· 专家共识 ·

常见大、小鼠实验性心血管病模型专家共识

中国心胸血管麻醉学会精准医疗分会标准委员会

中国心血管病患病率处于持续上升阶段，2020 年《中国心血管健康与疾病报告》推算心血管病现患病人数 3.3 亿 [1]，其中脑卒中、冠状动脉性心脏病（冠心病）、心力衰竭的患病人数众多，而高血压、心房颤动、动脉粥样硬化、心肌病不仅是心血管病，也是缺血性和出血性脑卒中、冠心病和各种心力衰竭等心血管并发症的主要危险因素。由于绝大多数心血管病的确切原因还不明确，动物模型为解开心血管病的发病机制和测试新型治疗策略提供了有效的解决方法。

为了提高动物模型的可靠性，2005 年美国心脏协会（American Heart Association，AHA）制定了实验动物血压测量建议的科学声明 [2]，强调了准确而有意义的血压测量对于解释血管生物学、动脉粥样硬化和其他形式的心血管病研究的重要性。2012 年 AHA 发表了心力衰竭动物模型科学声明 [3]，建议建立动物模型的目的在于确定心力衰竭的原因或测试可能预防或治疗心力衰竭的措施。2017 年 AHA 在动物动脉粥样硬化研究设计、实施报告中指出 [4]：为了避免不同研究组的结果矛盾，建议动物模型的选择应对人体疾病模拟的可靠性进行评述，并应关注实验设计及其资料解释，提高动脉粥样硬化病变测量和表型准确性的标准方法。2019 年 AHA 在高血压动物模型的科学声明中指出 [5]：为了提高高血压及其合并症发病机制、预防和治疗的水平，动物模型的实用性取决于模型代表人类高血压类型的有效程度，包括对治疗的反应，模型的可重复性和实验设计等研究的质量问题。由此可见，国际上越来越关注动物模型质量问题。

实验性大、小鼠动物能有效地模拟人类心血管病，由于繁殖能力强，易于检测等优点，目前是我国心血管病研究的主要动物模型之一。为了提高实验性大、小鼠动物模型在我国心血管病转化医学研究中的临床参考价值，中国心胸血管麻醉学会精准医疗分会组织标准委员会相关专家通过文献复习和论坛讨论，对高血压、动脉粥样硬化、心房颤动、心肌病和心力衰竭实验性大、小鼠心血管病模型的研究现状、存在问题和应用前景等进行概述，并撰写成共识，目的旨在为研究者规范实验性大、小鼠心血管病模型研究提供参考。

1　高血压模型

1.1　高血压动物模型的意义　根据《健康中国 2030 规划纲要》提出的高血压治疗控制率应从 2012 年的 13.8%（血压 <140/90 mmHg）持续提高，目前我国通过提高居民高血压知晓率、高血压患者规范管理率和高血压治疗率等一系列举措，高血压治疗控制率虽有明显的改善 [1]，但在高血压的诊断和治疗中仍有许多亟待解决的问题。为此，需要继续开发可模拟临床常见离散性高血压综合征的动物模型，以便解决高血压发病机制的争议，提供预防和治疗高血压及其并发症的新途径。

1.2　2019 年 AHA 高血压动物模型科学声明的核心内容简介 [5]　强调应关注高血压动物模型的实用性和有效性，评估高血压动物模型在转化医学研究中的实用性包括表型特征、结构特征和预测价值。

1.2.1　表型特征　根据传统定义，每种高血压动物模型表型特征也就是主要诊断依据是血压升高。高血压其他表型包括发病年龄、病程、严重程度、变异性和相关合并症。鉴于高血压相关靶器官损伤的临床重要性，应关注模型表现出的其他表型特征，如左心室肥大、代谢异常、心力衰竭、肾损伤和卒中，目前自发性高血压大鼠（spontaneous hypertension rat，SHR）、Dahl 盐敏感性（Dahl SALT-sensitive，DSS）大鼠等现有动物模型还未明确观察到与高血压相关的自发性动脉粥样硬化或急性心肌梗死等表型特征。

1.2.2　结构特征　模型可以准确再现人类高血压的关键特征，如遗传和环境诱因或关键病理生理机制。尽管所有典型的高血压动物模型都有血压升高，但各模型结构特征差异甚大。目前在人类高血压领域还无理想的动物模型，而且高血压动物模型在结构特

