

应激性心肌病动物模型的研究进展

吴昊晟¹, 苏航¹, 朱超¹, 王文慧¹, 吴生兵^{2,3}, 崔帅^{2,4}, 周美启^{4,5}

(1. 安徽中医药大学研究生院, 合肥 230012; 2. 安徽中医药大学针灸经络研究所, 合肥 230038; 3. 安徽中医药大学针灸学院, 合肥 230012; 4. 新安医学教育部重点实验室, 合肥 230012; 5. 安徽省中医药科学院亳州中医药研究所, 亳州 236800)

[摘要] 应激性心肌病 (stress cardiomyopathy, SC) 是一种由强烈精神刺激或躯体应激所致的急性心肌病。目前, 在SC的急性或慢性阶段, 能够有效降低死亡率、改善预后或预防复发的干预措施极少。因此, 通过建立一种可靠、有效的SC动物模型来研究SC的发病机制及其防治方法, 尤为重要。本文梳理了国内外现有SC模型的制备方法和评价指标, 并展开综述, 即论述了儿茶酚胺类激素注射法、束缚法、束缚联合电击法、束缚联合脱水法、迷走神经电刺激等造模方法的操作细节, 以及利用旷场实验、心超、心电图、ELISA等方法对相关指标进行评价, 以期研究SC时的模型选择和建立提供有益参考。

[关键词] 应激性心肌病; 动物模型; 造模方法; 评价指标

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2023)02-0173-07



Research Progress of Animal Models of Stress Cardiomyopathy

WU Haosheng¹, SU Hang¹, ZHU Chao¹, WANG Wenhui¹, WU Shengbing^{2,3}, CUI Shuai^{2,4}, ZHOU Meiqi^{4,5}

(1. Graduate School of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2. Institute of Acupuncture and Meridians, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China; 3. School of Acupuncture and Moxibustion, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 4. Xin'an Key Laboratory of Medical Science, Ministry of Education, Hefei 230012, China; 5. Bozhou Institute of Traditional Chinese Medicine, Anhui Academy of Traditional Chinese Medicine, Bozhou 236800, China)

Correspondence to: ZHOU Meiqi (ORCID: 0000-0002-8798-7121), E-mail: meiqizhou@163.com

[ABSTRACT] Stress cardiomyopathy (SC) is an acute cardiomyopathy caused by intense mental stimulation or physical stress. Currently, few interventions are effective in reducing mortality, improving prognosis, or preventing recurrence in acute or chronic stages of SC. Therefore, it is particularly important to establish a reliable and effective SC animal model to study the pathogenesis and prevention of SC. In this paper, the preparation methods and evaluation indexes of SC models at home and abroad were reviewed, including the operation details of catecholamine hormone injection method, binding method, binding combined with electroshock method, binding combined with dehydration method, vagus nerve electrical stimulation and other modeling methods, as well as evaluation indexes such as open field test, cardiac ultrasound, electrocardiogram and ELISA, striving to provide useful reference for model selection and establishment of SC research.

[Key words] Stress cardiomyopathy; Animal model; Modeling method; Evaluation index

应激性心肌病 (stress cardiomyopathy, SC) 也被称为Takotsubo综合征, 是一种由强烈精神刺激或躯体应激所致的急性心肌病。近年来, 随着新型冠状病毒

肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 疫情引起人们恐惧情绪的蔓延, 在长期应激刺激下, 人体内儿茶酚胺类激素的表达量增高, SC发病率在疫情期间

[基金项目] 国家重点研发计划“基于心/肺经的经络关键问题创新研究”(2018YFC1704600); 安徽省中医药领军人才建设项目(ZYYLJRC201911)

[第一作者] 吴昊晟(1997—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 经络脏腑相关研究。E-mail: 811985763@qq.com

[通信作者] 周美启(1963—), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 经络脏腑相关研究。E-mail: meiqizhou@163.com。ORCID: 0000-0002-8798-7121

显著增加^[1-2]。SC症状类似于心肌缺血，包括胸痛、呼吸困难、心电图异常（ST段抬高）、心肌酶学指标的改变和左心室运动功能障碍^[3]。越来越多的证据表明，SC的临床预后比心肌缺血患者的预后更差^[4-5]。然而，目前极少有干预措施能够在SC的急性或慢性阶段有效降低死亡率、改善预后或预防复发^[6]。SC已成为严重的公共卫生问题，急需研究它的发病机制及诊疗措施。因此，建立与人类SC症状相似的动物模型尤为重要，是研究SC病理机制和药物治疗的重要一步。以下就目前国内国外现有的SC动物模型的制备方法和评价指标展开论述。

