

杜冰玉,尹燕燕,岳昭娣,等. 异丙肾上腺素诱导慢性心衰模型的方法优化 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(5): 583-589.
Du BY, Yin YY, Yue ZD, et al. Method optimization of an isoproterenol-induced chronic heart failure model [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(5): 583-589.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.05.004

异丙肾上腺素诱导慢性心衰模型的方法优化

杜冰玉¹, 尹燕燕¹, 岳昭娣¹, 常万鹏¹, 阚梦凡¹, 于少泓^{2,3*}

(1. 山东中医药大学康复医学院, 济南 250355; 2. 山东中医药大学医学院, 济南 250355;
3. 山东中医药大学第二附属医院, 济南 250001)

【摘要】 目的 目前对于慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 发病机制的研究和治疗手段均具有局限性,为了更好地研究其发病机理,本文对异丙肾上腺素 (isoproterenol, ISO) 诱导慢性心力衰竭大鼠模型的制备方法进行了优化研究。**方法** 将 SD 雄性大鼠分为 4 组,模型 A 组大鼠连续以 5 mg/(kg·d) 注射 ISO 10 d;模型 B 组大鼠前 3 d 注射 ISO 2.5 mg/(kg·d),后 9 d 注射 5 mg/(kg·d);模型 C 组大鼠第 1 天被给予 15 mg/kg 的戊巴比妥钠,注射 ISO 1.25 mg/kg,第 2、3 天以 2.5 mg/(kg·d) 注射,后 9 d 以 5 mg/(kg·d) 注射,从第 2 天开始每天分 2 次注射间隔 30 min。对照组给予等量生理盐水。通过超声心动图、病理学检测和荧光定量 PCR 等方法来验证模型的建立。**结果** 模型 A、B 和 C 组的死亡率分别为 80%、60%和 40%。与对照组相比,模型 C 组大鼠的左心室短轴缩短率和射血分数显著降低 ($P < 0.001$);心肌细胞排列紊乱, I、Ⅲ型胶原表达显著增加 ($P < 0.05$);COL1A1、COL3A1、FN1 和 ACTA2 mRNA 表达水平显著上调 ($P < 0.05$);血清氨基末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-pro BNP) 与甘油三酯的水平显著升高 ($P < 0.05$)。**结论** 注射麻醉剂使大鼠处于半清醒状态,梯度增加每日注射剂量和减少单次注射量均可降低死亡率,为建立 CHF 大鼠模型提供新思路与新方式。

【关键词】 异丙肾上腺素;慢性心力衰竭;大鼠;模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 05-0583-07

Method optimization of an isoproterenol-induced chronic heart failure model

DU Bingyu¹, YIN Yanyan¹, YUE Zhaodi¹, CHANG Wanpeng¹, KAN Mengfan¹, YU Shaohong^{2,3*}

(1. College of Rehabilitation Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China.
2. College of Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355. 3. the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001)
Corresponding author: YU Shaohong. E-mail: sutcm2006@163.com

【Abstract】 Objective Current research and treatments for the pathogenesis of chronic heart failure (CHF) are limited. In order to better study its pathogenesis, this paper optimized the preparation method of isoproterenol (ISO)-induced chronic heart failure rat model. **Methods** SD male rats were divided into 4 groups, and rats in model A were injected with ISO 5 mg/(kg·d) continuously for 10 days; rats in model B were injected with ISO 2.5 mg/(kg·d) on the first 3 days and 5 mg/(kg·d) on the last 9 days; rats in model C were given 15 mg/kg of pentobarbital sodium on day 1 and ISO 1.25 mg/kg on day 2 and 3, and 2.5 mg/(kg·d) on day 2 and 3, and 5 mg/(kg·d) on the last 9 days, with

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目 (82000788), 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2019A1515110023), 中国博士后科学基金项目 (2021M702040)。
Funded by the National Natural Science Foundation of China, Youth Program (82000788), the Guangdong Basic and Applied Basic Research Fund Program (2019A1515110023), the China Postdoctoral Science Foundation Program (2021M702040).
[作者简介] 杜冰玉 (1998—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 心脑血管疾病中医康复。Email: dby19980730@163.com
[通信作者] 于少泓 (1975—), 男, 副教授, 博士, 研究方向: 心脑血管疾病中医康复; 糖脂代谢基础。Email: sutcm2006@163.com