通讯作者：陈　慧，Tel：0591-88217400，E-mail：chenhuiwyd@yeah.net

DOI：10.7661/j.cjim.20220327. 047

中国中西医结合杂志

征上有固有的局限性，例如，人类和动物在影响血压因素方面存在明显差异，遗传、生理、解剖、行为、环境条件和诱发因素不同，对动物模型血压研究的有效性或实用性还受到血压测量技术的影响，麻醉或其他原因的应激也不同，无法在 24 h 内准确评估血压及收缩期和舒张期血压波形等的关键特征。

1.2.3 预测价值及考虑的主要因素 高血压动物模型研究的主要目标是改善预防和治疗高血压及其并发症的方法。因此，模型最重要的预测价值在于指导人类开发有价值的预防或治疗干预措施。模型应考虑的主要因素包括：有效防治高血压及其并发症的主要影响因素和需求是什么？为满足这些需求，特定的高血压动物研究有多大用处？虽然动物模型在控制血压、降低相关心血管风险与行为关系方面的研究价值甚微，由于顽固性高血压病因复杂、并发症的风险高，这组高血压模型的研究仍具有重要价值。此外，动物模型还可以发现传统降压药治疗后的心血管残余风险与高血压一些潜在机制的关联，当然动物模型最大的作用是开发治疗高血压及其并发症的新途径。

其次应关注动物模型对改善高血压管理的预测价值：虽然根据动物模型的临床前研究结果进入临床试验的新药成功率并不高，但所有高血压模型（SHR、DSS 大鼠、肾动脉狭窄、盐皮质激素模型）对绝大多数降压药都有降压作用，这种多因素异质性疾病的共同反应，有利于研究不同模型之间的药代动力学 / 药效学变量的不同。因此，利用多种动物模型有利于提出人类不同类型高血压发病机制、预防和治疗假设，为预防和治疗高血压并发症提供新的见解。

1.3 几种常见高血压大、小鼠模型的特点 高血压大、小鼠模型主要分为遗传性高血压模型和诱导的高血压模型，研究者可以根据研究目的选择适合的模型，见表 1。

2 动脉粥样硬化鼠模型

2.1 动脉粥样硬化模型的意义 动脉粥样硬化是大多数心血管病的主要病理过程，往往在年轻时甚至儿童时期就已开始发生，并在进入晚期前的很长一段时间内，都处于潜伏期和无症状状态。而动脉粥样硬化的晚期——动脉斑块、动脉狭窄和动脉闭塞是心血管病风险的重要指标。2020 年 1 项关于颈动脉粥样硬化全球和地区患病率、疾病负担和危险因素的荟萃分析发现，全球 20 亿颈动脉粥样硬化人有 33% 以上在中国 [14]，提示中国应重视颈动脉粥样硬化的问题。动脉粥样硬化发病机制包括脂质代谢不平衡和免疫反应不良、脂质的积累、免疫反应和清除的失衡导致动脉壁的慢性炎症，形成动脉粥样硬化斑块。深入研究人体动脉粥样硬化进程存在很大的局限性，主要有：（1）动脉粥样硬化作为一种慢性疾病，早期临床症状并不明显，早期病变也不容易发现；（2）动脉粥样硬化的复杂性，动脉壁的病灶经过了几十年的演变，累及血管的各个部分，包括内皮、平滑肌和免疫细胞；（3）动脉组织只能在尸检或手术中获得，只反映生命的某一阶段，难以获取动脉粥样硬化发展阶段的各阶段的组织。动脉粥样硬化疾病动物模型可作为机制研究和药物预防病变发展或逆转疾病的潜在靶点。

2.2 动脉粥样硬化鼠模型的优缺点 一般来说，动脉粥样硬化动物模型是建立在富含胆固醇 / 西式饲料加速斑块形成、控制胆固醇代谢相关基因以及引入其他动脉粥样硬化危险因素的基础上的。鼠和兔模型已被广泛使用，其次是猪和非人灵长类动物。与大型动物比较，小鼠的优势在于购买、繁殖、饲养方便，维护成本较低，是目前动脉粥样硬化研究中最常用的模型。因为体积小，使用抗体和药物进行干预变得更便宜。另一个优点是生长速度快，传代时间短：小鼠达到性成熟需要 6~8 周，怀孕大约需要 3 周，鉴于近交系的广泛可用性，通过杂交来控制多个基因相对容易，或者使用基因敲除技术来阐明单基因在动脉粥样硬化中的作用 [15]。

