

王堃,童思佳,吴生兵,等. 基于文献及实验探讨急性心肌缺血模型大鼠海马神经元凋亡的研究 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 167-178.

Wang K, Tong SJ, Wu SB, et al. Study of apoptosis of hippocampal neurons in acute myocardial ischemia model rats based on literature and experiments [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(2): 167-178.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.02.004

基于文献及实验探讨急性心肌缺血模型大鼠海马 神经元凋亡的研究

王堃^{1,2},童思佳¹,吴生兵^{2,3},周美启^{3*}

(1. 安徽中医药大学研究生院,合肥 230038;2. 安徽中医药大学科研技术中心,合肥 230038;
3. 安徽中医药大学针灸经络研究所,合肥 230038)

【摘要】 目的 通过文献整理分析急性心肌缺血(acute myocardial ischemia,AMI)模型建模特点及表型分析的相关指标,为本文建模提供依据;动物实验研究观察 AMI 大鼠海马 CA1 区氧化应激因子及凋亡蛋白的变化,探讨心脑血管同病的可能机制。**方法** 文献研究部分以 2001 年 1 月~2021 年 12 月为时间范围,“Acute myocardial ischemia”“急性心肌缺血”“动物实验”为主题词,检索 Web of Science、中国知网、万方、维普数据库,归纳总结 AMI 模型建模及表型指标等特点;动物实验部分,40 只健康 5~6 周龄 SPF 级 SD 大鼠,雄雌各半,随机分为 4 组:假手术雄鼠、假手术雌鼠、LAD 雄鼠、LAD 雌鼠,每组 10 只。LAD 组大鼠进行左冠状动脉前降支(left anterior descending coronary artery, LAD)结扎,假手术组只穿线不结扎。Powerlab 监测心电图(ECG)变化;HE 染色观察心肌组织病理改变;ELISA 法检测血清心肌酶(CK-MB、cTnI)、海马 CA1 区氧化应激因子(MDA、SOD、Uch-L1)水平;Western Blot 法检测海马 CA1 区细胞凋亡蛋白(Caspase-3、PARP1 及 Cleaved Caspase-3、Cleaved PARP1)表达。**结果** (1)411 篇文献分析发现,目前研究多选择 SD 和 Wistar 大鼠进行冠状动脉前降支(LAD)结扎术制备 AMI 模型,表型分析指标多集中于心脏形态与功能观察,有关心脏与大脑的 crosstalk 研究偏少;(2)动物实验结果发现,与假手术组相比,LAD 雄雌大鼠心电图 ST 段均明显抬高,心肌细胞水肿,心肌纤维排序紊乱,广泛炎症细胞浸润,血清 CK-MB、cTnI、Uch-L1 表达显著增加。海马 MDA、Cleaved Caspase-3/Caspase-3 及 Cleaved PARP1/PARP1 表达升高,SOD 显著降低。**结论** AMI 可引起海马氧化应激,诱导神经细胞凋亡,为心脑血管同病提供实验依据。

【关键词】 急性心肌缺血;海马;心脑血管相关;氧化应激

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2023)02-0167-12

Study of apoptosis of hippocampal neurons in acute myocardial ischemia model rats based on literature and experiments

WANG Kun^{1,2}, TONG Sijia¹, WU Shengbing^{2,3}, ZHOU Meiqi^{3*}

(1. Graduate School, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China. 2. Research and Technology Center, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038. 3. Institute of Acupuncture, Moxibustion, and Meridians, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038)

Corresponding author: ZHOU Meiqi. E-mail: meiqizhou77@sina.com

【Abstract】 Objective To provide a basis for the model in this paper, we analyzed the characteristics of acute myocardial ischemia (AMI) models and relevant phenotypic indexes in the literature. **Methods** In the literature research,

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82004462),浙江省重点建设高校优势特色学科开放基金项目(ZYXYB2019002)。

Funded by National Natural Science Foundation of China(82004462), Opening Project of Zhejiang Provincial Preponderant and Characteristic Subject of Key University(ZYXYB2019002).

【作者简介】 王堃(1991—),女,在读博士研究生,研究方向:针灸经络腧穴基础与应用。Email:ahwk0819@ahtcm.edu.cn

【通信作者】 周美启(1963—),男,教授,博士,研究方向:针灸经络腧穴基础与应用。Email:meiqizhou77@sina.com

the time range was January 2001 to December 2021; “acute myocardial ischemia” and “animal experiments” were used as the subject search terms, and Web of Science, China Knowledge Network, Wanfang, and Weipu databases were searched to summarize the characteristics of AMI modeling and phenotypic indicators. In the animal experiments, 40 healthy 5- to 6-week-old SPF SD rats, both male and female, were randomly divided into four groups (sham male, sham female, coronary artery ligation (LAD) male, and LAD female), with 10 rats in each group. LAD group underwent ligation of the left anterior descending coronary artery (LAD), Sham group underwent the same operation, but only threading without ligation. Powerlab was used to monitor electrocardiogram (ECG) changes, and HE staining was used to observe myocardial pathological changes. ELISA was used to detect serum cardiac enzymes (CK-MB, cTnI) and oxidative stress factors (MDA, SOD, Uch-L1) in the hippocampal CA1 region. The levels of apoptotic proteins (Caspase-3, PARP1, Cleaved Caspase-3, Cleaved PARP1) in the hippocampal CA1 region were detected by Western Blot. **Results** An analysis of 411 papers found that most studies selected SD or Wistar rats to prepare LAD models and concentrated on morphological and functional changes to the heart, while studies on heart-brain crosstalk were rare. Compared with the sham-operation groups, LAD male and female rats showed a significantly elevated ST segment on ECG, cardiac myocyte edema, disturbed myocardial fiber sorting, extensive inflammatory cell infiltration, and expression of serum CK-MB, cTnI, and Uch-L1. The expression of MDA, Cleaved Caspase-3/Caspase-3, and cleaved PARP1/PARP1 was increased and SOD was significantly decreased in the CA1 region of the rat hippocampus. **Conclusions** Acute myocardial ischemia can cause hippocampal oxidative stress and induce neuronal apoptosis, and cardiovascular disease is potentially associated with brain dysfunction.

[Keywords] acute myocardial ischemia; hippocampus; cardio-cerebral related; oxidative stress

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

急性心肌缺血 (acute myocardial ischemia, AMI) 是以冠状动脉狭窄、闭塞引起心肌组织供血供氧减少及能量代谢异常为主要特征的心血管疾病,其发病机制多与动脉粥样斑块破裂、血管内皮功能障碍、离子通道损伤、冠状微血管功能障碍、神经系统损伤有关^[1-2]。中医认为,心是“君主之官”,主血脉。心气充沛推动血液在脉管中正常运行,继而濡养全身脏腑。主神明,心血濡养心神,心神主宰人的精神意识思维。脑为“元神之府”,心血充盈,脉道通畅,营养脑窍,则主宰生命。心与脑具有传递通路,血液供应充足、血脉运行通畅能维持脑功能活动。气血运化失常则引起心脑血管血液运行不畅,脉络闭阻,最终导致心脑血管共病发生^[3-5]。海马作为边缘系统核团之一,不仅参与学习、记忆、情绪调节,同时与心血管活动密切相关^[6-7]。有研究显示,AMI的心输出量减少,导致海马血流量降低,继而造成细胞凋亡,且伴随时间推移而不断加重。海马 miR-1 过表达可造成神经元微管损伤,影响海马 DG 内颗粒区的神经分化,最终导致心脑血管损伤^[8]。近年来,有关 AMI 的研究日益增多,AMI 模型的动物种属、造模方式、检测指标选择是研究发病机制及治疗靶点的必备条件。其中氧化应激作为 AMI 发生的关键环节之一,逐渐成为关注热点。生理状态下,心肌组织的氧化与抗氧化系统趋于平衡。当心脏供血供氧量减少,二者失衡产生大量 ROS,破坏