1 SC模型的制备方法

通常认为，SC的发病机制与应激后强烈的交感神经激活和循环儿茶酚胺水平升高密切相关^[7]。因此，通过各种方法产生一定的刺激，模拟交感神经激活和儿茶酚胺激增，是目前建立SC动物模型最常用的方法。应激反应分为生理应激和心理应激两种。生理应激过程涉及神经—免疫—内分泌网络，持久的生理应激会导致生理功能紊乱，甚至引发病理性改变。心理应激则是指机体在持续刺激源作用下出现的非特异性反应，既有积极的，也有消极的心理反应。通常使用化学因素模拟生理应激的状况，使用物理因素模拟心理应激状态，以此建立SC模型，具体制备方法如下。

1.1 化学因素造模方法

最常用的化学因素造模方式是儿茶酚胺类激素注射法，即通过给动物注射异儿茶酚胺类激素以引起SC病变，这是国内外制备SC模型最常用的方法。相关研究表明，强烈的情绪或身体压力可过度激活交感神经系统（sympathetic nervous system, SNS），导致儿茶酚胺的过度释放，触发SC，故而常通过注射儿茶酚胺类激素模拟这种病理状态。注射药物包括异丙肾上腺素（isoproterenol, ISO）和去甲肾上腺素（norepinephrine, NE），注射方法有腹腔注射、皮下注射和埋置缓释泵。

ISO是临床上常用的药物，能引起心肌收缩力增加，心率加快，导致冠状动脉灌注不足，左心室扩张^[8]。所以，常使用外源性ISO模拟应激状态时儿茶酚胺类激素的释放。大鼠是最常用的实验动物之一，其中SD大鼠常被用于SC造模（表1）。张志红等^[9]使用雄性SD大鼠，以50 mg/kg为剂量腹腔注射ISO制备SC大鼠模型；心超显示该模型大鼠的左心室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）、左心室缩短分数（left ventricle shortens fraction, LVFS）明显降低，

心室壁运动出现障碍，左心室出现气球样改变；心肌酶谱检测显示模型大鼠血液中心肌酶含量明显升高。Ali等^[10]和Qi等^[11]也使用相同方法建立了SC模型，结果显示不仅23.3%的大鼠出现了心尖运动不能（左心室心尖部），并且在ISO给药后收缩压和舒张压呈现先升高后下降的非线性变化趋势，另外有心率增加的现象。杜志君等^[12]也认为使用该方法可以获得典型的SC模型。Godsman等^[13]使用不同性别的大鼠和不同剂量的ISO造模，然后选用雌性SD大鼠单次腹腔注射100 mg/kg ISO进行代谢方面的研究，结果显示左心室中葡萄糖代谢率（glucose metabolic rate, MRglu）增加，最终糖酵解代谢物脂肪酸的利用率和酰基肉碱代谢物下降，克雷布斯循环中间体和腺苷三磷酸（adenosine triphosphate, ATP）减少。尹元立等^[14]使用SD大鼠每天于不同部位多点皮下注射ISO，持续3周，也达到了SC造模的目的，结果显示LVFS及LVEF明显降低，而左心室收缩末期内径（left ventricular end contractile diameter, LVESD）增加，心电图ST段明显抬高，血清中缺血修饰白蛋白（ischemia modified albumin, IMA）表达水平明显增高。

SD大鼠腹腔注射NE也是一种常用的SC造模方法，同样也能引起心肌收缩力增强，心率加快，心排量增高。但杜志君等^[12]通过实验发现，NE可用于非典型SC模型的制备，该模型没有ISO造成的SC模型的症状典型；NE在注射剂量为2~4 mg/kg时造模成功率较高，且死亡率较低，特别是以4 mg/kg最优，成功率达75%，死亡率仅有16.67%。蔡伟文等^[15]则使用单次腹腔注射4 mg/kg NE，成功模拟出了SC模型，成功率为66.67%，发现左心室心尖段、心中段、心基底段短轴缩短率（fractional shortening, FS）明显减少。

除大鼠以外，小鼠也是常用的实验动物种类，造模使用的品系则较多，有C57BL/6J、129/Sv小鼠等（表1）。Liao等^[16]单次腹腔注射200 mg/kg的ISO，小鼠出现急性左心室功能障碍，LVEF<35%，心肌肌钙蛋白（cardiac troponin, cTn）T水平升高，心肌出现纤维化和细胞死亡。Shao等^[17]单次腹腔注射400 mg/kg大剂量的ISO，2 h后小鼠心肌出现节段性运动障碍，并且心肌脂质转运蛋白和载脂蛋白表达下调。向仕钊等^[18]使用C57BL/6J雄性小鼠，以50 mg/kg的ISO腹腔注射3周造模。注射后即刻小鼠毛发直立，自主活动明显减少。注射3周后心脏功能降低，心脏大体和心室内径增加，心房钠尿肽（atrial natriuretic peptide,

表1 化学因素建立大鼠、小鼠应激性心肌病模型的方法

Table 1 Methods of constructing rat and mouse model of stress cardiomyopathy by chemical factors