小鼠模型的主要局限性在于其对动脉粥样硬化的天然抵抗力。首先，由于缺乏胆固醇酯转移蛋白（cholesterol ester transfer protein，CETP），胆固醇代谢和脂蛋白代谢模型与人类不同 [16]。虽然转基因小鼠已被用于诱导高胆固醇血症，但发病机制可能与人类动脉粥样硬化有区别 [17]。此外，鼠与人类在心血管系统在解剖学上也有差异 [18]。

2.3 几种常用动脉粥样硬化鼠模型 载脂蛋白 E 缺乏（apolipoprotein E，$ApoE^{-/-}$）和低密度脂蛋白受体（$LDLr^{-/-}$）基因敲除小鼠已被广泛应用，$ApoE^{-/-}/LDLr^{-/-}$ 双基因敲除、ApoE3-Leiden 和 PCSK9-AAV 小鼠也是动脉粥样硬化研究的重要工具，但这些模型属于纤维斑块，$ApoE^{-/-}Fbn1^{C1039G+/-}$ 小鼠是一种斑块内微血管、出血、自发性动脉粥样硬化斑块破裂、心肌梗死和猝死的模型，该模型可作为评估易破裂斑块药物的验证模型，见表 2、3。

3 心房颤动鼠模型

3.1 心房颤动鼠模型的意义 国际多中心前瞻性城乡流行病学研究分析表明，中国和东南亚心房颤动患病率全球最高，最新的全国大型调查显示，中国

中国中西医结合杂志

表 1　几种常见高血压大、小鼠模型举例和特点

高血压大、小鼠模型	特　点
1 遗传性高血压模型	
（1）选择性近亲繁殖模型 ① SHR	利用高血压表型筛选出稳定高血压模型。经 20 代传代后 Wistar 京都种成年鼠（WKY）自发形成稳定的高血压大鼠，还可培育出易卒中性 SHR（SHR stroke-prone strain，SHRSP）和抗卒中性自发性高血压大鼠（SHR stroke-resistant strain，SHRSR）亚型[6]。用于原发性高血压卒中、自主神经、肾功能损害、药物性干预措施的研究，SHR 存在性别差异。该模型的优点：与人类高血压病类似，由多基因遗传决定，是研究高血压病发病机制和筛选降压药物较为理想的动物模型；缺点：是通过遗传学选择性繁殖所得，与高血压的发生有一定差别；存在甲状腺和免疫功能异常
② Dahl/SS 盐敏感大鼠（Dahl/Salt Sensitive Rat）[7]	应用 8%NaCl 的高盐饲料喂养 Sprague Dawley（SD）大鼠，根据血压高低，筛选出盐敏感和盐不敏感两类大鼠，分别对这两类大鼠近交（20 代）筛选，诞生的近交系大鼠分别称为 S/JR 大鼠（盐敏感近交大鼠）和 R/JR 大鼠（盐不敏感近交大鼠）。这类大鼠为多基因高血压模型，比 SHR 更容易发生心力衰竭和肾功能衰竭，主要用于血管功能、肾功能以及高血压遗传学研究
③其他选择性近亲繁殖模型	黄褐高血压大鼠（FHH）、米兰种高血压大鼠（Milan）、里昂种高血压大鼠（Lyon）、萨布拉高血压大鼠（Sabra）、遗传性高血压大鼠（GH）、遗传性应激性动脉高血压大鼠模型等[5]，这些大鼠随着月龄增加，出现高血压病变，且表型与高血压患者相似，适用于高血压遗传学和病理生理学研究