30 min interval between 2 injections per day from day 2. The control group was given equal amounts of saline. The successful establishment of the model was verified by echocardiography, pathology testing and fluorescence quantitative PCR. **Results** Mortality rates were 80%, 60%, and 40% in model groups A, B, and C, respectively. Compared with the control group, the left ventricular short axis shortening and ejection fraction were significantly lower in model group C ($P < 0.001$). Rats in group C had disturbed myocardial cell arrangement, significantly increased collagen type I and III expression ($P < 0.05$), and significantly upregulated expression levels of fibrosis indexes COL1A1, COL3A1, FN1 and ACTA2 mRNA ($P < 0.05$), while the levels of serum N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-pro BNP) and triglycerides were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusions** Injecting anesthetics to keep the rats in a semi-conscious state, increasing the daily injection dose and decreasing the single injection dose in a gradient can reduce the mortality rate, which can provide a new idea and a new approach for establishing a CHF rat model.

[Keywords] isoproterenol; chronic heart failure; rats; model

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

近年来,我国的心血管疾病发病率呈逐年上升趋势,对人们的身体健康构成了极大的威胁,而慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是多种心血管疾病的共同转归,是各种器质性心脏病的终末阶段,并且容易复发^[1]。为了更深入研究 CHF 的病因及治疗方法,构建严谨的 CHF 动物模型是必不可缺的实验环节。在多种 CHF 造模方法中,注射异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)造模法成模较快,诱导时间短且无创伤^[2]。然而目前关于构建 CHF 模型所用 ISO 的有效注射剂量、注射方式和成模时间等条件虽有多种报道,但成模率高且死亡率低的方法仍需不断探索。本研究参考国内外学者的研究方法,并经过不断摸索进行改良,通过大鼠腹腔注射 ISO 的方法成功地构建 CHF 动物模型,为进一步的动物实验奠定了良好的基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

选择 36 只 SPF 级健康的 8 ~ 10 周龄 SD 雄性大鼠,体重 240 ~ 260 g,购于北京维通利华生物科技股份有限公司【SCXK(京)2021-0006】,控制温度(22 ± 3)℃,湿度(60 ± 5)%,12 h 光照/12 h 黑暗,普通饲料喂养,自由获取纯净水,饲养于山东第一医科大学第一附属医院动物房【SYXK(鲁)2018-0009】。实验开展获得了山东第一医科大学第一附属医院伦理委员会审核批准(2021S942)。

1.1.2 主要试剂与仪器

异丙肾上腺素(I5627, Sigma),伊红、苏木素染液(G1120,北京索莱宝科技有限公司),Masson 染色试剂盒(G1006,武汉赛维尔生物科技有限公司),免

疫组化试剂盒(SP-9001,北京中杉金桥生物技术有限公司),Collagen I (COL1)抗体(ab270993, Abcam)、Collagen III (COL3)抗体(ab7778, Abcam)、Fibronectin 抗体(ab268020, Abcam),甘油三酯检测试剂盒(ml095104,上海酶联生物科技有限公司),氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-pro BNP)的酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(ml-E2785, 上海酶联生物科技有限公司),SYBR® Green Pro Taq HS 预混型 qPCR 试剂盒(AG11701,湖南艾科瑞生物科技有限公司)。

Vevo3100 小动物超声仪(VisualSonics, 加拿大),CFX 96 Real-Time System (Bio-Rad, 德国),显微镜(徕卡,德国)。

1.2 方法

1.2.1 动物造模及分组

将 ISO 用 0.9% 的生理盐水配制成 1.25 mg/mL 的注射液,根据大鼠体重腹腔注射 ISO 进行 CHF 模型制备。SD 雄性大鼠适应性喂养 2 周后被随机分为 4 组:正常对照组($n = 6$):注射生理盐水 10 d;模型 A 组($n = 10$):腹腔注射 ISO 5 mg/(kg·d),连续注射 10 d^[3];模型 B 组($n = 10$):前 3 d 腹腔注射 ISO 2.5 mg/(kg·d),后 9 d 腹腔注射 5 mg/(kg·d),累计总量约 50 mg/kg;模型 C 组($n = 10$):第 1 天给予戊巴比妥钠(15 mg/kg),在其半清醒状态下皮下注射 ISO 1.25 mg/kg,第 2、3 天腹腔注射 ISO 2.5 mg/(kg·d),间隔 30 min 分 2 次注射,后 9 d 腹腔注射 ISO 5 mg/(kg·d),间隔 30 min 分 2 次注射,累计总量约为 50 mg/kg。

