20]等动物,由于啮齿类动物大小鼠成本低、繁殖周期短,因此 DCM 动物模型基本以鼠类为主,SD 大鼠和 Wistar 大鼠较多用于药物诱导型 DCM 模型的制备,小鼠常用于基因工程模型;家猪、犬等大型哺乳类动物常被用于自发型和心动过速性模型;除了上述常见动物,斑马鱼在研究 DCM 遗传学上也有重要价值^[21-22]。雄性较雌性对 Dox 等药物耐受性更好,有更低的死亡率,因此在制备 DCM 模型上,雄性较雌性动物应用多。

Dox 药物诱导是 DCM 最常见的造模方法之一,经过腹腔或静脉注射 Dox,在动物体内累积一定浓度,可抑制拓扑异构酶 2(topoisomerase-II, Top2) 活性,紊乱线粒体功能,诱导心肌细胞凋亡,具有不可逆的心脏毒性^[23];除此之外,Dox 还可以致肾小球硬化、纤维化及萎缩,也常用来建立动物肾病模型^[24]。Shen 等^[25]通过实验发现,每周给予两次 1 mg/kg 的 Dox,持续 6 周可以诱导 SD 大鼠 DCM,较每周给予 1 次 2.0 mg/kg 的 Dox 并持续 6 周的方法动物生存率更高;对于新西兰大白兔,研究人员多应用每周给予 2 次 1 mg/kg 的 Dox 进行诱导^[8,26]。柔红霉素和 Dox 同为蒽环类药物,致 DCM 的机制相似,但致死率较 Dox 低,因此实验多用每周给予 4 mg/kg 柔红霉素,持续 6 周的方法进行新西兰兔 DCM 模型建立,Talavera 等^[27]通过研究也发现,该方法的给药剂量及周期能提高动物 DCM 的发病率,且非特异性系统损害表现较轻。呋喃唑酮诱导也

表 4 DCM 动物模型高频检测手段及指标统计(仅统计频数 ≥ 2 的指标)

Table 4 Statistics of high frequency testing instruments and indicators in DCM animal models

(Only indicators with a statistical frequency ≥ 2)

检测手段 Testing tools	检测指标及内容 Testing indicators and content	累计频数(次) Cumulative frequency (time)
超声心动图 Echocardiography	超声心动图评估测量左心室收缩末内径(LVESD)、左心室舒张末内径(LVEDD),并计算左心室射血分数(LVEF)及左心室短轴缩短率(LVFS)等 Echocardiographic evaluation to measure LV end-systolic diameter (LVESD), LV end-diastolic diameter (LVEDD) and to calculate LV ejection fraction (LVEF) and LV short-axis shortening (LVFS)	100
苏木精-伊红染色法(HE 染色) Hematoxylin-eosin staining	HE 染色观察心肌组织病理学变化 HE staining for histopathological changes in the myocardium	70
蛋白质印迹法 Western Blot	Western Blot 检测心肌组织 TLR-4、CaN、Acta1 蛋白及凋亡因子 chop、Bax 等的表达水平 Western Blot to detect the expression levels of TLR-4, CaN, Acta1 protein and apoptotic factors such as chop and Bax in myocardial tissue	43
检测血清、心肌组织相关指标 Detection of serum and myocardial tissue related indicators	ELISA 检测血清或心肌组织匀浆中 BNP、IL-1β、TNF-α、IL-6 等水平 ELISA for BNP, IL-1β, TNF-α, IL-6 in serum or myocardial tissue homogenates	42
逆转录-聚合酶链反应 RT-PCR	检测动物心肌组织 TGF-β1、p-p38 MAAPK、Acta1、Col3a1、Cx43 等 mRNA 的表达 Detection of mRNA expression of TGF-β1, p-p38 MAAPK, Acta1, Col3a1 and Cx43 in myocardial tissues of animals	32
Masson 染色法 Masson staining	Masson 染色观察心肌组织病理学变化 Masson staining for histopathological changes in the heart muscle	22
免疫组化法 Immunohistochemistry	检测心肌组织 I、Ⅲ型胶原蛋白、Bcl-2、Bax 蛋白的表达 Detection of myocardial tissue type I and Ⅲ collagen, Bcl-2 and Bax protein expression	15
TUNEL 法 Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end-labeling	TUNEL 法检测心肌细胞凋亡程度 TUNEL assay for the detection of apoptosis in cardiac myocytes	14
一般状况 General conditions	动物皮肤毛发、活跃度、饮水量、精神状态、体重变化等 Changes in animal skin and hair, activity, water intake, mental condition, body mass, etc	12
电子显微镜 Electron microscope	观察心肌组织超微结构 Observation of myocardial tissue ultrastructure	11
血流动力学 Hemodynamics	中心静脉压(CVP)、左室舒张末压(LVEDP)、平均血压(MBP)、心率等 Central venous pressure (CVP), left ventricular end diastolic pressure (LVEDP), mean blood pressure (MBP), heart rate, etc	11
心脏指数或心室指数 Cardiac Index or Ventricular Index	全心重量(心室)/体重 Whole heart weight (ventricular)/body weight	9
苦味酸-酸性品红染色 Van Gieson	观察心肌组织纤维化病理变化 Observation of pathological changes in myocardial tissue fibrosis	7
放射免疫法 Radioimmunoassay	检测心肌组织、外周血中血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)的含量,心肌 Bcl-2、Bax 蛋白浓度 Measurement of angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ) levels in myocardial tissue and peripheral blood, myocardial Bcl-2 and Bax protein concentrations	4
苦味酸-天狼猩红偏振光法 Picric acid-Sirius scarlet polarised light method	检测心肌间质胶原Ⅰ、Ⅲ型纤维的改变 Detection of alterations in myocardial interstitial collagen type I and Ⅲ fibres	2
心电图检测 Electrocardiogram	检测动物是否出现心律失常、室性期前收缩等明显异常 ECG to detect animals with significant abnormalities such as arrhythmias and ventricular asystole	2
心肌代谢显像 Myocardial metabolic imaging	检测心肌糖代谢情况 Testing myocardial glucose metabolism	2