（2）基因工程模型	基因驱动型高血压模型，通过全基因组关联分析（Genome wide association study，GWAS）筛选可能的候选基因，通过大、小鼠与人之间基因谱的对比，了解物种异同，应用转基因技术将外源基因导入动物受精卵，使外源基因与动物本身的基因组整合遗传给下一代。高血压基因工程有两大类：一类是高血压转基因动物，即将特定外源基因随机整合到动物基因组中并过表达造成高血压；另一类是高血压基因敲除动物，将动物基因组中的某个基因片段敲除引起高血压。尤其 CRISPR/Cas9 系统构建的模型可实现从基因功能到人源化的研究[8]，对怀疑与疾病相关的单核苷酸多态性可在体内进行研究，以便阐明候选基因的基本功能，从机制上了解其所参与的特定通路，确定其对原发性高血压的影响，真实地模拟人类高血压的发病机制，确定新的治疗靶点和药物治疗
①高血压孟德尔模型	通过基因过表达、全基因敲除构建模型：如 Gordon 综合征，Gitelman 综合征、Bartter 综合征大鼠模型
②盐敏感高血压模型	通过基因过表达、靶向基因敲除构建模型：如过表达 Na^+/H^+ 交换器小鼠[9]，肾脏特异性敲除 Nedd4–2[10] 或敲除 Hsd11b2 小鼠等
③人源化模型	基因敲入或敲除构建模型：如携带人肾素和血管紧张素原基因的转基因大鼠，携带人 PDE3A 基因突变大鼠[11]，携带人 CACNA1D 外显子突变大鼠[12]
2 诱导高血压模型	
（1）诱导肾血管性高血压	通过减少肾动脉血流、诱导肾实质压迫、肾大部切除等手术方式诱导高血压，由于此类模型靶器官损伤的发生模式与原发性高血压相似，故可用于梳理启动高血压的驱动原因，研究靶器官损伤可逆性的潜力，并确定可独立于高血压的器官损伤机制，尤其在转基因啮齿类动物中诱导的肾血管性高血压可为深入阐明其病理生理机制提供有利条件，为更全面地了解高血压的并发症开辟了可能，而且可模拟合并多种心血管风险因素的老年高血压患者
（2）血管紧张素Ⅱ（angiotensinang，Ang Ⅱ）依赖性高血压	长期皮下输注≥ 500 ng/（kg·min）Ang Ⅱ，24 h 血压开始升高，2 周血管重构，2~4 周心肌肥厚，易患鼠第 4 周可出现肾损伤。因此，长期输注 Ang Ⅱ是研究高血压多个心血管调控因素协调作用的有用工具[13]
（3）其他诱导性模型	盐皮质激素 – 高盐处理为低肾素高血压，适用于难治性高血压研究；肾脏次全切除术可用于心肾综合征研究；长期 NO 合成酶抑制模型有助于了解 NO 调节在人高血压中的治疗潜力；原发性高血压的肥胖模型和叠加肥胖的高血压模型有助于研发治疗这些患者的新方法，另外，还应关注血压控制机制的性别和年龄差异、不同模型终末器官损伤的侧重也不同

成年人（年龄≥ 45 岁）心房颤动患病率为 1.8%[24]。由于心房颤动的发生机制复杂，动物模型无论对心房颤动发病病理生理机制的探索，还是新治疗靶点的研发可作为基石，对机制的阐明及验证具有重要科学意义。但心房颤动动物模型也面临挑战，主要是人类心房颤动具有异质性、多因素参与、进展缓慢等特点，而动物模型仅可模拟其中某一方面，并不能重现心房颤动本身复杂的病理生理机制；因此，心房颤动动物模型仅适用于单一因素的探索，这也限制了研究结果向临床实践的转化应用。

3.2　心房颤动鼠模型的应用现况　在大多数物种中，自然发生的心房颤动较少存在，需额外刺激才可诱发出心房颤动表型[25]。根据人类心房颤动发病的多重机制，可采取不同的干预方式进行心房颤动的诱

中国中西医结合杂志

表 2 常用的动脉粥样硬化小鼠模型[19，20]