1.2.2 超声心动图检测

分别于建模开始前 1 d,建模完成后 1 d 进行超声心动图检测,注射戊巴比妥钠麻醉大鼠,应用

Vevo 3100 高分辨率小动物超声系统, B 超确定位置, 胸骨旁左室长轴切面, 旋转 90° 获得短轴切面, M 型超声心动图测量如下指标: 左心室收缩末期容积 (left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、左心室舒张末期容积 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV) 和左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD), 由 Vevo LAB 软件计算得知左心室短轴缩短率 (left ventricular fractional shortening, LVFS) 和左心室射血分数 (left ventricular ejection fractions, LVEF)。

1. 2. 3 样本采集及心脏质量指数测定

用戊巴比妥钠麻醉大鼠, 从心尖取血, 离心后将血清存放于-80℃冰箱中。取血后处死大鼠并分离心脏, 称量心脏湿质量, 心脏质量指数 = 心脏湿质量/体质量。将一部分放于 4% 多聚甲醛中固定, 后续用于组织学检测, 另外一部分储存在-80℃冰箱中, 后续荧光定量 PCR 检测 (real-time quantitative PCR, RT-qPCR) 使用。

1. 2. 4 组织病理学检查

取大鼠心脏组织, 4% 甲醛固定 48 h, 组织脱水, 石蜡包埋, 石蜡切片 (4 μm)。常规脱蜡后按说明书

进行 HE、Masson 染色。封片后显微镜观察并拍照。

1. 2. 5 免疫组织化学检测

将石蜡切片脱蜡至水后置入柠檬酸盐修复液 (pH = 6.0) 中煮沸进行抗原修复, 内源性过氧化物酶阻断剂孵育 10 min、10% 山羊血清封闭 30 min。分别滴加一抗 COL1 (1 : 150)、COL3 (1 : 700) 和 Fibronectin (1 : 1000) 过夜, 滴加山羊抗兔二抗, 孵育 20 min, PBS 冲洗后, 加入 DAB 显色液显色, 以苏木素染色液复染后封片观察。

1. 2. 6 血清甘油三酯和 NT-proBNP 检测

应用氧化酶法测定对照组及模型 C 组大鼠血清甘油三酯水平, 采用 ELISA 检测大鼠血清 NT-proBNP 水平, 具体实验步骤严格按说明书进行操作。

1. 2. 7 纤维化指标 COL1A1、COL3A1、FN1 和 ACTA2 mRNA 表达检测

研磨大鼠心肌组织, TRIzol 法提取总 RNA, 反转录试剂盒获取 cDNA, RT-qPCR 测定 COL1A1、COL3A1、FN1 和 ACTA2 mRNA 含量。以 β-actin 为内参, 运用 PCR 仪分析实验结果, 得到样品的 Ct 值, 并计算 ΔCt, 采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 mRNA 相对表达量, 引物序列见表 1。

表 1 引物名称及序列

Table 1 Primer names and sequences

基因 Gene	上游 Forward	下游 Reverse
COL1A1	5'-CCCAGCGGTGTTATGACTT-3'	5'-TCGATCCAGTACTCTCCGCT-3'
COL3A1	5'-CGAGGTAACAGAGGTGAAAGAGG-3'	5'-TTTCACCTCCAACCTCCAGCAAT-3'
FN1	5'-AAACCTCTACGGGTCGCTG-3'	5'-GCGCTGGTGTTGAAGTCAAA-3'
ACTA2	5'-CAGGGAGTGATGGTTGGAATG-3'	5'-CCGTTAGCAAGGTCGGATG-3'
β-actin	5'-TGCTATGTTGCCCTAGACTTCG-3'	5'-GTTGGCATAGAGGTCTTTACGG-3'

