

谈宇权,张君宇,杨梦,等. 异丙肾上腺素诱导慢性心衰模型不同方案的比较 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(2): 161-167.

TAN Y Q, ZHANG J Y, YANG M, et al. Comparison of different regimens in isoprenaline-induced chronic heart failure models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(2): 161-167.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.02.003

异丙肾上腺素诱导慢性心衰模型不同方案的比较

谈宇权,张君宇,杨梦,王菲,钟森杰,李琳,胡志希*

(湖南中医药大学中医诊断研究所,长沙 410208)

【摘要】 目的 比较3种不同方案制备的动物模型,探索稳定、可靠且重复性好的小鼠慢性心力衰竭模型。方法 将25只雄性C57BL/6J小鼠随机分为4组:正常组(ZC组)、实验A组(MA组)、B组(MB组)和C组(MC组)。实验组采取不同制备方案连续注射ISO,其中MA组和MB组为浓度递减造模法,MA组(第1天10 mg/kg,第2天5 mg/kg,第3~30天2.5 mg/(kg·d);皮下注射30 d);MB组(第1天20 mg/kg,第2天10 mg/kg,第3~14天5 mg/(kg·d);皮下注射14 d);MC组(浓度恒定7.5 mg/(kg·d),腹腔注射28 d),构建慢性心衰动物模型。在注射结束后的第2天,计算各组小鼠存活率和成模率情况。通过心脏超声检测心功能,并用ELISA测定血清中NT-proBNP、IL-6、TNF- α 水平。结果 在第30天注射结束后,各实验组虽都能有效诱导慢性心力衰竭,但发现7.5 mg/kg浓度MC组的造模情况最稳定,更适合后续开展中医药相关的心衰研究。结论 ISO制备小鼠慢性心衰模型以恒定7.5 mg/(kg·d),连续腹腔注射28 d为最佳方案。

【关键词】 异丙肾上腺素;慢性心衰;射血分数保留型心衰;模型制备

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2024)02-0161-07

Comparison of different regimens in isoprenaline-induced chronic heart failure models

TAN Yuquan, ZHANG Junyu, YANG Meng, WANG Fei, ZHONG Senjie, LI Lin, HU Zhixi*

(Institute of Traditional Chinese Medicine Diagnosis, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Corresponding author: HU Zhixi. E-mail: 515800272@qq.com

【Abstract】 **Objective** To compare animal models of chronic heart failure (CHF) prepared by three different protocols, to establish a stable, reliable, and reproducible mouse model of CHF. **Methods** Twenty-five male C57BL/6J mice were divided randomly into four groups: a blank group, model A group (MA group), model B group (MB group), and model C group (MC group). The model groups adopted different preparation protocols for continuous injection of isoprenaline. The MA group and MB group were dose-decreasing models: MA group: subcutaneous injection of 10 mg/kg on day 1, 5 mg/kg on day 2, 2.5 mg/(kg·d) on days 3~30, total 30 days; and MB group: subcutaneous injection of 20 mg/kg on day 1, 10 mg/kg on day 2, 5 mg/(kg·d) on days 3~14, total 14 days. The MC group used a constant dose of intraperitoneal injection of 7.5 mg/(kg·d) for 28 days. The day after the final injection, the survival and model-formation

【基金项目】 国家自然科学基金(82274412),湖南省自然科学基金(2020JJ4062,2020JJ5408),湖南省教育厅项目(21A0230,21B0361),湖南省学位与研究生教育教改项目(2020JGZX012),湖南省教育改革课题(HNJG-2021-0594)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (82274412), Natural Science Foundation of Hunan Province (2020JJ4062, 2020JJ5408), Hunan Provincial Department of Education Project (21A0230, 21B0361), Hunan Province Degree and Graduate Education Reform Project (2020JGZX012), Education Reform in Hunan Province (HNJG-2021-0594).