动物	品种或品系	性别	年龄或体质量	药物	剂量	给药方案	参考文献
Animal	Stock or strain	Sex	Age/weight	Drug	Dose	Dosage regimen	Reference
大鼠 Rat	SD	雄	250 ~ 300 g	ISO	50 mg/kg	单次腹腔注射	[9]
	SD	雌	2 ~ 4月龄, 241±55 g	ISO	100 mg/kg	单次腹腔注射	[13]
	SD	雄	220 ~ 250 g, 8周龄	ISO	100 mg/kg	不同部位多点皮下注射, 持续3周	[14]
	SD	雌	300 ~ 350 g	NE	2 ~ 4 mg/kg	单次腹腔注射	[12]
	SD	雌	300 ~ 350 g	NE	4 mg/kg	单次腹腔注射	[15]
小鼠 Mice	C57BL/6J	雄/雌	8 ~ 16周龄	ISO	200 mg/kg	单次腹腔注射	[16]
	C57BL/6J	/	16周	ISO	400 mg/kg	单次腹腔注射	[17]
	C57BL/6J	雄性	7周龄, 20 ~ 25 g	ISO	50 mg/kg	腹腔注射3周	[18]
	129/Sv	/	8周	ISO	25 mg/kg	连续皮下注射5 d	[19]
	C57BL/6J	雄/雌	8周	ISO	30 mg/kg	皮下埋置微渗透泵, 连续21 d释放ISO	[20]

注: ISO, 异丙肾上腺素; NE, 去甲肾上腺素。
Note: ISO, isoproterenol; NE, norepinephrine.

ANP)、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、 β 肌球蛋白重链 (β -myosin heavy chain, β -MHC) 明显上调。Khurana 等^[19] 使用 129/Sv 小鼠, 每日 1 次皮下注射 ISO, 连续 5 d 后发现左心室中天狼猩红 (picosirius Red) 染色的胶原蛋白含量显著增加。Walsh-Wilkinson 等^[20] 给小鼠皮下埋置缓释泵, 连续 21 d 释放 ISO 后, 心超显示 LVFS 减少, LVESD 增加。

腹腔注射 ISO 是建立 SC 模型最常用的方法。该方法操作简单, 模拟 SC 较容易。国内外应用该方法建立大鼠 SC 模型的方法较为一致, 普遍使用 SD 大鼠单次腹腔注射大剂量 ISO (50 ~ 100 mg/kg) 即能模拟 SC 的病理状态。但对于小鼠而言, 该方法研究尚待进一步明确, 小鼠品系 C57BL/6、129/Sv 均有使用, 注射剂量和注射频率也各不相同, 既有小剂量 (25 ~ 50 mg/kg) 多次 (3 ~ 21 次) 注射, 也有大剂量 (200 ~ 400 mg/kg) 单次注射, 对于后来研究者选用小鼠造模有一定困难。但总体而言, 以单次大剂量注射可产生急性应激变化, 主要是功能障碍; 多次小剂量可造成慢性应激, 心肌结构也有较为明显的病理改变。

1.2 物理因素造模方法

物理因素造模的方式较为多样, 通常使用束缚法、束缚结合电击法、束缚结合脱水法建立动物心理应激模型 (表 2)。

1.2.1 束缚法

束缚法是将动物固定于束缚装置中, 产生束缚刺激的作用, 造成心理和生理的双重压力, 能够较好地模拟人类生活中应激和身心疾病的发生过程^[21-22]。该方法具有造模简单、操作方便、成本低廉的特点, 但

要注意在束缚过程中应严格遵守实验动物伦理原则, 善待动物并尽量减少动物的痛苦和伤害。齐跃等^[23] 将雄性 SD 大鼠仰卧固定于解剖板上, 束缚躯干及四肢 2 h 即可模拟出 SC 的病理状态, 心电图显示心率增加、ST 段抬高、按心率校正的 QT 间期延长, 通过检测血浆发现 NE 和 cTnI 浓度明显升高, 超声心动图显示收缩期左心室心尖近气球样变。

1.2.2 束缚加电击法

足底电刺激是一种可使动物产生恐惧的复杂应激源, 具有生理和心理双重影响。通过足底电刺激诱发情感障碍模型已广泛应用于人类精神疾病的研究^[24]。李凤等^[25] 将雄性 SD 大鼠置于固定器内固定 30 min, 然后将其移至电笼内每隔 2 min 给予 10 s 足底电刺激 (2 mA), 整体电刺激持续时长不超过 30 min, 每日 2 次, 共 15 d。ELISA 检测显示血清皮质醇 (cortisol) 含量明显升高, BNP mRNA 表达量明显升高; 心肌 HE 染色显示炎性细胞浸润, 局灶心肌纤维增生, 细胞质内 BNP 呈阳性着色。阿兰达^[26] 和石建等^[27] 也应用相同参数电击造模, 观察大鼠受刺激后心脏的变化, 结果与上述研究几乎一致: 前者的研究结果显示左心室收缩带坏死、炎性细胞浸润、心肌间质水肿和局灶性纤维化; 后者的结果显示, 心功能异常, 左心室收缩压明显降低, 左心室舒张压、心脏指数和心肌组织羟脯氨酸 (hydroxyproline, HYP) 含量明显升高。