1. 3 统计学分析

应用 GraphPad Prism 8 软件, 用 *t* 检验对相关信息进行统计处理, 所有数据以平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, *P* < 0.05 为有统计学意义。

2 结果

2. 1 死亡率及一般情况观察

实验结束后, 对照组无大鼠死亡; 模型 A 组死亡 8 只, 死亡率为 80%; 模型 B 组死亡 6 只, 死亡率为 60%; 模型 C 组死亡 4 只, 死亡率为 40%。对照组大鼠活泼好动, 毛发整齐有光泽; 模型组大鼠抓取反应变差, 出现口唇发紫、进食量较少、蜷卧聚堆、活动较少、反应迟钝、精神萎靡等心衰表现, 尤其是在注射 ISO 后的 1 h 内, 且大鼠死亡大多数发生在注射

ISO 的前 2 d, 随着时间推移死亡数目逐渐减少。

2. 2 超声心动图结果

注射 ISO 后, 与对照组比, 模型 C 组的 LVEDV (*P* < 0.05)、LVESV (*P* < 0.01)、LVESD (*P* < 0.001) 和 LVEDD (*P* < 0.05) 显著升高, 发生明显的心室扩张, 心室容积增加, 心室壁变薄, 且 LVEF 和 LVFS 显著降低 (*P* < 0.001)。表明模型 C 组大鼠心脏发生了结构变化和功能障碍 (图 1, 表 2)。

2. 3 病理学改变

2. 3. 1 HE 染色结果

对照组心肌细胞排列整齐, 而与对照组相比, 模型 C 组心肌细胞排列紊乱并且间隙增宽, 松散破碎, 出现明显的炎症细胞浸润, 心肌出现大面积变性和坏死 (图 2A)。

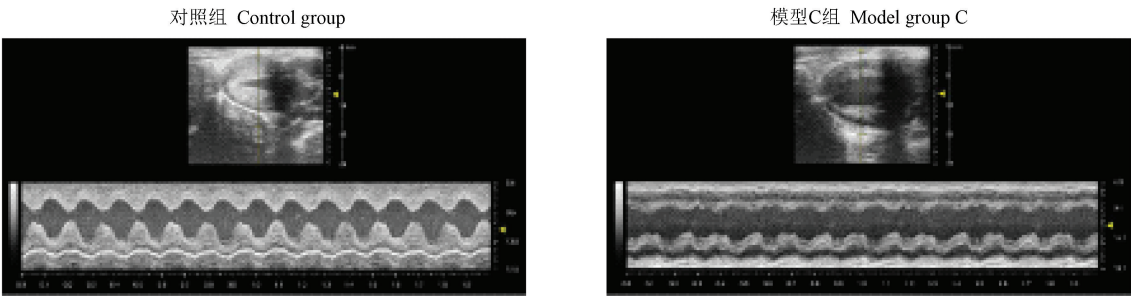


图 1 各组大鼠超声心动图代表图像

Figure 1 Representative echocardiographic images of each group of rats

表 2 超声心动图指标比较($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Comparison of echocardiographic indices($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别 Groups	LVEF(%)	LVFS(%)	LVESD(mm)	LVEDD(mm)	LVESV(μ L)	LVEDV(μ L)
对照组 Control group	88.79 $\pm$ 1.56	60.94 $\pm$ 2.23	2.34 $\pm$ 0.14	5.97 $\pm$ 0.09	20.22 $\pm$ 2.98	178.70 $\pm$ 5.89
模型 C 组 Model group C	72.43 $\pm$ 3.69***	44.21 $\pm$ 3.59***	3.90 $\pm$ 0.37***	6.97 $\pm$ 0.44*	75.77 $\pm$ 15.22**	267.00 $\pm$ 35.59*

注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。(下同)