细胞膜结构,使蛋白变性,最终导致心肌细胞凋亡^[9]。此外,氧化应激参与并加重炎症反应,进而扩大 AMI 受损心肌组织的面积^[10]。然而,海马作为容易受到活性自由基损伤的核团,AMI 能否能够诱导海马氧化应激介导的细胞凋亡还需进一步研究。

本研究对国内外已发表的 AMI 动物实验文献进行整理分析,总结 AMI 的造模方式、评价指标。基于文献研究结果进行动物实验研究,检测 AMI 雄雌大鼠心电图、心肌酶学、心肌组织病理等心功能指标,以及海马 CA1 区氧化应激因子、凋亡蛋白的表达,进而探索心脑血管同病的可能机制。

1 材料与方法

1.1 文献研究

1.1.1 文献检索

以“Acute myocardial ischemia”“急性心肌缺血”“动物实验”为主题词在 Web of Science、中国知网、万方、维普数据库进行检索,时间范围 2001 年 1 月 ~ 2021 年 12 月。文献来源为“学术期刊”。

1.1.2 纳入标准

选取研究急性心肌缺血的动物实验文献;筛选出符合标准的文献 411 篇。提取文献中动物种类、性别、造模方式、检测指标等信息,以此建立 AMI 动物模型数据库。

1.1.3 排除标准

疾病类型为心肌缺血再灌注损伤、慢性心肌缺血;动物种类、性别、造模方式、检测指标有缺失的文献;细胞实验;硕博论文、综述、会议论文;重复文献。

1.2 动物实验研究

1.2.1 材料与方法

(1) 实验动物

40 只 5 ~ 6 周龄 SPF 级 SD 大鼠,雄雌各半,体重(200 ± 20)g,购于辽宁长生生物技术股份有限公司【SCXK(辽)2020-0001】。饲养环境:室内温度(21 ± 1)℃,湿度 40% ~ 60%,自由进食饮水,适应性饲养 1 周,饲养于安徽医科大学动物实验中心【SYXK(皖)2022-004】。实验符合《关于善待实验动物的指导性意见》,所有操作符合安徽中医药大学实验动物伦理学要求(AHUCM-Rats-2021122)。

(2) 主要试剂与仪器

异氟烷(深圳瑞沃德有限公司),CK-MB、cTnI、MDA、SOD、Uch-L1 等 ELISA 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司,批号分别为 JL21060005, JL21050001, JL21050006, JL21050003, JL21060001),PVDF 膜(美国 Milipore 公司),BCA 试剂盒(碧云天),GAPDH(杭州贤至生物有限公司,AB-P-R 001),PARP1(ab191217),Caspase-3(美国 Immunovay, Y0656),Cleaved Caspase-3(美国 Immunovay, YC0006),抗兔二抗(碧云天生物技术有限公司, A0208),显影定影试剂盒(天津市汉中摄影材料厂)。酶标仪(Thermo 公司),Powerlab16 导生理记录仪(澳大利亚 ADInstruments 公司),电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司),病理切片机(上海莱卡仪器有限公司)。

1.2.2 方法

(1) 动物分组及模型制备

大鼠适应性饲养 7 d,40 只大鼠按照性别、体重随机分组,分为假手术雄鼠、假手术雌鼠、LAD 雄鼠、LAD 雌鼠,每组 10 只。

造模方法:采用 LAD 结扎法^[11]制备 AMI 模型,大鼠采用异氟烷气体麻醉,将其头鼻放置于麻醉面罩,维持浓度 2% ~ 2.5%。使用大鼠胸部皮肤备皮消毒,分离胸深肌、胸浅肌后,大鼠肋骨撑开器撑开第 4、5 肋间肌,暴露心脏,确定 LAD 后用 6-0 带线

缝合针结扎,缝合胸腔后喷洒青霉素钠抗感染,待大鼠自然苏醒后分笼饲养至实验结束。同步采集心电图,以标准肢导联 II 导联 ST 段弓背上抬,T 波高耸,标志 AMI 模型复制成功。

(2) 大鼠心电图

记录大鼠肢体 II 导联,造模前将电极插入大鼠右前、左后及右后肢皮下。待心电信号稳定后,观察记录造模前后 ST 段变化,以此判断 AMI 模型复制是否成功。

(3) HE 染色检测大鼠心肌组织形态

每组各取 3 只大鼠,麻醉后剪开胸腔,剥离心包膜,取出心脏浸于 4% 多聚甲醛,经梯度脱水,二甲苯透明、包埋制成石蜡(厚度 5 μm)切片后,用 HE 进行染色,在显微镜下观察心肌组织形态。

(4) ELISA 检测大鼠血清 CK-MB、cTnI、Uch-L1 及海马 MDA、SOD 含量

模型复制成功后 3 d 立即取材。大鼠腹主动脉采血 4 mL 留于采血管,3000 r/min 离心 10 min 后取上清液,ELISA 试剂盒检测上清液中 CK-MB、cTnI、Uch-L1 含量。腹主动脉取血后大鼠断头取脑,于冰盘上剥离海马组织,生理盐水清洗残余血液后,将海马放入玻璃匀浆器中研磨,加入预冷的 0.9% 氯化钠溶液用捣碎杆垂直上下转动研磨数次,待组织充分研磨后 3000 r/min 离心 10 min,ELISA 试剂盒检测上清液中 SOD、MDA 水平。

(5) Western Blot 检测大鼠海马凋亡相关蛋白表达

大鼠处死后,剥离海马组织,RIPA 法提取组织总蛋白,用 BCA 试剂盒进行蛋白定量。蛋白样品中按照 4:1 加入 5 × 蛋白上样缓冲液,煮沸变性。电泳、蛋白转膜及抗体孵育,用含 5% 脱脂奶粉的 TBST(封闭液)浸泡 PVDF 膜,室温摇床封闭 2 h。用封闭液稀释相应的一抗,GAPDH(1:1000),PARP1(1:1000),C-Caspase-3(1:1000),4℃ 孵育过夜。TBST 洗涤 5 次,每次 5 min。二抗孵育:HRP 标记二抗(1:600),常温摇床孵育 2 h。TBST 洗涤 5 次,每次 5 min。ECL 试剂中增强液与稳定的过氧化物酶溶液按照 1:1 混匀滴加于 PVDF 膜上,反应待荧光带明显后,X 射线胶片压片后依次放入显影液显影、定影液定影,冲洗胶片,BandScan 分析胶片灰度值。

1.3 统计学分析

文献研究中应用 Excel 2019 软件,逐一录入文

献题目、动物种类、性别、造模方式、检测指标等信息,对数据进行整理统计,完成制表。

动物实验研究中采用 SPSS 21.0 软件统计分析,计量资料以平均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,各组间数据比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献研究结果

2.1.1 急性心肌缺血模型实验动物种别

表 1 急性心肌缺血模型实验动物品种统计表

Table 1 Statistics of experimental animal species in acute myocardial ischemia model

动物品种 Animal species	频数 Number of studies
大鼠 Rat	SD 大鼠(189, 45.98%)、Wistar 大鼠(95, 23.11%)、豚鼠(5, 1.22%)、SD 大鼠+ICR 小鼠(1, 0.24%) SD rat(189, 45.98%), Wistar rat(95, 23.11%), Cavia porcellus(5, 1.22%), SD rat + ICR mice(1, 0.24%)
小鼠 Mouse	KM 小鼠(23, 5.60%)、ICR 小鼠(3, 0.73%)、BALB/c 小鼠(4, 0.97%)、C57BL/6 小鼠(10, 2.43%) KM mice(23, 5.60%), ICR mice(3, 0.73%), BALB/c mice(4, 0.97%), C57BL/6 mice(10, 2.43%)
兔 Rabbit	家兔(16, 3.89%)、新西兰大白兔(11, 2.68%)、日本大耳兔(10, 2.43%) Rabbit(16, 3.89%), New Zealand white rabbit(11, 2.68%), Japanese white rabbit(10, 2.43%)
犬 Dog	杂种犬(30, 7.30%)、比格犬(14, 3.41%) Hybrid dog(30, 7.30%), Beagle(14, 3.41%)