是建立 DCM 动物模型的常用方法之一,呋喃唑酮是一种硝基呋喃类抗生素,可以对抗体内儿茶酚胺的清除,导致心肌细胞过度兴奋,在鸟类上可导致扩张型心肌病^[28]。目前常用动物自由饮用呋喃唑酮水溶液 10 周的方法建立模型^[11],较蒺环类药物诱导造模方法简单、成本更低。

病毒感染和 DCM 密切相关,目前已知的病毒主要包括柯萨奇病毒 B (CVB)、腺病毒、B19 细小病

毒、疱疹病毒等,病毒反复感染是难治性心肌炎重要的病因,心肌炎是 35 岁以下成年人猝死的一个重要原因,据调查,大约 20% 的心肌炎患者会发展为慢性扩张型心肌病^[1,29]。王鸣瑞等^[30]用柯萨奇 B3m 病毒反复感染 BALB/c 小鼠,50 d 后小鼠出现心腔扩大,心肌细胞变性、坏死、纤维化。相比于其他造模方法,该方法造模周期长,针对性强,即病毒反复长期感染后,心脏组织发生的病理性变化,同时通过数据挖掘发现,应用病毒接种造模的动物多为小鼠,考虑为不同品系动物对相关病毒易感性不同,小鼠较其它动物对柯萨奇病毒更敏感^[29]。DCM 的发病与免疫系统状态异常息息相关^[31],李鹏等^[13]通过皮下注射猪心肌球蛋白与弗氏完全佐剂乳化后的混合液来免疫 Lewis 大鼠建立 DCM 模型,28 d 后超声心动图检测大鼠左心室收缩末期内径和收缩末内径增大,射血分数降低;血流动力学检测中心静脉压(CVP)、左心室舒张末压(LVEDP)升高证明造模成功。Watanabe 等^[32]应用脚垫皮下注射猪心肌球蛋白对大鼠进行免疫介导,4 周后通过超声心动图、心肌组织病理学分析证实造模成功。通过免疫介导的 DCM 动物模型相对于其他造模方法时间更短,更适用于探究药物对调节机体免疫的影响,但操作过程相对复杂,国内使用较少,可能是未来通过免疫调节治疗 DCM 和心力衰竭(HF)的主要方向之一。