【作者简介】 谈宇权,男,在读硕士研究生,研究方向:心血管疾病证本质与诊治规律研究。Email:871611007@qq.com

【通信作者】 胡志希,男,教授,博士生导师,研究方向:心血管疾病证本质与诊治规律研究。Email:515800272@qq.com

rates for each group of mice were calculated. Cardiac function was measured by cardiac ultrasound and serum levels of N-terminal pro B-type natriuretic peptide, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α were measured. **Results** CHF was successfully induced in all the model groups after all injections at the end of the fourth week. However, comprehensive test result showed that the MC model was the most stable. **Conclusions** An isoprenaline-induced mouse model of CHF using constant intraperitoneal injection of 7.5 mg/(kg·d) for 28 days may be the most suitable model for subsequent research on traditional Chinese medicine.

[Keywords] isoprenaline; chronic heart failure; HFpEF; model preparation

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

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF, 简称心衰)是由多种因素影响心脏结构和功能,引起心室充盈和(或)射血功能受损,进展至终末期的临床危急重症。CHF 将成为全球致死和致残的首要原因,目前我国约有 850 万 CHF 患者,患病率和死亡率逐年递增,严重威胁人类的健康^[1]。因此,研究慢性心衰的病理改变及相应机制具有重大意义,而制备与人类临床病症特点相似且稳定可靠的 CHF 动物模型是实验关键^[2]。

目前建立心衰动物模型的方法多种多样,如高盐饮食诱导、药物损伤以及手术造模等方式^[3-4]。其中,关于异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)制备心衰动物模型报道相对较多,是通过兴奋心脏 β 受体,加快心率和促进心肌收缩,加重心脏负荷形成心衰。具有操作便捷、周期短、成本较低等优势^[5-7],但造模情况受到多种因素(药物浓度、注射方式、造模时间)的影响^[8]。如 WANG 等^[9]采取剂量递减造模方式,用递减浓度 ISO 皮下注射 30 d 制备 CHF;郭淑贞团队用递减浓度 ISO 皮下注射 14 d 制备^[10-12];WAN 等^[13]用递增浓度 ISO 灌胃 21 d 制备 CHF;WU 等^[14]用恒定浓度 ISO 腹腔注射 28 d 制备 CHF。杜冰玉等^[15]对 ISO 诱导 CHF 大鼠的制备方法进行优化研究,有效降低动物死亡率。

ISO 制备心衰模型尚无明确且较稳定的实验方案,仍缺乏客观的评价标准。因此,在前期研究基础上^[16-19],通过查阅国内外使用 ISO 诱导心衰小鼠模型的文献,选取 3 种常用的制备方法进行研究。以存活率、成模率以及心力衰竭状态为依据,寻找安全有效的 CHF 模型制备方法,为后续慢性 CHF 的相关研究提供可靠的模型基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

本研究选用 25 只 8 ~ 9 周龄 SPF 级 C57BL/6

雄性小鼠,体重 20 ~ 24 g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司【SCXK(湘)2019-0004】。饲养环境:昼夜各半循环照明,相对湿度 50% \pm 5%,环境温度 22 ~ 24 $^{\circ}$ C,饲养期间各组小鼠自由进食、饮水,饲养于 SPF 级湖南中医药大学动物实验室【SYXK(湘)2019-0009】。所有操作均经过湖南中医药大学医学伦理委员会监管和批准实施(LL2022030202)。

1.1.2 主要试剂与仪器

盐酸异丙肾上腺素(HY-B0468, MedChemExpress);异氟烷(产品批号:兽药字 031217015,河北金达福药业有限公司);小鼠 ELISA Kit 试剂盒(NT-pro BNP、IL-6、TNF- α ,江苏晶美生物科技有限公司);Masson 染色和 HE 染色试剂盒(Wellbio 公司,中国);4%多聚甲醛组织固定液(Sigma 公司,美国)。

小动物呼吸麻醉机(R550 型,瑞沃德生命科技有限公司,中国);小动物高频彩色超声系统(Vevo 2100 型,VISUALSONICS,加拿大);台式低温高速离心机(H1650R 型,湖南湘仪实验室仪器开发有限公司,中国);超低温冰箱(Forma 900 系列,Thermo 公司,美国);SUNRISE 酶标仪(Rayto RT-6100 型,中国)。