表 2 急性心肌缺血模型实验动物性别统计表

Table 2 Gender statistics of experimental animals in acute myocardial ischemia model

性别 Sex	频数 Number of studies	百分比(%) Percentage(%)
雄性 Male	235	57.18%
雄雌各半 Male and female half	104	25.30%
雄雌兼用 Both male and female	42	10.22%
雄雌不限 Male and female unlimited	27	6.57%
雌性 Female	3	0.73%

2.1.3 急性心肌缺血模型造模方式

由表 3 可见,急性心肌缺血造模方式共有 9 种,使用最多的为冠状动脉结扎(221 次,53.77%)、异丙肾上腺素 ISO(104 次,25.30%)和垂体后叶素注射(77 次,18.73%)。

2.1.4 急性心肌缺血模型检测指标

411 篇文献共有 9 种不同类型检测指标,分别为心电图、血流动力学、左心功能指标、血液流变学、凝血指标、心肌形态学、心肌指标、血液指标、中

枢指标等。其中心电图指标以 ST 段、T 波振幅、心率为主;血流动力学指标以 LVEDP、LVSP、 $\pm dp/dt$ max 为主;心肌形态学主要通过 HE、Nagar-Olsen、Masson 染色观察心肌组织病理变化,TTC 染色检测心梗(缺血)面积,TUNEL 染色检测细胞凋亡;心肌组织检测指标多为氧化应激、自噬、细胞凋亡、血管内皮生成、炎症相关的酶及蛋白;血液样本检测多集中于心肌酶、炎症、氧化损伤等指标;部分文献关注心肌缺血与大脑之间的关系,以下丘脑、束旁核偏多(见表 4)。

2.1.2 急性心肌缺血模型实验动物性别

411 篇文章中涉及的实验动物性别以雌性(235 次,57.18%)和雌雄各半(104 次,25.30%)为主,有 3 篇文献(0.73%)使用雌性动物,其余研究则选择雄雌兼用(42 次,10.22%)和雄雌不限(27 次,6.57%)(见表 2)。

枢指标等。其中心电图指标以 ST 段、T 波振幅、心率为主;血流动力学指标以 LVEDP、LVSP、 $\pm dp/dt$ max 为主;心肌形态学主要通过 HE、Nagar-Olsen、Masson 染色观察心肌组织病理变化,TTC 染色检测心梗(缺血)面积,TUNEL 染色检测细胞凋亡;心肌组织检测指标多为氧化应激、自噬、细胞凋亡、血管内皮生成、炎症相关的酶及蛋白;血液样本检测多集中于心肌酶、炎症、氧化损伤等指标;部分文献关注心肌缺血与大脑之间的关系,以下丘脑、束旁核偏多(见表 4)。

2.2 动物实验研究结果

2.2.1 大鼠心电图及血清 CK-MB、cTnI 变化

LAD 结扎后,雌、雄 AMI 大鼠心电图 ST 段均明显抬高,标志模型复制成功。血清 CK-MB、cTnI 含量明显升高($P < 0.01$),提示 AMI 雌雄大鼠心功能均有损伤(见图 1)。

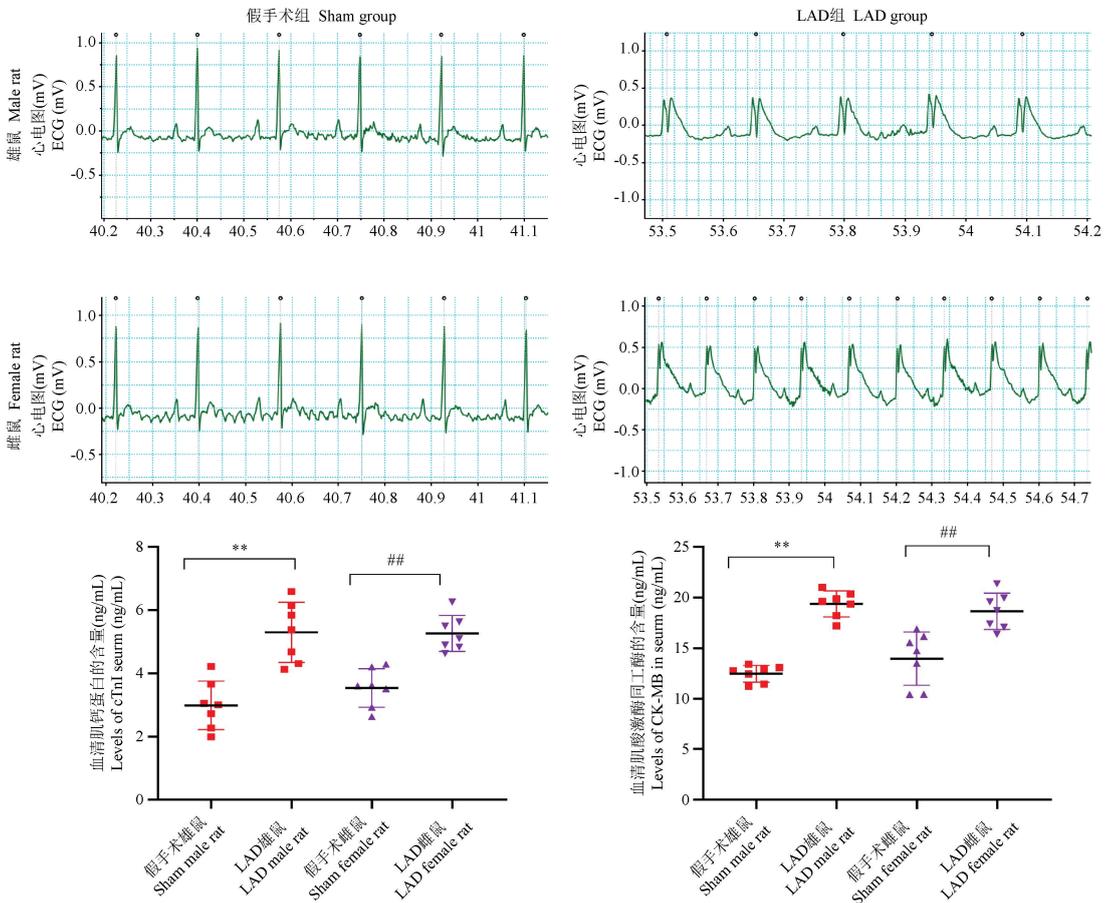
2.2.2 心肌组织病理观察

HE 染色结果发现,假手术组雄、雌大鼠心肌纤维完整,心肌细胞排列整齐,间质无水肿,无炎性细胞渗出,未见明显心肌损伤;LAD 组雄、雌大鼠心肌细胞水肿,心肌纤维排序紊乱,广泛炎症细胞浸润,心肌损伤改变明显(见图 2)。

表 3 急性心肌缺血模型造模方式统计表

Table 3 Acute myocardial ischemia model modeling mode statistics

造模方法 Method	频数 Number of studies	百分比 (%) Percentage (%)
冠状动脉结扎 Coronary artery ligation	221	53.77%
异丙肾上腺素注射 Isoprenaline injection	104	25.30%
垂体后叶素注射 Posterior pituitary hormone injection	77	18.73%
垂体后叶素+ISO Posterior pituitary hormone and isoprenaline injection	2	0.49%
耳缘静脉注射 EDN1 EDN1 intravenous injection at the ear margin	2	0.49%
冠状小动脉灌注犬左室心肌楔形组织块电生理模型 Electrophysiological model of left ventricular myocardial wedge-shaped tissue block in dogs with small coronary artery perfusion	1	0.24%
电灼左前降支动脉 Electrocautery of the left anterior descending artery	1	0.24%
游泳疲劳 Swimming fatigue	2	0.49%
冠状动脉结扎+氢化可的松注射 Coronary artery ligation and hydrocortisone injection	1	0.24%



注:与假手术雄鼠组比较, ** $P < 0.01$;与假手术雌鼠组比较, ## $P < 0.01$ 。(下图同)

图 1 各组大鼠心电图及血清 CK-MB, cTnI 含量比较 ($n = 7$)