除上述常见 DCM 动物模型复制方法外, Lucas 等^[33]、Dixon 等^[34]通过向猪植入心脏起搏器诱发心动过速的方法来建立扩张型心肌病模型。长期的慢性心动过速或快速心脏起搏可引起心脏扩大和心功能下降,安置心脏起搏器装置是制备心动过速心肌病动物模型中最常用的一种方法,该类方法多应用于大型动物,具有成功率高、耗时短的优点。DCM 的风险与酒精摄入的程度有明显关系,乙醇诱导心肌细胞溶解、凋亡和坏死,乙醇在体内代谢的产物乙醛可直接损害心脏收缩功能,扰乱心脏兴奋—收缩耦合,并促进氧化损伤^[35]。廉虹等^[16]应用液质饲料,采用逐步增加乙醇量的方式喂养 C57 小鼠,8 周后小鼠会出现心室前、后壁变薄,心室内径扩大,射血分数减小等表现,成功建立酒精性心肌病小鼠模型。

3.2 高频检测指标分析

应用超声心动图测量左心室大小和射血分数仍然是诊断 DCM 的核心^[15];检测相关生化指标也

较为重要,如通过 ELISA 法测定血清中 BNP、IL-1 β 、TNF- α 等的含量。BNP 和 NT-proBNP 被欧洲心脏病学会(ESC)定义为心力衰竭的金标准诊断标志物,研究发现,BNP 与心力衰竭的严重程度呈正比^[1,36]。心肌细胞受损害的过程中,先天免疫系统被激活,免疫细胞释放促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6 等)^[37];利用 RT-PCR 技术对相关 mRNA 检测及 Western Blot 技术检测蛋白表达情况是研究 DCM 遗传原因的主要方法。心电图(ECG)可以在典型 DCM 表现前发生改变,如 PR 间期延长可能是 LAMIN、SCN5A 基因突变引起的心肌病的首要表现^[1],但纳入研究文献中应用 ECG 进行模型评价的却很少。尽管儿童 DCM 和成人 DCM 有类似的遗传病因,但成人心力衰竭常用药物并不能完全改善儿童的临床表现,可能因为两者之间的病理实体不同^[38],因此对于使用幼鼠制备 DCM 模型的实验来说^[10,39-40],按照成年动物诊断标准中的检测指标来评估模型的方法是否可靠也是一个问题。

3.3 阳性对照药种类分析

建立 DCM 动物模型最主要的目的是开发新药,据表 3 可知,最常用的阳性对照药是卡托普利,给药多在 28、30、56 d。纳入所有文献中有 100 篇文献为药物药效或机制的研究,阳性对照药的使用周期则与所研究药物使用周期相对应,严格的给药周期应该结合药效学实验及毒性实验等结果来确定,但纳入文献中很少给出药物使用周期的确定理由。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和 β 受体阻滞剂被认为是慢性心力衰竭药物治疗的基本组成部分^[1]。卡托普利能阻止血管紧张素 I 的转换,同时抑制醛固酮释放,减少水钠潴留,改善患者心功能。纳入文献尚未发现中药作为 DCM 的阳性对照药的范例,分析原因可能为动物造模后缺乏中医证候的评价,因此未来病证结合法制备 DCM 动物模型是发展方向之一。

3.4 DCM 动物模型总结与展望

通过 DCM 动物模型文献的挖掘和分析可以看出,目前 DCM 动物模型以啮齿类动物鼠为主;造模方法多为蒽环类药物 Dox 诱导,具有操作简单、成本低的优点,造模周期多在 30 ~ 60 d 内;造模后评价多采用超声心动图及病理学检查;阳性对照药多选择卡托普利。

中医上扩张型心肌病可归属于“心痹”“心悸”“心胀”的范畴,中医有“未病先治”的思想,即滋补

阴阳、调和气血,固先天之本,补益后天之源,使邪不可干,防止病情进一步恶化。现代医学认为,相当一部分 DCM 病理有潜在的遗传和炎症基础,检测出临床前 DCM,可以及早进行心脏保护性治疗,从而大大降低疾病的发病率和死亡率^[15],这与中医“治未病”思想相符合。目前中医药病证结合心力衰竭动物模型应用广泛^[41-42],未来病证结合型 DCM 模型也将是发展方向之一。DCM 是一种遗传性心脏病,多与家族遗传和基因突变有关,除常见的 *LMNA* 外,其他如 *FLNC*、*TTN*、*SCN5A* 等 60 多个基因被发现与 DCM 有因果突变关系^[15]。近年来,利用基因工程改造后的基因型小鼠也被广泛应用在相关研究中,这些基因编码多种蛋白,目前已知的有细胞骨架蛋白、肌小节蛋白、桥粒蛋白、肌质网蛋白、核包膜蛋白、相关离子通道、位于细胞外基质及线粒体的相关蛋白等^[43]。通过对相关基因及蛋白的研究,可以改善 DCM 的诊断和预防,为寻找治疗 DCM 的新的药物靶点和开发特异性基因疗法提供基础,因此对于 DCM,基因工程型动物模型的开发也将是前沿开发方向之一。