1.2 方法

1.2.1 宏观表征采集

造模期间每天观察并记录小鼠状态,观察小鼠的饮食、毛发色泽、活动状态、体温、二便等一般行为学体征。

1.2.2 分组及模型制备

25 只 C57BL/6 小鼠适应性喂养 1 周后,按照随机数字表分成正常组(ZC 组)共 6 只,实验 A 组(MA 组)、实验 B 组(MB 组)、实验 C 组(MC 组)共 19 只,使用耳标钳进行耳号标记。根据实验方案,分别采取皮下和腹腔的方式,注射量 0.1 mL/20 g,实验组注射不同浓度 ISO 诱导小鼠心力衰竭模型,

ZC 组注射等容积量的生理盐水。各组具体情况如下: (1) ZC 组: 生理盐水, 皮下和腹腔注射 30 d; (2) MA 组^[9]: 第 1 天 10 mg/kg、第 2 天 5 mg/kg、第 3 ~ 30 天 2.5 mg/(kg·d), 皮下注射 30 d; (3) MB 组^[10-11]: 第 1 天 20 mg/kg、第 2 天 10 mg/kg、第 3 ~ 14 天 5 mg/(kg·d); 皮下注射 14 d; (4) MC 组^[14]: 恒定 7.5 mg/(kg·d); 腹腔注射 28 d。同室常规饲养, 每周称体重, 记录小鼠死亡情况并计算死亡率。各组分别于注射结束后第 2 天, 做心脏超声检测小鼠心功能指数。

1.2.3 心脏超声检测

给药结束后行超声检测, 小鼠鼻腔吸入 2% 异氟烷进行全身麻醉, 将麻醉后小鼠仰卧固定, 胸部用脱毛膏备皮后涂抹耦合剂。然后将高频探头置于胸骨旁乳突肌水平心室短轴切面采集图像。使用高分辨率小动物超声系统评价各实验组小鼠的心脏结构及心功能, 测量左室收缩末期内径 (LVIDs)、左室舒张末期内径 (LVIDd), 分别计算射血分数 (EF)、短轴缩短率 (FS)。每只动物采样 3 次, 记录 3 个心动周期的平均值。参照制备射血分数保留型心衰 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 的实验研究, 实验组小鼠以 EF < 65%、FS < 30% 作为成模标准^[6, 10-11, 20]。

1.2.4 血清中 NT-pro BNP、IL-10、TNF- α 含量测定

首先每只小鼠取血 0.5 mL, 常温静置血样 4 ~ 6 h。再通过离心机 4 °C、3000 r/min, 离心 15 min 后, 分离血清。最后使用酶联免疫吸附法 (ELISA) 法测定血清中 NT-pro BNP、IL-10 及 TNF- α 炎症因子含量。

1.2.5 组织病理学检测

完成心功能检测后, 分离心脏, 用生理盐水洗净血液, 剪取心脏组织固定于 4% 多聚甲醛溶液中。将每颗心脏都包埋在石蜡中并切成 4 μ m 厚的切片, 贴于载玻片后烤片。使用 Masson 和 HE 试剂盒对切片进行染色, 1% 盐酸乙醇分化, 乙醇梯度脱水, 中性树

胶封片。在 Leica 显微镜 (100 倍、200 倍) 下拍照, 并观察小鼠心脏组织形态学和胶原纤维沉积情况。

1.3 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 20.0 和 GraphPad Prism 9 软件处理, 计量资料以平均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 符合正态分布采用 *t* 检验, 不符合正态分布采用非参数检验; 各组间样本均数的比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 各实验组小鼠的状态比较

2.1.1 各实验组小鼠的一般情况

各实验组中均未出现小鼠死亡, MA 组小鼠状态较好, 而 MB 组和 MC 组的一般状态较差。参照成模标准, MA 组、MB 组和 MC 组因心功能 (EF、FS) 未达标的小鼠数量分别为 4 只、2 只和 1 只, 成模率分别是 33%、66% 和 86%。

2.1.2 各实验组小鼠宏观表征结果

实验过程中, 各组小鼠均顺利存活。与 ZC 组相比, 从实验第 14 天开始, 不同剂量的实验组小鼠普遍出现精神状态不佳, 口唇发紫, 蜷卧聚堆, 抓取反抗力度减弱、活跃度及自主活动减少等心力衰竭表现。