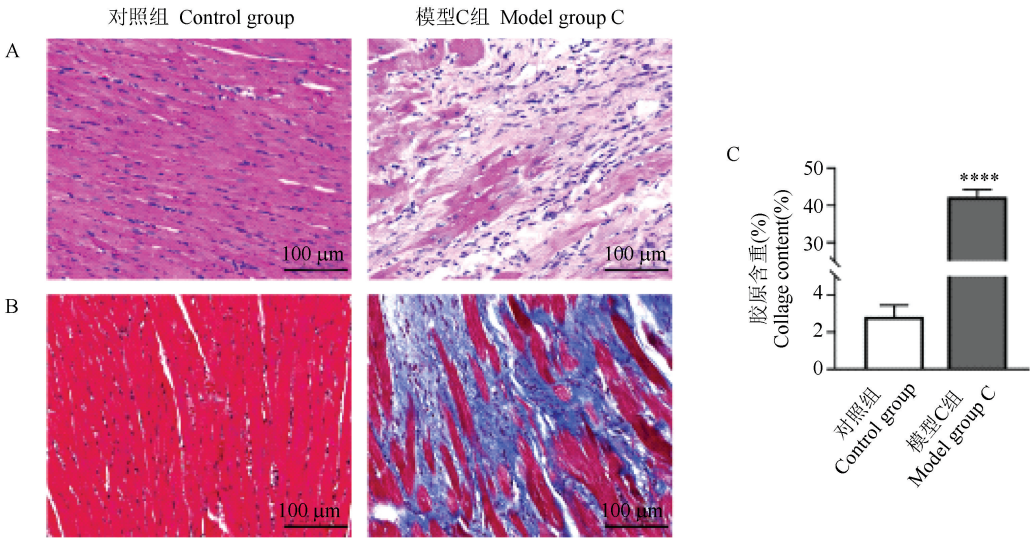
Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. (The same in the following figures)

2.3.2 Masson 染色结果

对照组大鼠心肌组织纤维排列规则,而模型 C 组大鼠心肌细胞高度坏死并被胶原纤维取代,残留的心肌细胞排列松散紊乱,与对照组相比较,模型 C 组胶原纤维含量显著增加($P < 0.0001$)(见图 2B,2C)。

2.3.3 免疫组化检测结果

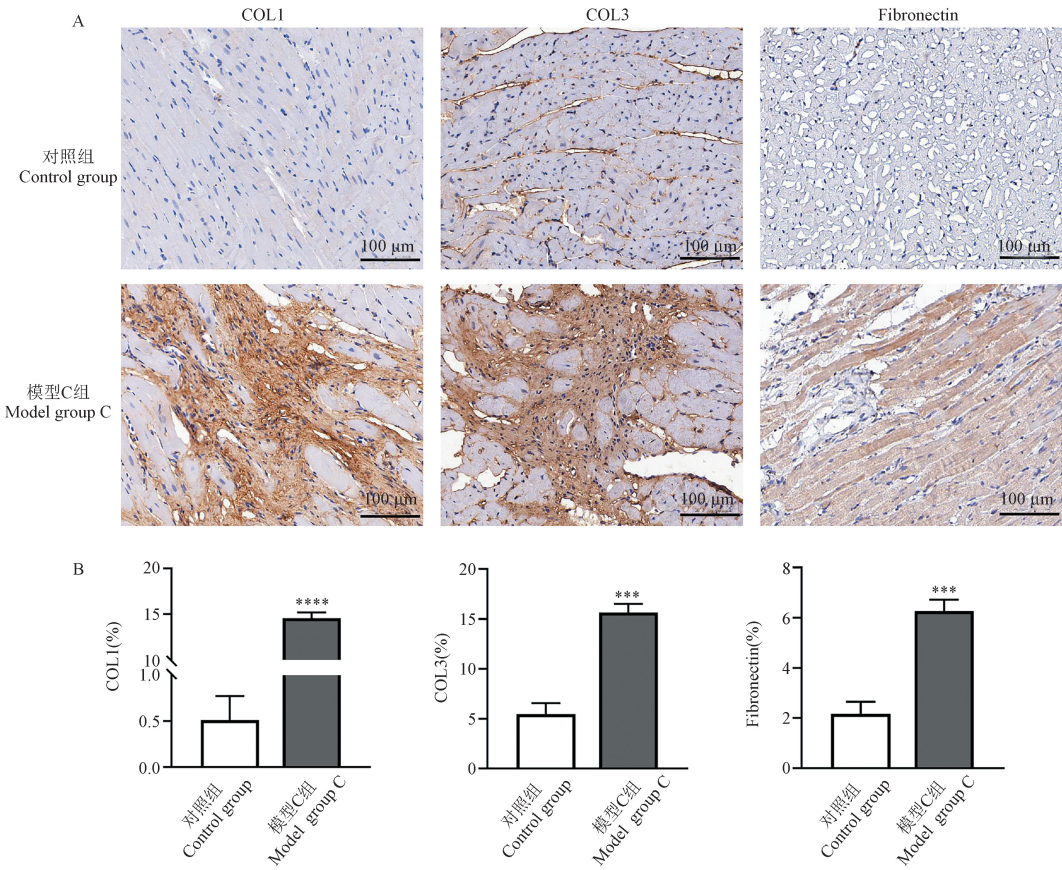
I、Ⅲ型胶原蛋白和纤连蛋白在心肌纤维横纹中呈棕色颗粒为阳性。与对照组相比,模型 C 组 COL1、COL3 和 Fibronectin 阳性表达产物显著增加($P < 0.001, P < 0.0001$)(见图 3)。