参 考 文 献 (References)

- [1] Weintraub RG, Semsarian C, MacDonald P. Dilated cardiomyopathy [J]. Lancet, 2017, 390(10092): 400-414.
- [2] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社;2018.
- Ge JB, Xu YJ, Wang C. Internal Medicines [M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House; 2018.
- [3] Reichart D, Magnussen C, Zeller T, et al. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: a translational review of current literature [J]. J Intern Med, 2019, 286(4): 362-372.
- [4] 王华,李莹莹,柴珂,等.中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状[J].中华心血管病杂志,2019,47(11): 865-874.
- Wang H, Li YY, Chai K, et al. Contemporary epidemiology and treatment of hospitalized heart failure patients in real clinical practice in China [J]. Chin J Cardiol, 2019, 47(11): 865-874.
- [5] 吴正波,李文逸,杨洛琦,等.基于数据挖掘的扩张型心肌病中医证候学研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(21): 3851-3854.
- Wu ZB, Li WY, Yang LQ, et al. Study on the traditional Chinese medicine syndrome of dilated cardiomyopathy based on data mining [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovascul Dis, 2022, 20(21): 3851-3854.
- [6] 苗明三,朱飞鹏.常用医药研究动物模型[M].北京:人民卫生出版社;2007.
- Miao MS, Zhu FP. Commonly used animal models for pharmaceutical research [M]. Beijing: People's Medical Publishing House; 2017.
- [7] 吴琼,董艺丹,王佑华,等.扩心方通过调节 TGF- β 1/Smad2 通路改善扩张型心肌病大鼠心肌纤维化[J].世界科学技术-中医药现代化,2022,24(1): 243-251.
- Wu Q, Dong YD, Wang YH, et al. Improvement effect of Kuoxin recipe on myocardial fibrosis in rats with dilated cardiomyopathy through TGF- β 1/Smad2 pathway [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2022, 24(1): 243-251.
- [8] Hong YJ, Kim TK, Hong D, et al. Myocardial characterization using dual-energy CT in doxorubicin-induced DCM: comparison with CMR T1-mapping and histology in a rabbit model [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2016, 9(7): 836-845.
- [9] 刘洪智,高传玉,王现青,等.血管紧张素(1-7)对阿霉素扩张型心肌病大鼠心功能和心肌细胞凋亡的影响及其机制[J].中华心血管病杂志,2012,40(3): 219-224.
- Liu HZ, Gao CY, Wang XQ, et al. Angiotensin 1-7 attenuates left ventricular dysfunction and myocardial apoptosis on rat model of adriamycin-induced dilated cardiomyopathy [J]. Chin J Cardiol, 2012, 40(3): 219-224.
- [10] 李巧稚,郭宗耀,王振涛,等.基于 UPLC-Q/TOF-MS 技术探讨抗纤益心方干预扩张型心肌病的作用机制[J].中华中医药杂志,2022,37(5): 2916-2923.
- Li QZ, Guo ZY, Wang ZT, et al. Mechanism of Kangxian Yixin Decoction on dilated cardiomyopathy based on UPLC-Q/TOF-MS [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(5): 2916-2923.
- [11] Isaka M, Hayashida R, Tamashima Y, et al. Surgical ventricular restoration for rabbit dilated cardiomyopathy model: preliminary study [J]. Res Vet Sci, 2021, 136: 373-376.
- [12] Kong Q, Gu J, Lu R, et al. NMR-based metabolomic analysis of sera in mouse models of CVB₃-induced viral myocarditis and dilated cardiomyopathy [J]. Biomolecules, 2022, 12(1): 112.
- [13] 李鹏,贾志梅,马春燕,等.胸腺五肽联合比索洛尔对免疫介导大鼠扩张型心肌病的干预研究[J].中国循环杂志,2013,28(3): 230-233.
- Li P, Jia ZM, Ma CY, et al. The interventional effect of thymopentin combining with bisoprolol in dilated cardiomyopathy rats with immune-induction [J]. Chin Circ J, 2013, 28(3): 230-233.
- [14] 李磊,吴东良,李尚点,等.基于数据挖掘的慢性阻塞性肺疾病模型应用分析[J].中国比较医学杂志,2022,32(7): 10-17.
- Li L, Wu DL, Li SD, et al. Application analysis of a chronic obstructive pulmonary disease model by data mining [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(7): 10-17.
- [15] Japp AG, Gulati A, Cook SA, et al. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(25): 2996-3010.
- [16] 廉虹,刘立会,聂宇.液质饲料喂养制备酒精性心肌病小鼠模型[J].中国比较医学杂志,2020,30(5): 40-46.