Note. Compared with sham male group, ** $P < 0.01$. Compared with sham female group, ## $P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 1 Comparison of ECG and serum CK-MB and cTnI levels of rats in each group ($n = 7$)

表 4 急性心肌缺血模型检测指标统计表

Table 4 Statistics of testing indexes of acute myocardial ischemia model

检测方法 Detection methods	检测指标 Detection indicators
心电图 Electrocardiogram	ST 段(126); 心率(63); T 波振幅(61); J 点(41); 心律失常评分(12); 心率变异性(6) ST segment(126); Heart rate(63); T-wave amplitude(61); J-Point(41); Arrhythmia score(12); Heart rate variability(6)
血流动力学, 血液流变学, 凝血功能 Hemodynamics, Hemorheology, Coagulation	左心室舒张末期压(30); 左室收缩压(26); 左室内压变化速率(21); 平均动脉压(13); 射血分数(9); 左室短轴缩短率(6); 动脉收缩压(5); 冠脉血流量(5); 动脉舒张压(4); 心输出量(4); 左室舒张末期内径(2); 血液流变学(8); 凝血指标(7) Left ventricular end diastolic pressure(LVEDP, 30); Left ventricular systolic pressure(LVSP, 26); Maximal descending rate of left intraventricular pressure($\pm dp/dt$ max, 21); Mean arterial pressure(MAP, 13); Ejection fraction(EF, 9); Left ventricular short-axis shortening rate(LVFS, 6); Systolic arterial pressure(SAP, 5); Coronary blood flow(CBF, 5); Arterial diastolic pressure(ADP, 4); Cardiac output(CO, 4); Left atrial end-diastolic internal diameter(LVEDD, 2); Hemorheology(8); Coagulation(7)
心肌形态学 Myocardial morphology	心肌组织病理(110); 心梗面积(73); 心肌细胞凋亡(15); 心脏指数(12); 心肌超微结构(11); 线粒体功能(3) Myocardial histopathology(110); Infarct area(73); Cardiomyocyte apoptosis(15); Cardiac index(12); Myocardial ultrastructure(11); Mitochondrial function(3)
心肌相关指标 Cardiac-related indicators	超氧化物歧化酶(34); 丙二醛(28); B 淋巴细胞瘤-2 蛋白(18); BCL2 关联 X 蛋白(14); 谷胱甘肽过氧化物酶(12); 肿瘤坏死因子 α (11); 一氧化氮(11); 乳酸脱氢酶(9); 半胱氨酸蛋白酶-3 蛋白(9); 白介素 6(9); 血管内皮生长因子(8); 白细胞介素- β (8); 核转录因子- κ B(7); 一氧化氮合成酶(6); 肌酸激酶(5); 心肌微血管密度(5); 过氧化物酶体增殖物激活受体(4); 缝隙连接蛋白 43(4); 髓过氧化物酶(3); 肌钙蛋白 T(3); 内皮素(2); 钠-钾 ATP 酶(2); 钙 ATP 酶(2); 镁 ATP 酶(2); 肌酸激酶同工酶(2); NLRP3 炎症小体(2); 过氧化氢酶(2); 6-酮-前列腺素 F1 α (1); 总抗氧化能力(1); 血栓烷 B2(1); 氯离子通道蛋白(1); 半胱氨酸蛋白酶-18 蛋白(1); 半胱氨酸蛋白酶-1 蛋白(1) Superoxide dismutase(SOD, 34); Malonic dialdehyde(MDA, 28); B cell lymphoma 2 family protein(Bal-2, 18); Recombinant Bcl2 associated X protein(Bax, 14); Glutathione peroxidase(GSH-px, 12); Tumor necrosis factor- α (TNF- α , 11); Nitrogen monoxide(NO, 11); Lactate dehydrogenase(LDH, 9); Cysteine protease-3(Caspase-3, 9); Interleukin 6(IL-6, 9); Vascular endothelial growth factor(VEGF, 8); Interleukin-1 β (IL-1 β , 8); Nuclear factor-kappa B(NF- κ B, 7); Nitric oxide synthase(NOS, 6); Creatine kinase(CK, 5); Myocardial microvascular density(5); Peroxisome proliferator-activated receptor(PPARs, 4); Connexin43(Cx43, 4); Myeloperoxidase(MPO, 3); Troponin T(cTnT, 3); Endothelin(ET, 2); Sodium-Potassium ATPase(Na^+K^+ -ATPase, 2); Calcium ATPase(Ca^{2+} -ATPase, 2); Magnesium ATPase(Mg^{2+} -ATPase, 2); Creatine kinase isoenzymes(CK-MB, 2); NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3(NLRP3, 2); Catalase(CAT, 2); 6-keto-prostaglandin F1 alpha(6-Keto-PGF1 α , 1); Total antioxidant capacity(T-AOC, 1); Thromboxane B2(TXB2, 1); Chloride channel protein(1); Cysteine protease-18(Caspase-18, 1); Cysteine protease-1(Caspase-1, 1)
血液相关指标 (血清、血浆) Blood-related indicators (serum, plasma)	乳酸脱氢酶(145); 肌酸激酶(120); 超氧化物歧化酶(87); 丙二醛(82); 肌酸激酶同工酶(60); 一氧化氮(56); 内皮素(29); 谷胱甘肽过氧化物酶(22); 肌钙蛋白 I(20); 门冬氨酸氨基转移酶(16); 肿瘤坏死因子(15); 白介素 6(13); 肌钙蛋白 T(13); 磷酸肌酸激酶(11); 一氧化氮合成酶(9); α -羟丁酸脱氢酶(8); 血栓烷 B2(8); 游离脂肪酸(8); 总抗氧化能力(6); 过氧化氢酶(6); 白细胞介素- β (6); 过氧化脂质(5); 6-酮-前列腺素 F1 α (4); 髓过氧化物酶(3); 肌红蛋白(2); 丙氨酸氨基转移酶(2); 钠-钾 ATP 酶(2); 钙 ATP 酶(2); 镁 ATP 酶(2) Lactate dehydrogenase(LDH, 145); Creatine kinase(CK, 120); Superoxide dismutase(SOD, 87); Malonic dialdehyde(MDA, 82); Creatine kinase isoenzymes(CK-MB, 60); Nitrogen monoxide(NO, 56); Endothelin(ET, 29); Glutathione peroxidase(GSH-px, 22); Troponin I(cTnI, 20); Aspartate aminotransferase(AST, 16); Tumor necrosis factor- α (TNF- α , 15); Interleukin 6(IL-6, 13); Troponin T(cTnT, 13); Creatine phosphokinase(CPK, 11); Nitric oxide synthase(NOS, 9); α -hydroxybutyrate dehydrogenase(α -HBDH, 8); Thromboxane B2(TXB2, 8); Free fatty acid(FFA, 8); Total antioxidant capacity(T-AOC, 6); Catalase(CAT, 6); Interleukin 1 β (IL-1 β , 6); Lipid peroxide(LPO, 5); 6-keto-prostaglandin F1 alpha(6-Keto-PGF1 α , 4); Myeloperoxidase(MPO, 3); Myoglobin(Mb, 2); Alanine aminotransferase(ALT, 2); Sodium-Potassium ATPase(Na^+K^+ -ATPase, 2); Calcium ATPase(Ca^{2+} -ATPase, 2); Magnesium ATPase(Mg^{2+} -ATPase, 2)
中枢核团 Central nucleus	下丘脑(10); 束旁核(7); 延髓(4); 海马(4); 孤束核(2); 脊髓(2); 蓝斑核(1); 内侧隔核(1); 中枢三叉脊束核(1) Hypothalamus(10); Parabolic nucleus(7); Medulla oblongata(4); Hippocampus(4); Solitary beam nucleus(2); Spinal cord(2); Locus coeruleus(1); Medial septal nucleus(1); Central trigeminal spinal tract nucleus(1)