注:A:代表性 HE 染色图像;B:代表性 Masson 染色图像;C:胶原蛋白沉积的定量分析;与对照组相比, **** $P < 0.0001$ 。(下同)

Figure 2 病理组织学变化

Note. A. Representative HE stained images. B. Representative Masson stained images. C. The quantitative analysis of collagen deposition. Compared with the control group, **** $P < 0.0001$. (The same in the following figures)



注;A:COL1、COL3 和 Fibronectin 染色代表图像;B:COL1、COL3 和 Fibronectin 阳性表达的定量分析。

图 3 大鼠心肌组织免疫组化检测

Note. A. Representative images of COL1, COL3 and Fibronectin staining. B. The quantitative analysis of COL1, COL3 and Fibronectin positive expression.

Figure 3 Immunohistochemical detection of rat myocardial tissue

2.4 心脏质量指数比较

与对照组相比,模型 C 组心脏质量指数显著增大($P < 0.05$) (见图 4)。

2.5 血清 NT-pro BNP 和甘油三酯水平变化

与对照组比,模型 C 组血清 NT-pro BNP 与甘油三酯的水平显著升高($P < 0.01, P < 0.05$) (图 4)。

2.6 纤维化指标 COL1A1、COL3A1、FN1 和 ACTA2 的 mRNA 表达水平变化

与对照组相比,模型 C 组的纤维化指标 COL1A1($P < 0.05$)、COL3A1($P < 0.05$)、FN1($P < 0.001$)和 ACTA2($P < 0.0001$)的 mRNA 表达均显著上调(图 5)。

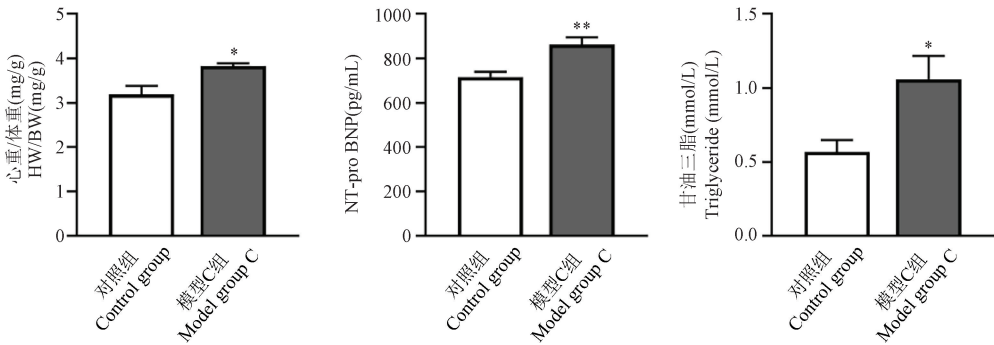


图 4 心脏质量指数、血清 NT-pro BNP 和血清甘油三酯水平的变化

Figure 4 Changes in cardiac mass index, serum NT-pro BNP and serum triglyceride levels