- Lian H, Liu LH, Nie Y. Establishment of a mouse model of alcoholic cardiomyopathy with liquid feed [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(5): 40–46.
- [17] Gong C, Chang L, Sun X, et al. Infusion of two-dose mesenchymal stem cells is more effective than a single dose in a dilated cardiomyopathy rat model by upregulating indoleamine 2, 3-dioxygenase expression [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 409.
- [18] Hong YJ, Kim TK, Hong D, et al. Myocardial characterization using dual-energy CT in doxorubicin-induced DCM: comparison with CMR T1-mapping and histology in a rabbit model [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2016, 9(7): 836–845.
- [19] Matsunari H, Honda M, Watanabe M, et al. Pigs with δ -sarcoglycan deficiency exhibit traits of genetic cardiomyopathy [J]. Lab Invest, 2020, 100(6): 887–899.
- [20] Chen M, Angeli FS, Shen YT, et al. GLP-1 (7-36) amide restores myocardial insulin sensitivity and prevents the progression of heart failure in senescent beagles [J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 115.
- [21] Yang J, Shah S, Olson TM, et al. Modeling *GATAD1*-associated dilated cardiomyopathy in adult zebrafish [J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2016, 3(1): 6.
- [22] Duncker DJ, Bakkens J, Brundel BJ, et al. Animal and in silico models for the study of sarcomeric cardiomyopathies [J]. Cardiovasc Res, 2015, 105(4): 439–448.
- [23] Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. Nat Med, 2012, 18(11): 1639–1642.
- [24] 龙雯, 明瑶, 李茗西, 等. 苓术菟丝子丸抑制 IKK β /NF- κ B/MCP-1 通路减少阿霉素诱导的大鼠肾性蛋白尿 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(7): 909–917.
- Long W, Ming Y, Li MX, et al. Effects of Ling Zhu Tusizi Pills in inhibiting the I- κ B kinase β /nuclear factor- κ B/monocyte chemoattractant protein-1 signaling pathway to reduce adriamycin-induced proteinuria in rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(7): 909–917.
- [25] Shen LJ, Lu S, Zhou YH, et al. Developing a rat model of dilated cardiomyopathy with improved survival [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2016, 17(12): 975–983.
- [26] Gava FN, Zacché E, Ortiz EM, et al. Doxorubicin induced dilated cardiomyopathy in a rabbit model: an update [J]. Res Vet Sci, 2013, 94(1): 115–121.
- [27] Talavera J, Giraldo A, Fernández-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.
- [28] 周光兴. 人类疾病动物模型复制方法学 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社; 2008.
- Zhou GX. Methodology for replicating animal models of human disease [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Literature Press; 2008.
- [29] 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.
- [30] 王鸣瑞, 韩明向. 不同活血化癥方对扩张型心肌病小鼠心肌细胞的作用及对 NF- κ B 通路的影响 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2015, 50(6): 800–805.
- Wang MR, Han MX. Effects of different activating blood and removing stasis prescriptions on myocardial cells of mice with dilated cardiomyopathy and NF- κ B pathway [J]. J Zhengzhou Univ Med Sci, 2015, 50(6): 800–805.
- [31] Harding D, Chong MHA, Lahoti N, et al. Dilated cardiomyopathy and chronic cardiac inflammation: Pathogenesis, diagnosis and therapy [J]. J Intern Med, 2023, 293(1): 23–47.
- [32] Watanabe K, Sreedhar R, Thandavarayan RA, et al. Comparative effects of torasemide and furosemide on gap junction proteins and cardiac fibrosis in a rat model of dilated cardiomyopathy [J]. Biofactors, 2017, 43(2): 187–194.
- [33] Lucas DG Jr, Patterson T, Hendrick JW, et al. Effects of adenosine receptor subtype A1 on ventricular and renal function [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2001, 38(4): 618–624.
- [34] Dixon JA, Goodman AM, Gaillard WF 2nd, et al. Hemodynamics and myocardial blood flow patterns after placement of a cardiac passive restraint device in a model of dilated cardiomyopathy [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 142(5): 1038–1045.
- [35] Fernández-Solà J. The effects of ethanol on the heart: alcoholic cardiomyopathy [J]. Nutrients, 2020, 12(2): 572.
- [36] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure [J]. N Engl J Med, 2002, 347(3): 161–167.
- [37] Leerink JM, van de Ruit M, Feijen EAM, et al. Extracellular matrix remodeling in animal models of anthracycline-induced cardiomyopathy: a meta-analysis [J]. J Mol Med, 2021, 99(9): 1195–1207.
- [38] Patel MD, Mohan J, Schneider C, et al. Pediatric and adult dilated cardiomyopathy represent distinct pathological entities [J]. JCI Insight, 2017, 2(14): e94382.
- [39] 常红波, 王振涛, 吴鸿. 扩张型心肌病大鼠心肌细胞亚细胞器超微结构分析 [J]. 国际心血管病杂志, 2021, 48(5): 292–295.
- Chang HB, Wang ZT, Wu H. Ultrastructure of sub-organelles of cardiomyocytes in rats with dilated cardiomyopathy [J]. Int J Cardiovasc Dis, 2021, 48(5): 292–295.
- [40] 刘奇峰, 计晓娟, 余更生, 等. 骨髓间充质干细胞移植对低龄扩张型心肌病模型鼠心功能及心室肌钠通道的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(19): 2114–2120.
- Liu QF, Ji XJ, Yu GS, et al. Effect of BMSCs transplantation on cardiac function and sodium channel in ventricular myocardium in young rat model of dilated cardiomyopathy [J]. J