2.2.3 血清 Uch-L1 及海马 MDA、SOD 水平变化

与假手术组比较, 雌雄 AMI 大鼠血清 Uch-L1、海马 MDA 水平均显著升高 ($P < 0.01$), 海马内 SOD 含量均明显降低 ($P < 0.01$) (见图 3)。

2.2.4 海马 PARP1、Cleaved-PARP1、Caspase-3、Cleaved Caspase-3 的表达变化

如图 4, 与假手术组比, LAD 雌雄大鼠海马 Cleaved Caspase-3/Caspase-3 及 Cleaved PARP1/PARP1 蛋白表达均显著升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)。

2.2.5 CK-MB、cTnI 与 MDA、SOD、Uch-L1、Cleaved Caspase-3/Caspase-3 及 Cleaved PARP1/PARP1 相关性分析

如图 5 所示, 将各组大鼠 CK-MB、cTnI 与 MDA、SOD、Uch-L1、Cleaved Caspase-3/Caspase-3 及 Cleaved PARP1/PARP1 作相关性分析。结果显示, MDA、Uch-L1、Cleaved Caspase-3/Caspase-3 及 Cleaved PARP1/PARP1 与 CK-MB、cTnI 呈明显正相关; 与海马 SOD 存在显著负相关。

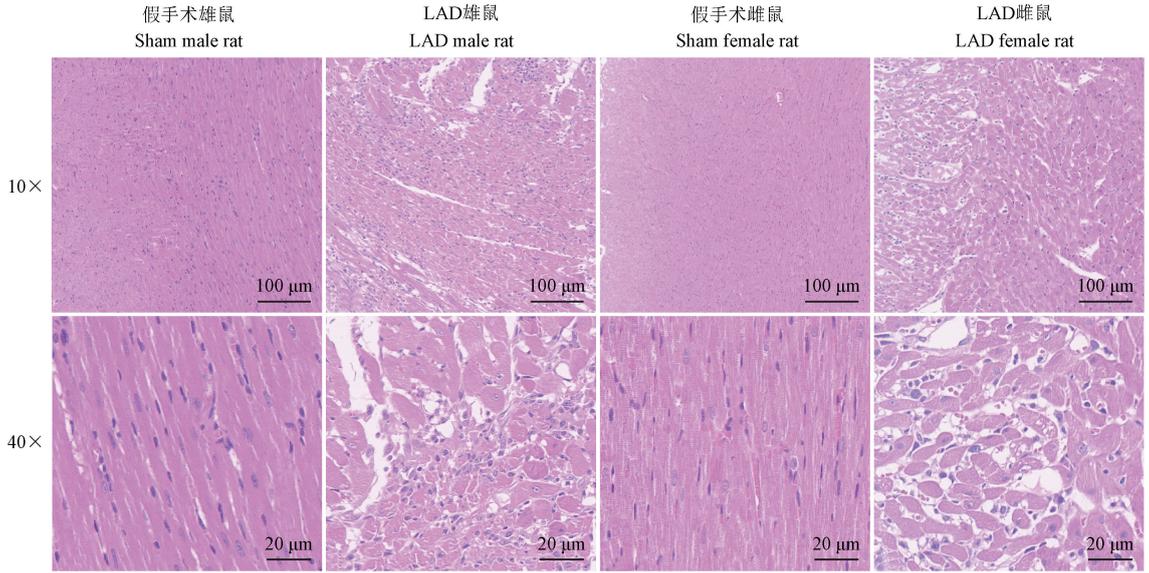


图 2 各组大鼠心肌组织 HE 染色观察比较 (n = 3)

Figure 2 Comparison of HE staining observation of myocardial tissue of rats in each group (n = 3)

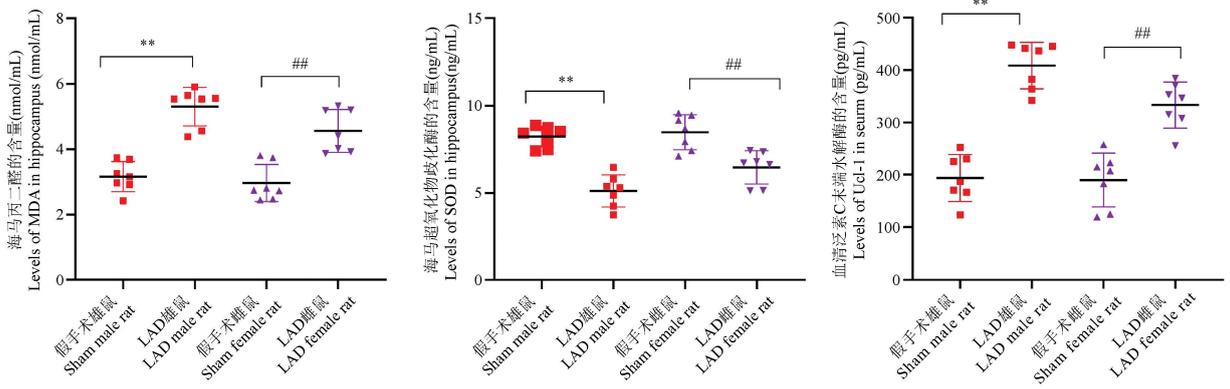
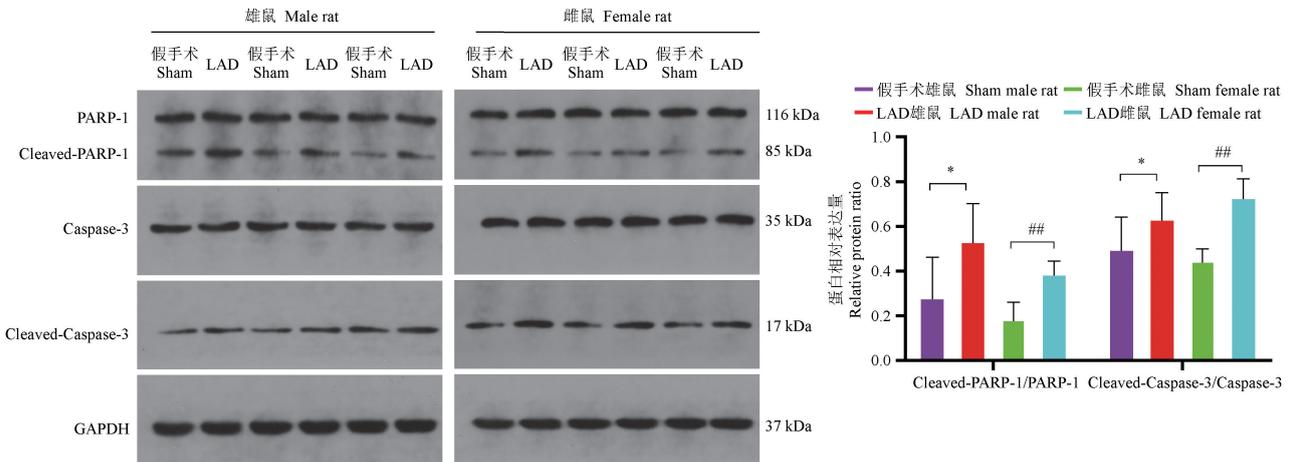


图 3 各组大鼠 MDA、SOD 和 Uch-L1 含量比较 (n = 7)

Figure 3 Comparison of MDA, SOD and Uch-L1 contents of rats in each group (n = 7)



注:与假手术雄鼠组比较, * P < 0.05;与假手术雌鼠组比较, ## P < 0.01。

图 4 各组大鼠 Cleaved Caspase-3/Caspase-3 及 Cleaved PARP1/PARP1 比较 (n = 3)

Note. Compared with sham male group, * P < 0.05. Compared with sham female group, ## P < 0.01.