1.2.3 束缚结合脱水法

孙艳荣等^[28] 在临床中发现 SC 患者往往存在脱水状况, 并且经补液治疗后心功能得以改善。所以, 通过给予大鼠每日饮水仅 50 mL、不限日粮的脱水处理,

并将大鼠束缚于固定器内每日6~8 h,共处理3周,可以制备SC模型。结果显示心尖部室壁运动减弱,呈气球样变,心率增加,ST段明显偏移,血浆中肾上腺素(epinephrine, E)及去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)含量明显升高,炎性细胞浸润,心尖部出现水肿、坏死,但其典型的SC造模成功率仅为26.67%。

表2 物理因素建立大鼠应激性心脏病模型的方法
Table 2 Methods of constructing stress cardiomyopathy model in rats by physical factors

动物	品种	性别	月龄或体质量	造模方案	参考文献
Animal	Stock	Sex	Age/weight	Modeling process	Reference
大鼠 Rat	SD	雄性	3~4月龄,300~350 g	束缚2 h	[23]
大鼠 Rat	SD	雄性	300~350 g	固定30 min,每间隔2 min给予10 s足底电刺激2 mA,每日2次,持续15 d	[25]
大鼠 Rat	SD	雄性	280~300 g	限制饮水50 mL/d,每日束缚6~8 h,连续3周	[28]

综上,束缚法可以较好地模拟出心理和生理双重应激下所致的SC模型,造成动物情绪应激,普遍表现为心率加快,心律失常,心尖气球样变。而后面几种复合型方法,包括束缚联合电击法和束缚联合脱水法,均未与单纯束缚法进行对照研究,因此尚不清楚电击和脱水能否在束缚后更好地模拟SC病理状态,还需更进一步地研究其能否更好地模拟复杂的SC发病状态。

1.3 其他造模方法

另外,还有极少数以家兔作为实验动物的造模方式^[29]。通过选用2月龄、体质量2~2.2 kg的雌性新西兰白兔,麻醉后固定,颈部皮肤备皮,从颈部正中切开约3 cm的切口,分离迷走神经,将其暴露,使用电压刺激仪给予迷走神经1.5 V的电刺激,每刺激2 min后间歇5 min,持续1 h。经该方法造模的家兔呈现心率加快,左心室壁厚度变薄,心肌组织出现结构紊乱、心肌断裂等病理改变。但该方法对手术技术的要求较高,且存在电刺激迷走神经时容易造成迷走神经损伤,以及组织长时间暴露易造成坏死等问题。

2 SC动物模型的评价指标

对于SC动物模型,常用的评价方法包括旷场实验、超声心动图、心电图、血清ELISA检测。这些方法既可用于评价SC模型的建立,也可用于SC动物治疗效果的评价。旷场实验是通过观测动物在一定时间内的运动情况判断其应激情况的实验,但易受外界干扰,对实验环境安静、无异味、无干扰等要求较高。心超和心电图的实验操作简单、成本低,在实验过程中能较好反映心功能的变化情况,是评测SC模型的重要技术手段。ELISA检测方法简单,且可以客观地量化评价SC的应激和心肌损伤水平。

2.1 旷场实验

旷场实验是将动物放入旷场箱的中心,记录并分析在一定时间段内(如5 min)动物的总路程、运动轨迹、跨格次数、中央停留时间、中央格数等指标,以反映动物的自主活动情况^[30-31]。在评价SC模型时,通常以检测总路程和动物避开中心区域的次数或时间来反映动物的应激反应水平^[32]。对于应激的评价是区别SC模型与心肌缺血、心肌肥厚等模型的关键点。SC动物常表现为自主活动减少,蜷缩在角落,或在周围格徘徊(图1A、B)。