2.2 各组小鼠心脏结构及心功能比较

2.2.1 超声心动图比较

如图 1 所示, 与 ZC 组相比, 各实验组 LVIDs、LVIDd 出现明显增厚, 提示心室腔扩大。MC 组较 MA、MB 组增厚更显著, 心衰程度更重。

2.2.2 彩超心功能结果

与 ZC 组相比, 各实验组的 EF、FS、LVEDV、LVESV、SV、LVIDs 和 LVIDd 数值都出现不同程度改变, 差异具有显著性 ($P < 0.01$)。与 MA 组相比, MB 组的 LVIDd 明显增厚 ($P < 0.05$), MC 组的 LVIDs 明显增厚、心脏射血分数 EF 值大幅下降, 差异具有显著性 ($P < 0.05$) (表 1)。

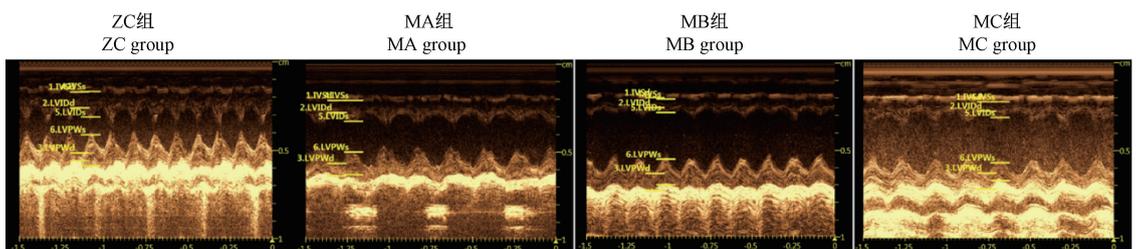


图 1 各组小鼠心脏彩超

Figure 1 Color Doppler ultrasound of mouse heart in each group

2.3 各组小鼠血清 ELISA 检测

ELISA 检测结果显示,与 ZC 组相比,实验组小鼠血清中的 NT-pro BNP、IL-6、TNF- α 都出现不同程度的升高,具有显著性差异($P < 0.01$)。与 MC 组相比,MA 组、MB 组的 NT-pro BNP、IL-6、TNF- α 水平远低于 MC 组,具有显著性差异($P < 0.01$)。与 MA 组相比,MB 组细胞因子的变化程度不明显,两组之间无统计学意义(图 2)。

2.4 病理学检测结果

2.4.1 HE 染色结果

经苏木精-伊红(HE)染色,发现 ZC 组心肌细胞分布均匀、肌纤维结构形态清晰、排列有序、细胞外

基质较少、蓝染的细胞核密度适中;MA 组和 MC 组心肌细胞体积明显增大、肥厚,肌纤维形态不规则,部分断裂,排列紊乱,伴有明显局部胶原纤维增生。而 MB 组心肌纤维化程度较轻,细胞外基质有胶原沉积而不明显,少量细胞核略增大(图 3)。

2.4.2 Masson 染色结果

经 Masson 染色后,心肌纤维和胶原纤维分别呈红色和蓝色。ZC 组心肌纤维排列整齐,仅见少量蓝色胶原纤维分布。与 ZC 组相比,各实验组均有不同程度的心肌细胞减少,肌纤维排列紊乱,甚至断裂、融合呈波浪状,并出现大量蓝色胶原纤维增生(见图 4)。

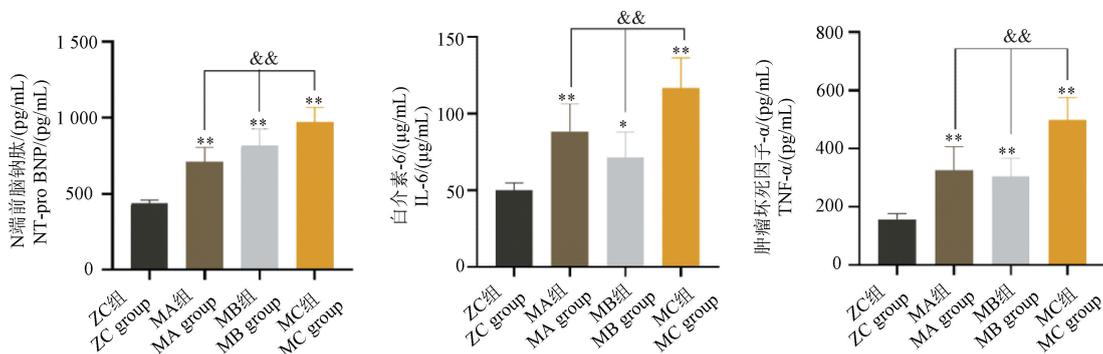
表 1 各组小鼠心功能相关指标的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of related indicators of cardiac function in mice in each group($\bar{x} \pm s$)