Figure 4 Comparison of Cleaved Caspase-3/Caspase-3, Cleaved PARP1/PARP1 among groups of rats (n = 3)

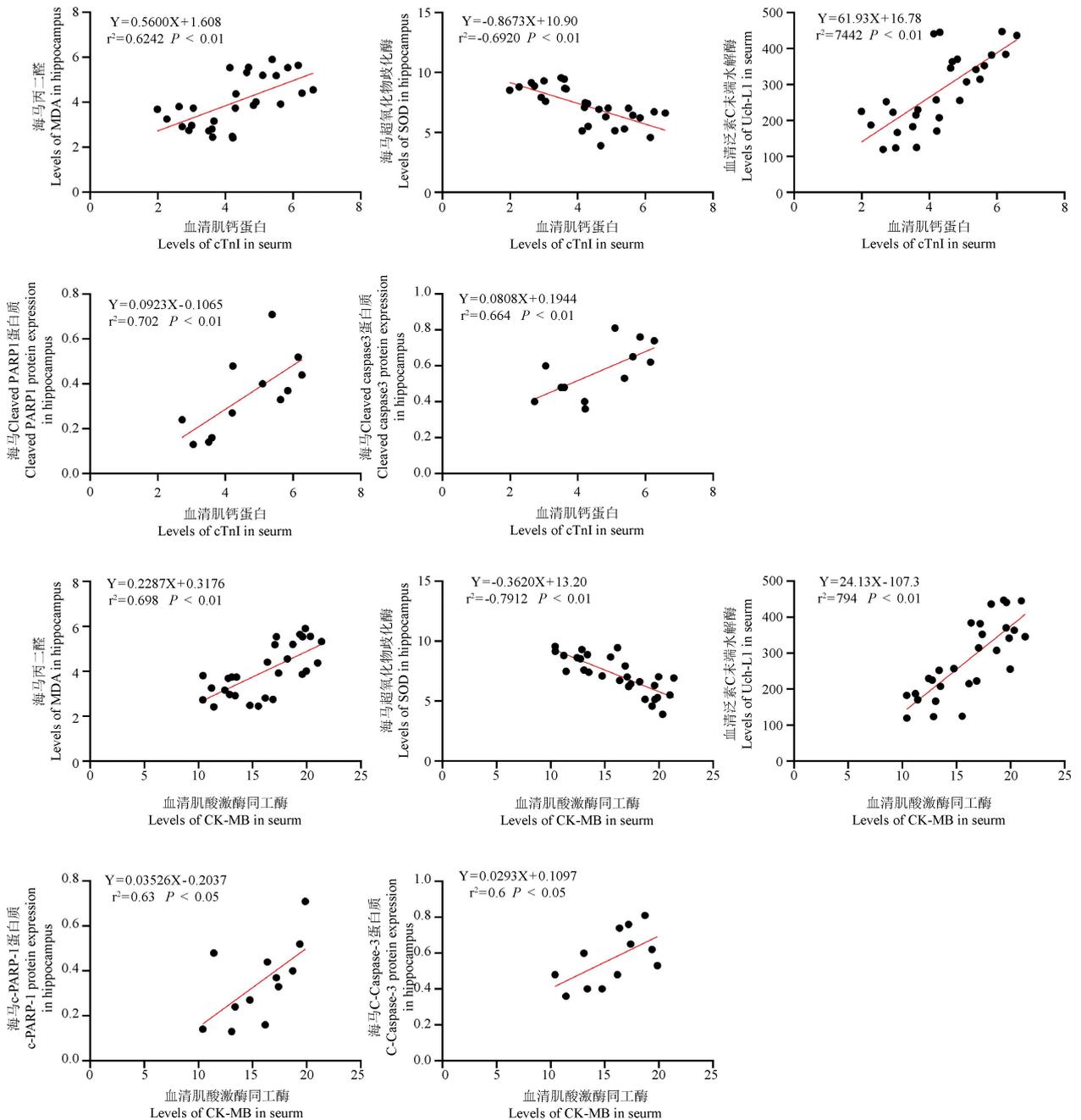


图5 CK-MB、cTnI 与 MDA、SOD、Uch-L1、Cleaved Caspase-3/Caspase-3、Cleaved PARP1/PARP1 相关性

Figure 5 Correlation of CK-MB, cTnI and MDA, SOD, Uch-L1, Cleaved Caspase-3/Caspase-3, Cleaved PARP1/PARP1

3 讨论

AMI 是临床常见的心血管疾病之一,主要表现为冠状动脉狭窄、闭塞引起心肌组织供血供氧减少,能量代谢异常,最终可导致心律失常、心绞痛。AMI 因其存在器质与功能性病变,故实验动物模型是探究 AMI 发病与诊疗的基础。本文通过文献梳理、统计 AMI 动物模型使用的动物种属、造模方法、检测指标等,以期了解 AMI 研究现状。研究结果显

示,目前大多数实验研究多选择雄性和雌雄各半的 SD 和 Wistar 大鼠为研究对象,造模方式多为冠状动脉结扎术。并以心脏形态(如心肌组织病理改变、心肌缺血面积、细胞凋亡等)及功能(如心电改变、血流动力学、心肌酶、线粒体功能等)为检测指标,集中关注心脏氧化应激、自噬、细胞凋亡、炎症、血管内皮新生等机制。而有关中枢神经系统参与心血管活动的文献偏少,其中因下丘脑解剖位置的特殊,与自主神经、心血管系统密切相连,目前部分学

者多关注丘脑参与心血管调节的机制研究。

心脏与大脑在生理上紧密相连,病理上相互影响。“心脑相关”理论源于中医藏象学说,是对心与大脑关系的概括,经历代医家中医临床实践经验总结而来,现代普遍用于心血管、神经系统疾病的诊疗指导^[4]。心主身之血脉,上奉于脑脉,血亏则脉微,血虚则成瘀,心脉运行失常引发脑功能受损。心主宰精神意识思维活动,神明之体藏于脑,神明之用发于心^[12]。心神不明,情志刺激超出正常生理承受范围,引起忧、思、虑、喜、怒,日久导致气血运行不畅,最终导致血瘀、痰浊等病理产物^[13]。现代证据表明,心脏和大脑通过神经体液等复杂网络构成了“crosstalk”,完善发展形成“心-脑轴”学说^[14]。研究证实,心脏主动脉的分支椎动脉、颈内动脉与大脑相连,血液通过主动脉供给大脑。大脑接收全身的信息反馈,受心脏神经递质与心源性激素调节^[15]。由糖尿病、高血压、血脂异常诱发的心脏缺血、炎症及神经内分泌功能障碍导致的心-脑轴失常,是心脏和大脑在病理上相互影响的主要原因。有学者发现心律失常、心房颤动等循环系统疾病可引发神经功能受损;心脏泵血不足影响脑部供血量;心源性栓子脱落可造成脑栓塞^[16]。炎症反应、自主神经失调、神经内分泌紊乱可引起心输出量、心肌代谢、血管张力功能障碍^[17]。AMI 的主要典型特征表现为心脏供血供氧减少,能量代谢异常。心肌收缩力下降,心室壁运动顺应性继减弱,左心室的病理冲动将沿着交感神经传导通路至延髓,引发脑干及脑血管的持续痉挛,进而影响脑功能^[18]。

海马作为中枢边缘系统核团之一,不仅参与学习、记忆、情绪,而且通过强啡肽、去甲肾上腺素、神经肽 Y 等神经递质及内分泌系统参与自主神经系统对心脏的调控。海马参与脑干、室旁核、孤束核神经元对心血管活动的调节^[19]。本课题组前期研究证实,海马通过支配室旁核-交感神经和孤束核-迷走神经参与自主神经系统调控心脏功能^[20-21]。海马内去甲肾上腺素神经递质、炎症因子过度释放所介导的交感神经亢进,可诱发 AMI^[7]。由此得知,心脑轴与心脑血管疾病紧密相连,AMI 引起的心功能障碍与海马功能损伤之间可能存在因果关联。