2.2 超声心动图

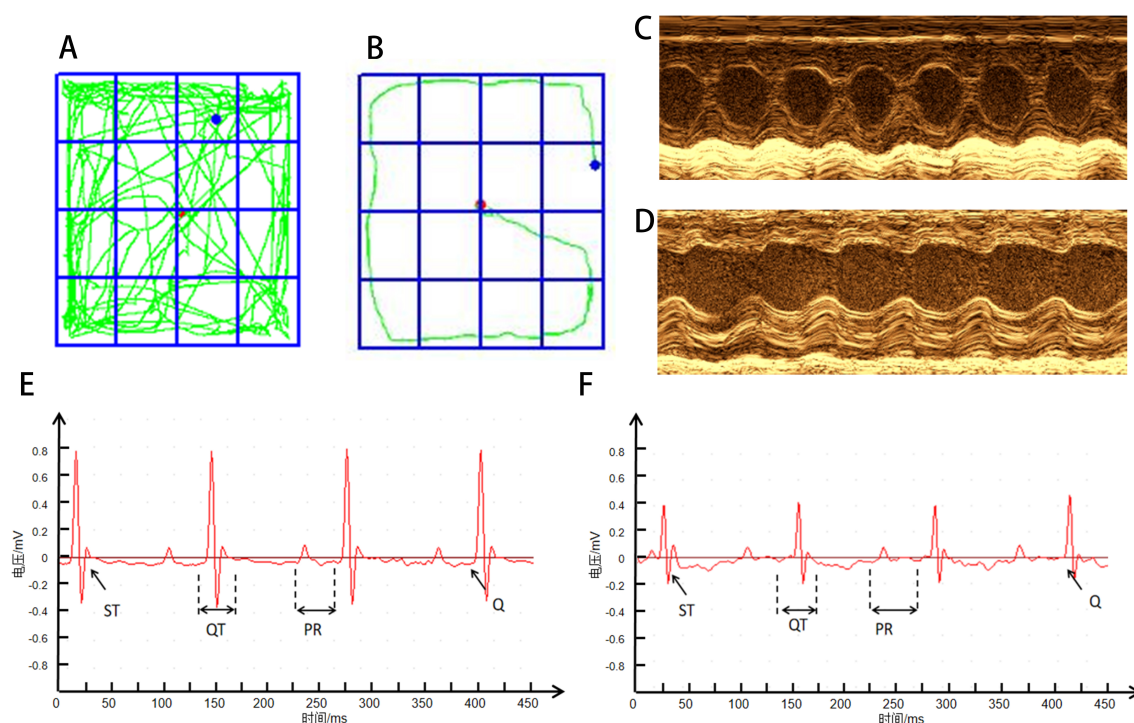
心超可准确反映左心室情况,是评价SC动物模型最直接、可靠的方法,有助于发现左心室节段性室壁运动异常,包括运动减弱和运动不能^[33]。这种节段性的室壁运动异常,多是短暂、可逆的,通常心电图并不敏感,而心超在SC模型评价上有着重要价值。SC动物常表现为左心室呈现气球样变,心尖部运动功能障碍,LVEF和LVFS减少,LVESD增大^[34-35](图1C、D)。

2.3 心电图

在SC模型评价中,心电图常作为心超的辅助手段使用。SC动物模型较典型的心电图常表现为可逆性的ST段抬高和(或)T波倒置,以及QT间期和PR间期延长^[36-37],并伴有病理性Q波出现^[38-39](图1E、F)。当模型不典型时,通常表现为ST段上斜型压低。

2.4 ELISA检测

在SC模型评价中,ELISA检测最常见的指标主要是反映应激情况的指标,如皮质醇,以及反映心肌损伤的指标,包括心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)、cTnI、ANP、BNP。皮质醇作为经典的压力生物标志物,也是SC发病的影响因素^[40-41]。在SC发病



注：A 为正常组旷场实验轨迹图；B 为 SC 模型组旷场实验轨迹图；C 为正常组心超图；D 为 SC 模型组心超图；E 为正常组心电图；F 为 SC 模型组心电图。

Note: A is the trajectory diagram of open field experiment in normal group; B is the open field experiment trajectory of SC model group; C is the cardiogram of the normal group; D is the cardiogram of SC model group; E is the electrocardiogram of normal group; F is the electrocardiogram of SC model group.

图1 应激性心肌病动物模型的评价指标代表性图像

Figure 1 Representative images of evaluation index in an animal model of stress cardiomyopathy

时，BNP 与 cTnT 的比率 (BNP/cTnT) 显著增高，区别于急性心肌缺血，并具有较高特异性^[42]。SC 动物模型常表现为皮质醇、cTnT、cTnI、ANP 和 BNP 升高。

3 结语

本文总结了目前 SC 动物模型的常见制备方法和评价指标。SC 动物模型的构建方法较多且各有优劣。能够有效模拟 SC 病理情况，操作简单、成本低廉且评价体系完备的动物模型，可以为今后揭示 SC 发病机制、探索 SC 的治疗和预防策略提供有效工具。

SC 动物模型建立成功与否，应该以在应激状态下是否产生与临床病理特征一致的表现作为判断标准。由于应激是引起 SC 的重要因素，因此在 SC 模型的制备中，可通过直接束缚、电击、脱水、迷走神经电刺激造成动物应激，或者通过注射儿茶酚胺类激素模拟应激时的状态。虽然这些方法在应激的同时均造成了不同程度的心肌病变，可以在一定程度上模拟 SC 的病理

状态，然而引起人类 SC 的原因复杂，目前的 SC 模型仍存在一定局限性，需要进一步研发和摸索。

总的来说，SC 动物模型研究发展至今，取得了不少成果，但仍然存在很多问题有待解决。首先，建立模型的标准和评价指标尚未完全明确，主要集中在以小鼠建立 SC 模型时，化学因素造模的给药剂量和方法不确定是阻碍 SC 研究发展的关键原因之一；另外小鼠缺少物理因素的造模方法，也有待进一步探索。其次，SC 在临床诊疗中有着性别差异，女性更容易应激，但目前的动物模型尚未对性别进行区分，是否雌性动物比雄性动物更易建立模型尚待探索。最后，目前的造模动物以啮齿类动物为主，缺乏猪、犬等大型动物模型，仅有少量研究显示实验猪在注射药物 Celocurin chloride 后能够产生 SC 的反应^[43]，但很少有用该方法造模方法的研究报告，大型动物模型是否能够更加高度地模拟 SC 的病理状态，这也有待于进行更系统性的研究。