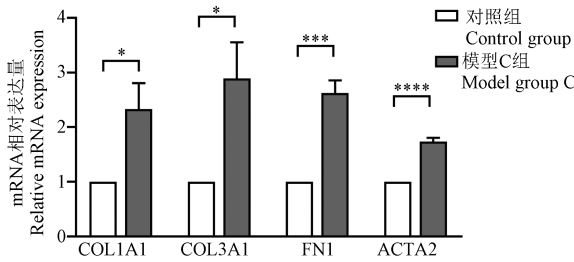


图 5 COL1A1、COL3A1、FN1 和 ACTA2 mRNA 表达水平变化
Figure 5 Changes in COL1A1, COL3A1, FN1 and ACTA2 mRNA expression levels

3 讨论

ISO 是一种 β 受体激动剂,其能够使心肌持续强烈的收缩加重心脏负荷进而导致心衰^[4],广泛应用于动物研究中心肌损伤模型的建立^[5]。当 ISO 持续输注时,会发生心肌缺血和损伤,过量的肾上腺素活性会破坏心脏的稳态,并诱导心肌细胞凋亡和间质纤维化^[6]。在国内外的研究中利用 ISO 建立 CHF 动物模型的方法不尽相同,如注射剂量、注射部位及注射时间长短的不同等^[3,7-8],且因其中一个条件的不同,动物存活率和造模成功率可能就会有所不同。找到一种成模率高,同时又能够降低死亡率的造模方法是本研究的主要目的。

在实验初期,采取了 10 d 腹腔注射 ISO 5 mg/(kg·d)的方法,死亡率高达 80%,死亡多发生在注射后的 1 h 和注射的前 2 d,死亡数目随着时间推移不断减少,当大鼠建立耐受后,在给药的后半段时间内基本没有死亡的情况。通过减少给药初期的剂量来让大鼠建立耐受以避免初期的高死亡率,结果显示死亡率可以维持在 60%左右。在进行药物注射时,清醒状态下,大鼠会剧烈挣扎,增强交感神经的紧张性,容易发生猝死,全麻时动物各种生理机能发生明显变化,耐受力也会降低,而半麻醉大鼠不至于过分挣扎,各种生理功能及反射尚且完整,也易于护理,故采取半麻醉大鼠的方式来提高其耐受力,并进一步在前期减少剂量,在此基础上使死亡率降低至 40%。

不仅要关注动物存活率,模型成功率也是实验开始前必须要关注的指标。心功能的检测是评估造模成功的关键^[9],已有证据显示,用 ISO 诱导的慢性心衰大鼠模型的 LVEF 和 LVFS 水平显著降低^[10],本研究中模型 C 组大鼠的左心室收缩功能明显受损,出现心功能障碍。组织学检测发现模型 C

组大鼠心肌细胞排列紊乱,心肌胶原沉积增加,心肌纤维化明显,这与 Xu 等^[11]的研究发现相一致。NT-pro BNP 是评估大鼠慢性心衰模型的重要手段,CHF 患者血清 NT-pro BNP 水平显著高于对照组^[12]。由以上结果可以得知,经过摸索改良后的造模方法成功建立了 CHF 模型。此外用 ISO 诱导的 CHF 大鼠模型的心脏质量指数会显著增加^[7],非空腹血清甘油三酯浓度逐步升高与心力衰竭风险增加有关^[13],COL1、COL3 过表达后在心肌组织中累积是造成心肌纤维化的原因之一^[14]。本研究结果与以往报道趋势均相吻合。

本研究通过注射 ISO 溶液制备大鼠 CHF 模型,根据造模的效果思考总结,得出了造模过程中的注意事项:(1)在造模开始之前开展抓取大鼠训练,尽可能减低正式注射时大鼠的应激反应,降低动物意外死亡风险。(2)半清醒状态可以提高大鼠对药物耐受力,故选择在半清醒状态下进行注射最为合适。(3)大鼠腹腔注射 ISO 后,死亡大多发生在建模前 2 d,而且大多发生在注射后 30 min ~ 1 h 内。注射后的 1 h 内要注意观察大鼠体征情况。(4)注射时需注意缓慢多点注射,避免药物对动物的刺激性过强,并且注意回抽,避免药物注射至血液或膀胱中使模型无效。(5)避免单次注射药物过多而引起的死亡,可以采取剂量梯度增加、多次注射及增加多次注射的间隔等手段降低死亡率。(6)掌握好麻醉剂量也极其重要,麻醉过深易致大鼠死亡,过浅则达不到麻醉效果。