CK-MB 是心肌中含量最高的特异性同工酶,而心肌纤维专有蛋白 cTnI 则参与细胞收缩,二者是临床诊断 AMI 的高敏标记物。AMI 产生的氧自由基、

脂质过氧化物破坏了心肌细胞膜,导致细胞内的 CK-MB、cTnI 迅速释放入血^[22-24]。

本研究观察到,LAD 结扎导致 AMI 模型大鼠 ST 段明显抬高,血清 CK-MB、cTnI、Uch-L1 水平显著升高,心肌细胞肿胀,心肌纤维排列紊乱,肌纤维明显断裂,提示心功能受损。泛素 C 末端水解酶 L1 (Uch-L1)属于泛素蛋白酶体家族中的多功能酶,在脑中高度表达,参与了泛素化蛋白降解,并且特异性表达于神经元^[25]。脑功能受损引起血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 通透性增加,Uch-L1 透过 BBB 和脑脊液循环回收入血^[26-27]。有学者指出,心脏受损后大脑和心脏之间的联系更紧密,其内在介质可能与活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 有关。AMI 发作,心肌局部分泌大量炎症因子,并伴随 ROS 反应产生,而脑内的过氧化氢酶水平较低,ROS 影响血脑屏障,继而造成脑功能受损。因血管紧张素、炎症因子刺激产生过量超氧化物,造成中枢氧化应激,继而引发心血管疾病。此外,ROS 过度累积可引起神经元线粒体膜通透性改变,诱导 Bcl-2、Caspase 家族等凋亡因子释放,最终造成细胞凋亡^[28]。ROS 造成氧化与抗氧化之间的失衡主要表现为丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量升高和 (或) 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平下降^[29]。MDA 具有细胞毒性,是脂质过氧化反应的终产物。SOD 作为抗氧化酶家族的重要成员,参与调节氧化与抗氧化的动态平衡^[30]。生理状态下,由线粒体产生的氧自由基可被 SOD、GSH-Px 消除,一旦脑功能受损,内皮细胞功能紊乱,清除氧自由基能力降低,则造成脂质过氧化、BBB 损伤、神经炎症及细胞凋亡^[31]。凋亡是细胞死亡的方式之一,其典型特征是 Caspase 家族高特异性效应蛋白酶的活化。当凋亡信号被激活,Caspase 能切割和激活其家族成员,进而放大蛋白水解级联反应。位于上游的 Caspase 激活可切割细胞底物,造成细胞内染色质结构浓缩、底物断裂、DNA 和关键蛋白断裂^[32]。因此,Caspase-3 活化被认为是细胞凋亡的关键环节,是细胞凋亡的最终执行蛋白^[33]。同时,细胞色素 C (Cyt-C) 由线粒体膜间隙释放入胞质,引起 Caspase 级联反应,Caspase-3 被活化,进一步切割底物聚腺苷二磷酸核糖多聚酶 (PARP),导致细胞凋亡^[34]。PARP1 是 Caspase-3 最主要的切割底物,和 DNA 损伤修复、氧化应激、炎症反应密切相关。PARP1 的剪切被认为是 Caspase-3 被激活的重要指

标,PARP1 过度活化,引起多聚 ADP 核糖积聚,继而导致 DNA 断裂及细胞死亡^[35-36]。本研究观察到,海马是最容易受到活性自由基损伤的核团,与假手术大鼠相比,LAD 大鼠海马内 MDA、Cleaved Caspase-3 及 Cleaved PARP1 表达水平明显升高,SOD 显著降低。且通过统计学相关性分析发现,Uch-L1、MDA、SOD、Cleaved Caspase-3 及 Cleaved PARP1 与 CK-MB、cTnI 具有显著相关性,表明 AMI 引起大鼠海马氧化应激,继而诱导神经细胞凋亡。然而,海马氧化应激造成细胞凋亡影响心脏功能的作用机制并未进行验证,需要进一步探索。

综上所述,本文首先统计分析目前有关 AMI 动物实验研究的文献,发现多数研究选择 SD 大鼠或 Wistar 大鼠作为实验研究对象,采用冠状动脉结扎法制备模型,检测心脏形态及功能指标,发病机制集中于心脏的氧化应激、自噬、细胞凋亡、炎症、血管内皮新生等方面,有关心脏与大脑 crosstalk 的研究偏少。本文实验部分通过观察 AMI 大鼠心电图、心肌酶、心肌组织病理及海马 CA1 区氧化应激因子(MDA、SOD)及凋亡相关蛋白(Cleaved Caspase-3、Cleaved PARP1)的表达,从而进一步验证了“心脑相关”。此外,基于“心脑相关”理论,未来应建立具有中医病症特点的“心脑综合征”动物模型。以心主血脉、心主神明为切入点,挖掘“心源性痴呆”“心源性卒中”“双心病”等疾病的分子机制,有望为临床解决心血管疾病与脑功能障碍之间的潜在问题提供新思路。

参 考 文 献(References)

- [1] Pagliaro BR, Cannata F, Stefanini GG, et al. Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(1): 53-65.
- [2] 孙珂, 吴嘉宏, 白桦, 等. 电针对心肌梗死大鼠梗死组织 IL-23/IL-17 轴及 TLR4 表达的影响 [J]. *中国针灸*, 2021, 41(9): 1023-1028.
- Sun K, Wu JH, Bai H, et al. Effect of electroacupuncture on expression of IL-23/IL-17 axis and TLR4 in infarcted tissue in rats with myocardial infarction [J]. *Chin Acup Moxib*, 2021, 41(9): 1023-1028.
- [3] 常梦丽, 许静, 张方博, 等. 脑心互损病理机制研究及中医药防治进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(12): 216-225.
- Chang ML, Xu J, Zhang FB, et al. Pathological mechanisms of brain-heart mutual damage and treatment with traditional chinese medicine: a review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(12): 216-225.
- [4] 张迪, 曾芳, 杨洁, 等. 心脑相关理论的古代认识 [J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(9): 2199-2201.
- Zhang D, Zeng F, Yang J, et al. Ancient knowledge of the heart-brain relative theory [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2014, 25(9): 2199-2201.
- [5] 蔡向红, 梁昕, 申霖来. 心与脑表里配合关系之探讨 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19(2): 131-133.
- Cai XH, Liang X, Shen LL. Research on the interior-exterior relationship between the heart and the brain [J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2013, 19(2): 131-133.
- [6] Wu S, Cao J, Zhang T, et al. Electroacupuncture ameliorates the coronary occlusion related tachycardia and hypotension in acute rat myocardial ischemia model: potential role of *Hippocampus* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 925987.
- [7] 王堃, 吴生兵, 崔帅, 等. 电针心经对急性心肌梗死大鼠海马去甲肾上腺素和白介素 6、白介素-1 β 及肿瘤坏死因子- α 的影响 [J]. *针刺研究*, 2018, 43(6): 365-369.
- Wang K, Wu SB, Cui S, et al. Effect of electroacupuncture on hippocampal IL-6, IL-1 β , TNF- α and norepinephrine levels in acute myocardial ischemia rats [J]. *Acupunct Res*, 2018, 43(6): 365-369.
- [8] Sun LL, Duan MJ, Ma JC, et al. Myocardial infarction-induced hippocampal microtubule damage by cardiac originating microRNA-1 in mice [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 120: 12-27.
- [9] He H, Xu J, Xu Y, et al. Cardioprotective effects of saponins from *Panax japonicus* on acute myocardial ischemia against oxidative stress-triggered damage and cardiac cell death in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 140(1): 73-82.
- [10] 屈新亮, 段广靖, 赵博, 等. 附子-干姜对大鼠急性心肌缺血的抗炎、抗氧化、抗凋亡保护作用及机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(3): 31-37.
- Qu XL, Duan GJ, Zhao B, et al. Protective effects and mechanism of Fuzi-Ganjiang against acute myocardial ischemia in rats [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2022, 38(3): 31-37.
- [11] 郭鹂. 人类疾病的动物模型 [M]. 北京: 人民卫生出版社; 1982.
- Guo Y. Animal models of human diseases [M]. Beijing: People's Health Publishing House; 1982.
- [12] 项丽玲, 李艳, 曹利华, 等. 基于心-脑轴的脑缺血发病机制探讨 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(1): 256-259.
- Xiang LL, Li Y, Cao LH, et al. Study on the pathogenesis of cerebral ischemia based on the heart-brain axis [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2021, 37(1): 256-259.
- [13] 高瑞珂, 严安, 李杰. 基于心主神明理论探讨情志在恶性肿瘤发生发展中的作用 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(1): 29-32.
- Gao RK, Yan A, Li J. Role of emotions in development of malignant tumors: based on theory of "heart governing mind" [J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 59(1): 29-32.
- [14] Tahsili-Fahadan P, Geocadin RG. Heart-brain axis: effects of neurologic injury on cardiovascular function [J]. *Circ Res*,