指标 Index	ZC 组 ZC group	MA 组 MA group	MB 组 MB group	MC 组 MC group
<i>n</i>	6	6	6	7
舒张末期左室内径/mm LVIDd/mm	2.24 \pm 0.46	3.04 \pm 0.45 **	3.50 \pm 0.13 **#	3.30 \pm 0.30 **
收缩末期左室内径/mm LVIDs/mm	0.89 \pm 0.13	1.89 \pm 0.43 **	2.22 \pm 0.57 **	2.38 \pm 0.30 **#
射血分数/% EF/%	91.76 \pm 4.97	74.62 \pm 8.31 **	69.81 \pm 16.59 **	60.27 \pm 10.67 **#
缩短分数/% FS/%	58.83 \pm 9.46	38.22 \pm 6.96 **	36.63 \pm 15.51 **	27.82 \pm 6.85 **
舒张末期左室容积/mL LVEDV/mL	0.03 \pm 0.02	0.08 \pm 0.03 **	0.11 \pm 0.01 **	0.09 \pm 0.03 **
收缩末期左室容积/mL LVESV/mL	0	0.02 \pm 0.01 **	0.03 \pm 0.02 **	0.04 \pm 0.01 **
心搏量/mL SV/mL	0.03 \pm 0.02	0.06 \pm 0.02 **	0.08 \pm 0.02 **	0.06 \pm 0.02 **

注:与 ZC 组比,** $P < 0.01$;与 MA 组相比,# $P < 0.05$ 。(下同)

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



注:与 ZC 组相比,* $P < 0.05$;与 MC 组相比,&& $P < 0.01$ 。

图 2 各组小鼠血清中的 NT-pro BNP、IL-6、TNF- α 柱状图($\bar{x} \pm s$)

Note. Compared with ZC group, * $P < 0.05$. Compared with MC group, && $P < 0.01$.

Figure 2 Histogram of NT-pro BNP, IL-6, TNF- α in the serum of mice in each group($\bar{x} \pm s$)