[作者贡献 Author Contribution]

吴昊晟提出文章思路, 撰写、修订文章;
苏航、朱超、王文慧和吴生兵对文章思路有重要建议, 对文章
框架及内容作批评性审阅;
崔帅、周美启对文章的知识性内容作批评性审阅, 并给予指导
性支持。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] SHAH R M, SHAH M, SHAH S, et al. Takotsubo syndrome and COVID-19: associations and implications[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(3): 100763. DOI: 10.1016/j. cpcardiol. 2020. 100763.
- [2] BARBIERI L, GALLI F, CONCONI B, et al. Takotsubo syndrome in COVID-19 era: is psychological distress the key? [J]. *J Psychosom Res*, 2021, 140: 110297. DOI: 10.1016/j. jpsychores. 2020.110297.
- [3] CASTILLO RIVERA A M, RUIZ-BAILÉN M, RUCABADO AGUILAR L. Takotsubo cardiomyopathy - a clinical review[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(6): RA135-RA147. DOI:10.12659/msm. 881800.
- [4] OKURA H. Update of takotsubo syndrome in the era of COVID-19[J]. *J Cardiol*, 2021, 77(4): 361-369. DOI:10.1016/j. jjcc. 2020.10.004.
- [5] CHHABRA L. Prognostication in takotsubo syndrome[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, 23(3):110. DOI:10.31083/j.rcm2303110.
- [6] TEMPLIN C, GHADRI J R, DIEKMANN J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(10): 929-938. DOI: 10.1056/ NEJMoa1406761.
- [7] LYON A R, CITRO R, SCHNEIDER B, et al. Pathophysiology of takotsubo syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(7):902-921. DOI:10.1016/j. jacc.2020.10.060.
- [8] LI C M, HUANG D, TANG J, et al. CIC-3 chloride channel is involved in isoprenaline-induced cardiac hypertrophy[J]. *Gene*, 2018, 642:335-342. DOI:10.1016/j. gene.2017.11.045.
- [9] 张志红. 硫化氢对 Takotsubo 心肌病的保护作用及其机制探讨 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
ZHANG Z H. Protective effect of H₂S on takotsubo cardiomyopathy and its mechanism[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2017.
- [10] ALI A, REDFORS B, ALKHOURY J, et al. Sacubitril/valsartan decreases mortality in the rat model of the isoprenaline-induced takotsubo-like syndrome[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8 (5):4130-4138. DOI:10.1002/ehf2.13530.
- [11] QI C L, SHAO Y Z, LIU X S, et al. The cardioprotective effects of icariin on the isoprenaline-induced takotsubo-like rat model: involvement of reactive oxygen species and the TLR4/ NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105733. DOI:10.1016/j. intimp.2019.105733.
- [12] 杜志君, 蔡伟文, 张文静, 等. 典型与非典型应激性心肌病大鼠模型的制备方法[J]. *广东医学*, 2016, 37(7):953-957. DOI:10.13820/j. cnki.gdyx.2016.07.001.
DU Z J, CAI W W, ZHANG W J, et al. Research on the rat model establishment methods of typical and atypical stress cardiomyopathy[J]. *Guangdong Med J*, 2016, 37(7): 953-957. DOI:10.13820/j. cnki.gdyx.2016.07.001.
- [13] GODSMAN N, KOHLHAAS M, NICKEL A, et al. Metabolic alterations in a rat model of takotsubo syndrome[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 118(8): 1932-1946. DOI: 10.1093/cvr/ cvab081.