经过不断探索,通过实施给予大鼠麻醉处理,梯度增加每日注射剂量和减少单次注射量改进方案,显著降低了大鼠死亡率,并且成功构建 CHF 大鼠模型,为今后研究 CHF 的发病机制和诊疗措施提供了一种可靠易行的造模方法。

参 考 文 献(References)

[1] 师幸伟,程冕,白融,等.阿霉素诱导兔心衰模型的建立与评价[J].动物医学进展,2013,34(3):44-47.
Shi XW, Cheng M, Bai R, et al. Establishment and evaluation of doxorubicin induced rabbit heart failure model [J]. Prog Vet Med, 2013, 34(3): 44-47.
[2] 陈明,魏易洪,侯玉鸣,等.心力衰竭动物模型研究进展[J].医学理论与实践,2021,34(7):1103-1105.
Chen M, Wei YH, Hou YM, et al. Research progress of animal models of heart failure [J]. J Med Theory Pract, 2021, 34(7): 1103-1105.
[3] Liu M, Ai J, Feng J, et al. Effect of paeoniflorin on cardiac remodeling in chronic heart failure rats through the transforming

growth factor β 1/Smad signaling pathway [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2019, 9(3): 272-280.

[4] 李明聪, 廖菲, 吴儒杰, 等. 慢性心力衰竭动物及细胞模型的研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(16): 141-145.

Li MC, Liao F, Wu RJ, et al. Research progress of animal and cell models with chronic heart failure [J]. Chin Med Mod Distance Educ Chin, 2020, 18(16): 141-145.

[5] Nichtova Z, Novotova M, Kralova E, et al. Morphological and functional characteristics of models of experimental myocardial injury induced by isoproterenol [J]. Gen Physiol Biophys, 2012, 31(2): 141-151.

[6] Cheng H, Wu X, Ni G, et al. Citri Reticulatae Pericarpium protects against isoproterenol-induced chronic heart failure via activation of PPAR γ [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(21): 1396.

[7] 罗时珂, 李萍, 程晓曙. 异丙肾上腺素诱导慢性心力衰竭大鼠模型的建立 [J]. 重庆医学, 2012, 41(4): 352-354.

Luo SK, Li P, Cheng XS. Establishment of model of isoprenaline-induced chronic heart failure in rats [J]. Chongqing Med, 2012, 41(4): 352-354.

[8] Peng DF, Tang SY, Hu YJ, et al. Pathophysiological model of chronic heart failure complicated with renal failure caused by three-quarter nephrectomy and subcutaneous injection of isoprenaline [J]. Exp Ther Med, 2013, 5(3): 835-839.

[9] 李卫虹, 张少衡, 李昭屏, 等. 利用超声心动图评定大鼠心脏功能的可行性研究 [J]. 中国心血管杂志, 2003, 8(3): 165-167.

Li WH, Zhang SH, Li ZP, et al. Validity of Echocardiography in assessment of cardiac function in the rat [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2003, 8(3): 165-167.

[10] Keihanian F, Moohebbati M, Saeidinia A, et al. Therapeutic effects of medicinal plants on isoproterenol-induced heart failure in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 134: 111101.

[11] Xu GR, Zhang C, Yang HX, et al. Modified citrus pectin ameliorates myocardial fibrosis and inflammation via suppressing galectin-3 and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 126: 110071.

[12] An Y, Wang Q, Wang H, et al. Clinical significance of sFRP5, RBP-4 and NT-proBNP in patients with chronic heart failure [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 6305-6311.

[13] Halldin AK, Lissner L, Lernfelt B, et al. Cholesterol and triglyceride levels in midlife and risk of heart failure in women, a longitudinal study: the prospective population study of women in Gothenburg [J]. BMJ Open, 2020, 10(6): e036709.

[14] Yu BT, Yu N, Wang Y, et al. Role of miR-133a in regulating TGF- β 1 signaling pathway in myocardial fibrosis after acute myocardial infarction in rats [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(19): 8588-8597.

[收稿日期] 2022-12-29

《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://zgxydw.cnjournals.com/>
期待您的来稿!