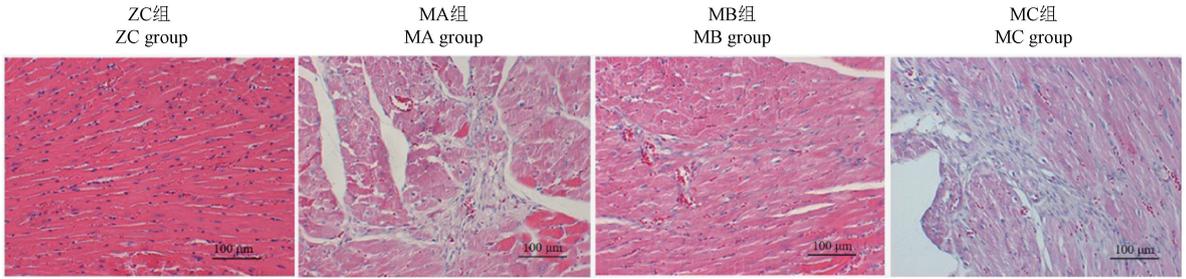


图 3 各组小鼠心脏 HE 染色

Figure 3 HE staining of mouse hearts in each group

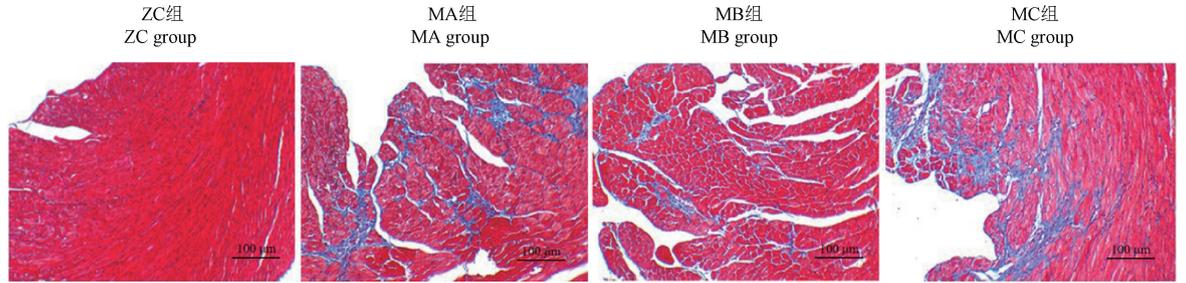


图 4 各组小鼠心脏 Masson 染色

Figure 4 Masson staining of mouse hearts in each group

3 讨论

心力衰竭是临床常见的危急重症,具有高患病率、高发病率和高病死率的特点,当前已成为心血管领域的研究热点。而稳定的心力衰竭动物模型是探究其发病机制和治疗对策的必要条件^[1,4,21]。目前,主动脉弓缩窄术造模和高盐饮食喂养是心衰模型常见的制备方法,其模型结果可靠且稳定,虽能够较好地模拟心衰病的病理特征和结构,但具有造模周期长,成本较高和操作难度大等缺点。

阿霉素和异丙肾上腺素都是药物制备心衰模型的方法,具有操作便捷、成本较低等优势。其中阿霉素具有较强的心脏毒性,引起实验动物死亡率;相反,异丙肾上腺素作为心脏 β 受体兴奋剂,通过促进心肌收缩形成心衰,其死亡率较低。国内外学者使用 ISO 制备心衰模型制备方法大不相同,如 WANG 等^[9]和郭淑贞团队均选择浓度递减型和皮下注射的造模方法,但初始 ISO 浓度和造模时间不同^[10-12];还有学者采取浓度递增和灌胃的方式造模,而 WU 等^[14]使用恒定浓度 ISO 腹腔注射 28 d;此外,谭亚芳等^[22]选用 18 周龄老年 C57BL/6J 小鼠,恒定 30 mg/kg ISO 浓度皮下注射 14 d 制备射血分数降低型心衰 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)。可见制备心衰小鼠受到多种因素的影响,尚无实验证实哪种方案为 ISO 复制心衰模

型的最佳方案。

本实验各组小鼠心衰状态评价,超声心动图可以观测心脏结构和功能变化,LVEF 能够评估心室收缩功能,判断心衰的严重程度;NT-pro BNP 是临床心衰患者常用的生物标志物,其水平与心衰的严重程度呈正相关。心脏彩超提示,各组小鼠 EF 值均大于 60%,判断心衰模型 HFpEF。与 MA 组相比,MB 组和 MC 组的射血分数降低明显,心衰程度更重;ELISA 和病理切片提示,与 ZC 组相比,实验组 NT-pro BNP 均大于 450 pg/mL,符合心力衰竭的诊断标准;虽然 MA 组和 MB 组的 NT-pro BNP、TNF- α 、IL-6 水平之间无统计学意义,但病理提示 MB 组纤维化程度较轻,推断心肌纤维化程度与炎症反应作用时间有关,MB 组的造模时间较短,尚未形成大面积的纤维化;较 MA 组和 MB 组,MC 组的炎症反应更剧烈,心肌纤维化程度更重。

综合各组情况,发现 MC 组小鼠成模率较高,心脏衰竭程度较 MA、MB 两组更明显。由此推断,以恒定 7.5 mg/(kg·d) 浓度 ISO,连续腹腔注射 28 d 为诱导慢性心衰模型的最优方案。未来仍需进一步改进实验^[23-26]:(1)样本量少,需进行大样本的实验研究;(2)组别设置少,仅选取 3 种 ISO 制备方案,存在一定局限性,可将 MC 组的 ISO 剂量增加至 30 mg/kg,进一步探索不同浓度 ISO 对小鼠成模率和死亡率的影响;(3)没有设计缓释微渗泵在皮下

释放 ISO 的组别。团队未来将继续完善和改进心衰模型的制备方案,为慢性心衰的相关研究以及构建“病证结合”动物模型奠定坚实基础。

参 考 文 献(References)