- 2017, 120(3): 559–572.
- [15] 关梓桐, 徐雅. 试述中医心、脑、神志相关性的研究进展 [J]. 世界中医药, 2014, 9(9): 1243–1246.
Guan ZT, Xu Y. Research progress on the relevance of heart, brain, and mind [J]. World Chin Med, 2014, 9(9): 1243–1246.
- [16] Chen Z, Venkat P, Seyfried D, et al. Brain-heart interaction; cardiac complications after stroke [J]. Circ Res, 2017, 121(4): 451–468.
- [17] 周欢, 张军平. “血-脉-心-神”共调理念在冠心病治疗中的阐释 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(5): 651–653, 661.
Zhou H, Zhang JP. Concept of Co-regulating of blood-vessel-heart-Shen in the treatment of coronary heart disease [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2017, 23(5): 651–653, 661.
- [18] Infanger DW, Cao X, Butler SD, et al. Silencing nox4 in the paraventricular nucleus improves myocardial infarction-induced cardiac dysfunction by attenuating sympathoexcitation and periinfarct apoptosis [J]. Circ Res, 2010, 106(11): 1763–1774.
- [19] 刘朝巍, 汤晓军, 张涛, 等. 海马参与自主神经系统调控的研究进展 [J]. 生理科学进展, 2007, 38(2): 168–171.
Liu CW, Tang XJ, Zhang T, et al. Progress in the study of hippocampal involvement in the regulation of the autonomic nervous system [J]. Prog Physiol, 2007, 38(2): 168–171.
- [20] Cui S, Zhou Y, Wu S, et al. Electroacupuncture improved the function of myocardial ischemia involved in the *Hippocampus-paraventricular nucleus-sympathetic nerve pathway* [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 2870676.
- [21] Cui S, Wang K, Wu SB, et al. Electroacupuncture modulates the activity of the hippocampus-nucleus tractus solitarius-vagus nerve pathway to reduce myocardial ischemic injury [J]. Neural Regen Res, 2018, 13(9): 1609–1618.
- [22] 孟剑锋, 彭辉, 李亮, 等. 参松养心胶囊治疗心肌损伤疗效及对 CK-MB、cTnT 水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 229–232.
Meng JF, Peng H, Li L, et al. Protective effect of shensong Yangxin capsule on myocardial injury and the impact on levels of CK-MB and cTnT [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(1): 229–232.
- [23] 赵雨薇, 付建华, 李磊, 等. 双参养心胶囊通过调控线粒体 ATP 敏感性钾通道减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 104–110.
Zhao YW, Fu JH, Li L, et al. Effect of Shuangshen ningxin capsule in alleviating myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by regulating mitochondrial ATP-sensitive potassium channel [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(13): 104–110.
- [24] 崔勤涛, 王俊华, 刘晓晨, 等. 敲除 PTEN 改善心肌缺血再灌注大鼠心脏功能并抑制 NLRP3 介导的心肌细胞焦亡 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(3): 205–211.
Cui QT, Wang JH, Liu XC, et al. Knockout of PTEN improves cardiac function and inhibits NLRP3-mediated cardiomyocyte pyroptosis in rats with myocardial ischemia-reperfusion [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2020, 36(3): 205–211.
- [25] Graham SH, Liu H. Life and death in the trash heap: the ubiquitin proteasome pathway and UCHL1 in brain aging, neurodegenerative disease and cerebral Ischemia [J]. Ageing Res Rev, 2017, 34: 30–38.
- [26] Papa L, Mittal MK, Ramirez J, et al. Neuronal biomarker ubiquitin C-terminal hydrolase detects traumatic intracranial lesions on computed tomography in children and youth with mild traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2017, 34(13): 2132–2140.
- [27] 瞿色华, 单连强, 董淮富, 等. 血清 UCH-L1 蛋白在新生大鼠缺氧缺血性脑病评估中的价值 [J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(11): 1433–1436.
Qu SH, Shan LQ, Dong HF, et al. Application value of the serum ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 protein level in the diagnosis of hypoxic-ischemic encephalopathy in neonatal rats [J]. J Bengbu Med Coll, 2017, 42(11): 1433–1436.
- [28] 李斌, 段淑莉, 王思成, 等. 金钱松化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(19): 6096–6110.
Li B, Duan SL, Wang SC, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Pseudolarix amabilis* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(19): 6096–6110.
- [29] 毕莲茹. 慢性非射血分数下降型心力衰竭患者认知功能障碍的危险因素研究 [D]. 长春: 吉林大学; 2020.
Bi LR. Study on the risk factors of cognitive impairment in the patients with non-ejection fraction decline of chronic heart failure [D]. Changchun: Jilin University; 2020.
- [30] 堵钧伟, 徐则兰, 徐钦星, 等. 丹参素改善脂多糖诱导的支气管上皮细胞损伤研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(12): 1320–1324.
Du JW, Xu ZL, Xu QX, et al. Study on Danshensu improving lipopolysaccharide induced bronchial epithelial cell injury [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38(12): 1320–1324.
- [31] 马晓静, 王岚, 殷小杰, 等. 灯盏乙素乙酯对大鼠大脑中动脉结扎所致局灶性脑缺血的保护作用及机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(7): 1350–1357.
Ma XJ, Wang L, Yin XJ, et al. Protective effect and mechanism of scutellarin ethyl ester on focal cerebral ischemia induced by ligation of middle cerebral artery in rats [J]. Chin J Chin Mater Med, 2017, 42(7): 1350–1357.
- [32] Bannerman DD, Goldblum SE. Mechanisms of bacterial lipopolysaccharide-induced endothelial apoptosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 284(6): 899–914.
- [33] 王涛, 刘宏祥, 王颖, 等. 清热化痰解毒方对卒中相关性肺炎大鼠 Akt/JNK3/Caspase-3 和 NF-κB 信号通路的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(10): 42–48.
Wang T, Liu HX, Wang Y, et al. Influence of Qingre Huatan Jiedu prescription on Akt/JNK3/Caspase-3 and NF-κB signaling pathway in apoplexy-associated pneumonia rats [J]. Chin J Comp Med, 2018, 28(10): 42–48.

- [34] 孙阳, 图娅, 郭郁, 等. 针刺对慢性束缚应激抑郁模型大鼠海马凋亡相关因子的影响 [J]. 针刺研究, 2019, 44(6): 412-418.
Sun Y, Tu Y, Guo Y, et al. Acupuncture improved depressive behavior by regulating expression of hippocampal apoptosis-related factors in psychological stress-induced depression rats [J]. Acupunct Res, 2019, 44(6): 412-418.
- [35] Guo Y, Zhao Y, Zhou Y, et al. LZ-101, a novel derivative of danofloxacin, induces mitochondrial apoptosis by stabilizing FOXO3a via blocking autophagy flux in NSCLC cells [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7): 484.
- [36] 张彩霞, 张亚杰, 江滨, 等. 白术内酯 II 促进大肠癌 Lovo 细胞凋亡及对 PARP1 和 Caspase-3 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 157-161.
Zhang CX, Zhang YJ, Jiang B, et al. Effect of atractylenolide II in promoting apoptosis of lovo cells and its impact on expression of PARP1 and caspase-3 [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2017, 23(5): 157-161.

[收稿日期] 2022-07-20

《中国实验动物学报》稿约

国内刊号 CN 11-2986/Q 国际刊号 ISSN 1005-4847 邮局代号 2-748

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与动物实验相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究快报和进展与综述。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是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》(北大核心)等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址:<http://zgsydw.cnjournals.com/>

期待您的来稿!