Third Mil Med Univ, 2016, 38(19): 2114–2120.

- [41] 李小茜, 何建成. 充血性心力衰竭中医证候动物模型研究思考 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(6): 831–836.

Li XQ, He JC. Thinking of study on animal model of TCM syndrome of congestive heart failure [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(6): 831–836.

- [42] 黄剑, 马晓彤, 张亚杰, 等. 真武汤对心肾阳虚型心力衰竭大鼠心肌细胞保护的自噬机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(8): 49–56.

Huang J, Ma XT, Zhang YJ, et al. Autophagy mechanism of Zhenwu Decoction in myocardial cell protection of rats with heart-kidney and Yang deficiency [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(8): 49–56.

- [43] McNally EM, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms [J]. Circ Res, 2017, 121(7): 731–748.

[收稿日期] 2023-02-16

《中国实验动物学报》再次入编《中文核心期刊要目总览》

依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,《中国实验动物学报》再次入编《中文核心期刊要目总览》2020 年版(即第 9 版)生物科学类的核心期刊!

《中文核心期刊要目总览》采用定量评价和定性评的学术水平和学术影响进行综合评价,受到学术界的广泛认同。

目前,本刊为中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

感谢编委、专家们的帮助与支持,感谢广大作者和读者朋友们的厚爱与信任。本刊编辑部将始终坚守办刊宗旨,不忘初心,严谨办刊,开拓进取,不断创新,向世界一流期刊看齐。



《中文核心期刊要目总览》入编通知

《中国实验动物学报》主编先生/女士:

我们谨此郑重通知,依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《中国实验动物学报》入编《中文核心期刊要目总览》2020 年版(即第 9 版)生物科学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版,书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了 74 个学科的核心期刊表,并逐一对照核心期刊进行了著录。著录项目包括:刊名、并列刊名、主办单位、出版年、出版频率、中图分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、电话、网址、内容简介等。

评选核心期刊的工作是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院文献情报中心、重庆维普资讯有限公司、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆和北京世纪超星信息技术发展有限责任公司等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

项目组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被摘量(全文、摘要)、被摘率(全文、摘要)、被引量、他引量(期刊、博士论文)、影响因子、他引影响因子、5 年影响因子、5 年他引影响因子、特征因子、论文影响分值、论文被引指数、互引指数、获奖或被重要检索系统收录、基金论文比(国家级、省部级)、Web 下载量、Web 下载率 16 个评价指标,选评价指标统计源的数据库及文摘刊物达 48 种,统计到的文献数量共计 142 亿余篇次,涉及期刊 13764 种,参加核心期刊评审的学科专家 1 万多人次。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出 1090 种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书情报界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考,例如为各图书情报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
俾安

《中文核心期刊要目总览》2020 年版编委会