- [1] 马丽媛,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告 2021》要点解读 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(27): 3331-3346.
MA L Y, WANG Z W, FAN J, et al. An essential introduction to the annual report on cardiovascular health and diseases in China (2021) [J]. Chin Gen Pract, 2022, 25(27): 3331-3346.
- [2] 钟森杰,李静,李琳,等.心衰病证动物模型的研究现状述评 [J]. 中国中医急症, 2021, 30(1): 179-181, 188.
ZHONG S J, LI J, LI L, et al. Review on the research status of animal model of heart failure syndrome [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2021, 30(1): 179-181, 188.
- [3] 石峰,李文杰.心力衰竭动物实验研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(7): 1600-1603.
SHI F, LI W J. Review of heart failure in animal experiment [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2014, 32(7): 1600-1603.
- [4] 张倩,卫晓红,陈洁,等.慢性心力衰竭常用动物模型的研究进展及其在中医药研究中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(3): 614-624.
ZHANG Q, WEI X H, CHEN J, et al. Advances in animal models of chronic heart failure and its applications in traditional Chinese medicine [J]. Chin J Chin Mater Med, 2023, 48(3): 614-624.
- [5] 王晓燕,李七一,严士海.异丙肾上腺素诱导慢性心力衰竭大鼠模型实验研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(8): 31-34.
WANG X Y, LI Q Y, YAN S H. Establishment of model of isoprenaline-induced chronic heart failure in rats [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2017, 19(8): 31-34.
- [6] 黄淑敏,廖晓倩,范星宇,等.基于 HMGB1/TLR4/NF-κB 信号通路探讨参附注射液对慢性心力衰竭大鼠的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(20): 5556-5563.
HUANG S M, LIAO X Q, FAN X Y, et al. Protective effect of Shenfu Injection on rats with chronic heart failure based on HMGB1/TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. Chin J Chin Mater Med, 2022, 47(20): 5556-5563.
- [7] 刘景艳,朱亮,蔡月琴,等.不同因素对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌梗死大模型建立影响的比较研究 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(5): 651-658.
LIU J Y, ZHU L, CAI Y Q, et al. A comparative study on the effects of different factors on isoproterenol-induced myocardial hypertrophy model in rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(5): 651-658.
- [8] 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.
- [9] WANG X, HUANG T, XIE H. CTRP12 alleviates isoproterenol induced cardiac fibrosis via inhibiting the activation of P38 pathway [J]. Chem Pharm Bull, 2021, 69(2): 178-184.
- [10] 王青,苏聪平,张惠敏,等.芪参颗粒中獐牙菜苷对过量异丙肾上腺素致小鼠心力衰竭的保护作用 [J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(5): 468-472.
WANG Q, SU C P, ZHANG H M, et al. Protective effect of sweroside on heart failure induced by excessive isoproterenol in mice [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2019, 38(5): 468-472.
- [11] 张惠敏,任莹璐,柳金英,等.穿心莲内酯干预异丙肾诱导的心力衰竭小鼠的效应及其机制研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(3): 221-224.
ZHANG H M, REN Y L, LIU J Y, et al. Pharmacological effects and mechanisms of andrographolide on isoproterenol induced heart failure in mice [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2018, 37(3): 221-224.
- [12] 杨鸣,王达洋,龚媛媛,等.气阴两虚型心衰病证结合小鼠模型的构建与评价 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(12): 2076-2078, 2092.
YANG M, WANG D Y, GONG A Y, et al. The construction and evaluation of the qi and Yin deficiency pattern of hart failure mouse model [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2015, 24(12): 2076-2078, 2092.
- [13] WAN S, CUI Z, WU L, et al. Ginsenoside Rd promotes omentin secretion in adipose through TBK1-AMPK to improve mitochondrial biogenesis via WNT5A/Ca²⁺ pathways in heart failure [J]. Redox Biol, 2023, 60: 102610.
- [14] WU D, HU Q, XIONG Y, et al. Novel H₂S-NO hybrid molecule (ZYZ-803) promoted synergistic effects against heart failure [J]. Redox Biol, 2018, 15: 243-252.
- [15] 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 B Y, YIN Y Y, YUE Z D, et al. Method optimization of an isoproterenol-induced chronic heart failure model [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(5): 583-589.
- [16] 杨梦,胡思远,李琳,等.基于“以方测证”探讨异丙肾上腺素诱导慢性心衰小鼠模型的中医证型及证候本质 [J/OL]. 中药药理与临床, 1-20 [2024-01-08]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20230920.005>.
YANG M, HU S Y, LI L, et al. Based on the “prescription test” the TCM syndrome types and syndrome nature of a mouse model of isoproterenol-induced chronic heart failure were discussed [J/OL]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 1-20 [2024-01-08]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20230920.005>.
- [17] 钟森杰,李静,杨梦,等.基于中西医病因特点的射血分数保留性心力衰竭小动物模型建立分析 [J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(3): 391-399.
ZHONG S J, LI J, YANG M, et al. Modeling the small animal with HFpEF based on etiological characteristics of Chinese and