- [14] 尹元立, 高永红. 血清缺血修饰白蛋白与大鼠应激性心肌病相关性分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(5):621-624. DOI: 10.3969/j. issn.1674-4055.2018.05.30.
YIN Y L, GAO Y H. Correlation between serum ischemia modified albumin and rat Takotsubo cardiomyopathy[J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2018, 10(5): 621-624. DOI: 10. 3969/j. issn.1674-4055.2018.05.30.
- [15] 蔡伟文, 杜志君, 查道刚. 大鼠应激性心肌病模型及其复发模型的制备[J]. *岭南心血管病杂志*, 2016, 22(3):315-319. DOI:10.3969/ j. issn.1007-9688.2016.02.18.
CAI W W, DU Z J, ZHA D G. Preparation for rat model of stress-induced cardiomyopathy and its recurrence model[J]. *South China J Cardiovasc Dis*, 2016, 22(3): 315-319. DOI: 10. 3969/j. issn.1007-9688.2016.02.18.
- [16] LIAO X D, CHANG E, TANG X M, et al. Cardiac macrophages regulate isoproterenol-induced takotsubo-like cardiomyopathy[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(3): e156236. DOI: 10.1172/jci. insight.156236.
- [17] SHAO Y Z, REDFORS B, STÅHLMAN M, et al. A mouse model reveals an important role for catecholamine-induced lipotoxicity in the pathogenesis of stress-induced cardiomyopathy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(1): 9-22. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs161.
- [18] 向仕钊, 卞洲艳, 周恒, 等. 比索洛尔联合还原型谷胱甘肽改善应激性心肌病心肌重构[J]. *中国心血管杂志*, 2015, 20(5):358-365. DOI:10.3969/j. issn.1007-5410.2015.05.011.
XIANG S Z, BIAN Z Y, ZHOU H, et al. Combined utilization of bisoprolol and glutathione attenuates ventricular remodeling of takotsubo cardiomyopathy in mice[J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2015, 20(5): 358-365. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-5410.2015. 05.011.
- [19] KHURANA I, MAXWELL S, ROYCE S, et al. SAHA attenuates Takotsubo-like myocardial injury by targeting an epigenetic Ac/Dc axis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6:159. DOI: 10.1038/s41392-021-00546-y.
- [20] WALSH-WILKINSON E, ARSENAULT M, COUET J. Segmental analysis by speckle-tracking echocardiography of the left ventricle response to isoproterenol in male and female mice [J]. *PeerJ*, 2021, 9: e11085. DOI:10.7717/peerj.11085.
- [21] 万坤铭, 孙帅, 俞超芹. 应激致功能性下丘脑性闭经动物模型研究进展[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2022, 62(1):99-104. DOI:10. 13764/j. cnki. ncdm.2022.01.020.
WAN K M, SUN S, YU C Q. Advances in animal models of stress-induced functional hypothalamic amenorrhea[J]. *J Nanchang Univ Med Sci*, 2022, 62(1): 99-104. DOI: 10.13764/j. cnki. ncdm.2022.01.020.
- [22] 高源, 郭翠娟, 刘仁平, 等. 束缚应激对小鼠卵巢氧化损伤的实验研究[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2022, 62(2): 26-30. DOI: 10. 13764/j. cnki. ncdm.2022.02.005.
GAO Y, GUO C J, LIU R P, et al. A study on ovarian oxidative damage caused by restraint stress in mice[J]. *J Nanchang Univ Med Sci*, 2022, 62(2): 26-30. DOI: 10.13764/j. cnki. ncdm. 2022.02.005.
- [23] 齐跃, 房加雄, 董彦, 等. 束缚诱导大鼠应激性心肌病的有效性评价[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2016, 25(10):791-794. DOI:10. 16548/j. 2095-3720.2016.10.004.