- western medicine [J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2023, 43(3): 391-399.
- [18] 廖晓倩, 黄淑敏, 范星宇, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 通路探讨参附注射液调控自噬对慢性心力衰竭大鼠的保护作用 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(21): 5908-5914.
LIAO X Q, HUANG S M, FAN X Y, et al. Protective effect of Shenfu Injection on regulation of autophagy in rats with chronic heart failure based on PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2023, 48(21): 5908-5914.
- [19] 王梓仪, 张倩, 郭瑾, 等. 基于铁死亡介导的氧化应激探讨慢性心力衰竭大鼠的发病机制及参附注射液的干预作用 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(19): 5285-5293.
WANG Z Y, ZHANG Q, GUO J, et al. Pathogenesis of chronic heart failure in rats based on ferroptosis-mediated oxidative stress and intervention effect of Shenfu injection [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2023, 48(19): 5285-5293.
- [20] 钟森杰, 熊霞军, 张倩, 等. 主动脉弓缩窄术建立心力衰竭大鼠模型的病理过程观察与非靶向代谢组学分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(9): 117-124.
ZHONG S J, XIONG X J, ZHANG Q, et al. Pathological process observation and non-targeted metabolomics analysis of heart failure rat model established by transverse aortic constriction [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2022, 28(9): 117-124.
- [21] BAUERSACHS J, DE BOER R A, Lindenfeld J, et al. The year in cardiovascular medicine 2021: heart failure and cardiomyopathies [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(5): 367-376.
- [22] 谭亚芳, 黄昭龙, 祁建勇, 等. 通冠胶囊对气虚血瘀致心衰的保护作用实验研究 [J]. *中国中医急症*, 2022, 31(4): 573-575, 587.
TAN Y F, HUANG Z L, QI J Y, et al. Experimental study on the protective effect of Tongguan capsules on heart failure caused by qi deficiency and blood stasis [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2022, 31(4): 573-575, 587.
- [23] 胡宇驰, 侯家玉. 知母、黄芩对小鼠实验性心肌肥厚及应激反应能力的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2003, 28(4): 369-374.
HU Y C, HOU J Y. Effect of Zhimu and Huangqi on cardiac hypertrophy and response to stimulation in mice [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2003, 28(4): 369-374.
- [24] 张鹤萍, 钱海超, 熊杰, 等. 阿托伐他汀对异丙肾上腺素诱导的心力衰竭小鼠胞浆内钙火花影响的研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(16): 1569-1574.
ZHANG H P, QIAN H C, XIONG J, et al. The effect of atorvastatin on cytoplasmic calcium Sparks in isoproterenol-induced heart failure mice model [J]. *J Clin Exp Med*, 2017, 16(16): 1569-1574.
- [25] 何芮, 丁畅, 何丽, 等. MiR-1 改善异丙肾上腺素诱导的小鼠心力衰竭 [J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(14): 1357-1364.
HE R, DING C, HE L, et al. Intravenous delivery of a microRNA-1 agomir improves isoproterenol-induced heart failure in mice [J]. *J Third Mil Med Univ*, 2019, 41(14): 1357-1364.
- [26] ZHOU J, DUAN X, WANG J, et al. Valsartan regulates PI3K/AKT pathways through lncRNA GASL1 to improve isoproterenol-induced heart failure [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 1447399.

[收稿日期] 2023-01-11