- QI Y, FANG J X, DONG Y, et al. Evaluation of the immobilization effectiveness on inducing stress cardiomyopathy in rats[J]. J Logist Univ PAP Med Sci, 2016, 25(10):791-794. DOI:10.16548/j.2095-3720.2016.10.004.
- [24] 李永丰, 吴宇蔚, 乔海法. 足底电击应激诱发精神疾病模型的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2020, 36(4):464-468. DOI:10.16557/j.cnki.1000-7547.2020.04.018.
- LI Y F, WU Y W, QIAO H F. Research progress of the mental illness model induced by plantar shock stress[J]. Chin J Neuroanat, 2020, 36(4): 464-468. DOI: 10.16557/j. cnki. 1000-7547.2020.04.018.
- [25] 李凤, 李玉军, 王凯, 等. 大鼠应激性心肌病模型心肌组织BNP的表达变化[J]. 中国法医学杂志, 2015, 30(5):459-462, 467. DOI:10.13618/j.issn.1001-5728.2015.05.003.
- LI F, LI Y J, WANG K, et al. Expression of BNP in a rat model of stress cardiomyopathy[J]. Chin J Forensic Med, 2015, 30(5): 459-462, 467. DOI:10.13618/j.issn.1001-5728.2015.05.003.
- [26] 阿兰·达. 大鼠应激性心肌病神经肽Y和PGC-1 α 表达的实验研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- ANANDA S. An Experimental study on the expression of Neuropeptide Y and PGC-1 α in a rat model of Stress Cardiomyopathy[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2010.
- [27] 石建, 曾安宁, 熊德高. 灯盏花素改善应激性心肌病大鼠心功能异常的机制[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(15):3646-3648. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.15.016.
- SHI J, ZENG A N, XIONG D G. Mechanism of breviscapine in improving cardiac dysfunction in rats with stress cardiomyopathy[J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(15): 3646-3648. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2016.15.016.
- [28] 孙艳荣, 富华颖. 制动联合脱水建立应激性心肌病大鼠模型[J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(5):497-499. DOI:10.3969 / j. issn. 1004-7115.2017.05.006.
- SUN Y R, FU H Y. Establishment of rat model of stress induced cardiomyopathy by combination of braking and dehydration[J]. J Taishan Med Coll, 2017, 38(5):497-499. DOI: 10.3969 / j. issn. 1004-7115.2017.05.006.
- [29] 郭瑞威, 杨丽霞, 奚银艳, 等. 电刺激迷走神经建立应激性心肌病家兔模型[J]. 实验动物与比较医学, 2016, 36(3):186-189. DOI:10.3969/j.issn.1674-5817.2016.03.005.
- GUO R W, YANG L X, XI Y Y, et al. Establishment of stress induced cardiomyopathy model by stimulation of vagus nerve with electricity signal in rabbit[J]. Lab Anim Comp Med, 2016, 36(3):186-189. DOI:10.3969/j.issn.1674-5817.2016.03.005.
- [30] GOULD T D, DAO D T, KOVACSICS C E. The open field test [M]//Pietropaolo P. Mood and anxiety related phenotypes in mice. Totowa: Humana Press, 2009: 1-20. DOI: 10.1007/978-1-60761-303-9_1.
- [31] THIPPESWAMY B S, MISHRA B, VEERAPUR V P, et al. Anxiolytic activity of *Nymphaea alba* Linn. in mice as experimental models of anxiety[J]. Indian J Pharmacol, 2011, 43(1):50-55. DOI:10.4103/0253-7613.75670.
- [32] LIPKIND D, SAKOV A, KAFKAFI N, et al. New replicable anxiety-related measures of wall vs center behavior of mice in the open field[J]. J Appl Physiol (1985), 2004, 97(1):347-359. DOI:10.1152/japplphysiol.00148.2004.
- [33] YAKUPOGLU H Y, SAEED S, SENIOR R, et al. Reversible exercise-induced left ventricular dysfunction in symptomatic patients with previous Takotsubo syndrome: insights from stress echocardiography[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2020;jeaa237. DOI:10.1093/ehjci/jeaa237.
- [34] LEE M. Time course of functional recovery in takotsubo (stress) cardiomyopathy: a serial speckle tracking echocardiography and electrocardiography study[J]. J Cardiovasc Imaging, 2020, 28(1):50-60. DOI:10.4250/jcvi.2019.0083.
- [35] SEMELKA R C, TOMEI E, WAGNER S, et al. Interstudy reproducibility of dimensional and functional measurements between cine magnetic resonance studies in the morphologically abnormal left ventricle[J]. Am Heart J, 1990, 119(6):1367-1373. DOI:10.1016/S0002-8703(05)80187-5.
- [36] MITSUMA W, KODAMA M, ITO M, et al. Serial electrocardiographic findings in women with takotsubo cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 2007, 100(1): 106-109. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.062.
- [37] ABRAHAM J, MUDD J O, KAPUR N, et al. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(15):1320-1325. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.020.
- [38] GIANNI M, DENTALI F, GRANDI A M, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review [J]. Eur Heart J, 2006, 27(13):1523-1529. DOI:10.1093/eurheartj/ehl032.
- [39] CHHABRA L, BUTT N, AHMAD S A, et al. Electrocardiographic changes in takotsubo cardiomyopathy[J]. J Electrocardiol, 2021, 65: 28-33. DOI: 10.1016/j. jelectrocard. 2020.12.006.
- [40] DJURIĆ I, OBRADOVIĆ S, GLIGIĆ B. Dynamics of electrocardiographic changes, brain-natriuretic peptide and cortisol levels in a patient with stress (takotsubo) cardiomyopathy: a case report[J]. Vojnosanit Pregl, 2013, 70(5):511-515. DOI:10.2298/vsp1305511d.
- [41] MADHAVAN M, BORLAUG B A, LERMAN A, et al. Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels[J]. Heart, 2009, 95(17):1436-1441. DOI:10.1136/hrt.2009.170399.
- [42] AHMED K A, MADHAVAN M, PRASAD A. Brain natriuretic peptide in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): comparison with acute myocardial infarction[J]. Coron Artery Dis, 2012, 23(4): 259-264. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3283526a57.
- [43] JOHANSSON G, JONSSON L, LANNEK N, et al. Severe stress-cardiopathy in pigs[J]. Am Heart J, 1974, 87(4):451-457. DOI: 10.1016/0002-8703(74)90170-7.
- (收稿日期:2022-07-06 修回日期:2022-09-21)
(本文编辑:张俊彦,丁宇菁,富群华,郭嘉欣)

引用本文

吴昊晟, 苏航, 朱超, 等. 应激性心肌病动物模型的研究进展[J]. 实验动物与比较医学, 2023, 43(2): 173-179. DOI: 10.12300/j. issn. 1674-5817.2022.102.

WU H S, SU H, ZHU C, et al. Research progress of animal models of stress cardiomyopathy[J]. Lab Anim Comp Med, 2023, 43(2): 173-179. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2022.102.