动脉粥样硬化鼠模型	特 点
1 ApoE$^{-/-}$	ApoE 敲除小鼠给予长期高脂饲料诱导高胆固醇血症；血浆胆固醇水平：正常饲料 400~600 mg/dL，西式饲料 > 1 000 mg/dL；脂蛋白谱：↑↑极低密度脂蛋白（very low density lipoproteins，VLDL），↑低密度脂蛋白（low density lipoproteins，LDL），↓高密度脂蛋白（high density lipoproteins，HDL）纤维斑块成分：平滑肌细胞，细胞外基质，炎症细胞，坏死核心 优势：在正常饲料下即可产生斑块；劣势：与人类的脂质谱有差异
2 LDLr$^{-/-}$	通过敲除LDL受体诱导高胆固醇血症；血浆胆固醇水平：正常饲料：200~300 mg/dL，西式饲料：>1 000 mg/dL；脂蛋白：↑ VLDL，↑↑ LDL，HDL 不变 优势：与人类脂质谱类似，ApoE 功能保留，对炎症无影响；劣势：复杂的斑块发展需要西式饲料，无自发的斑块破裂，血栓及其他并发症
3 ApoE$^{-/-}$ LDLr$^{-/-}$	双敲除两个基因诱导高胆固醇血症；正常饲料 400~600 mg/dL，西式饲料：>1 000 mg/dL；脂蛋白谱：↑↑ VLDL，↑ LDL，↓ HDL；纤维斑块成分：平滑肌细胞，细胞外基质，炎症细胞，坏死核心 优势：在正常饲料下即可产生斑块；劣势：无自发的斑块破裂，血栓及其他并发症
4 E3-Leiden	ApoE3-Leiden 突变通过 DNA 构建（ApoE、ApoC1）诱导高胆固醇血症；血浆胆固醇水平：正常饲料 100~200 mg/dL，西式饲料：>1 000 mg/dL；脂蛋白：↑↑ VLDL，↑ LDL，↑ HDL（只有在西式饲料；纤维斑块：平滑肌细胞，细胞外基质，炎症细胞，坏死核心 优势：ApoE 功能保留，对炎症无影响；劣势：复杂的斑块发展需要西式饲料无自发的斑块破裂，血栓及其他并发症
5 PCSK9-AAV	腺相关病毒 - 介导突变 PCSK9 基因的传递诱导高胆固醇血症；血浆胆固醇水平：正常饲料 300 mg/dL，西式饲料：> 1 000 mg/dL；脂蛋白谱：↑ VLDL（只有在西式饲料），↑ LDL，HDL 不变；纤维斑块成分：平滑肌细胞，细胞外基质，炎症细胞，坏死核心 优势：不需要进行基因修饰；劣势：复杂的斑块发展需要西式饲料，无自发的斑块破裂，血栓及其他并发症
6 ApoE$^{-/-}$Fbn1$^{C1039G+/-}$	敲除 ApoE 小鼠与原纤维蛋白 -1（Fbn1）基因杂合突变诱导高胆固醇血症；血浆胆固醇水平：正常饮食 400~600 mg/dL，西式饮食：>1 000 mg/dL；蛋白谱：↑↑ VLDL，↑ LDL，↓ HDL；易破裂斑块成分：平滑肌细胞↓红细胞基质↓炎性细胞↑坏死核↑新生血管↑出血↑（C1039G+/-）小鼠的杂交；易破裂斑块成分：平滑肌细胞↓红细胞基质↓炎性细胞↑坏死核↑新生血管↑出血↑ 优势：加速斑块发展；自发性斑块破裂并发症（心肌梗死、中风）和猝死；出现斑块内新生血管和出血；劣势：西式饲料性小鼠因动脉瘤破裂而过早死亡

注：↑为增加；↓为降低

表 3 其他动脉粥样硬化小鼠模型

模型	特 点
1 SR-BI-KO	B 类 Ⅰ 型清道夫受体（scavenger receptor class B type Ⅰ，SR-B Ⅰ）是细胞表面的 HDL 受体，该受体有多种配体，可以介导胆固醇及其他脂质在 HDL 和细胞之间转运，故它在决定血浆胆固醇（主要是 HDL）水平方面起着关键作用。杂合突变体和纯合突变体的血浆胆固醇浓度分别比野生型高 31% 和 125%。SR-B Ⅰ 基因敲除和动脉粥样硬化饲料喂养的载脂蛋白 E 亚型（SR-BI-KO/ApoER61h/h）小鼠，为严重动脉粥样硬化引起致死性缺血性心脏病模型[21]
2 db/db	C57BL/6J 小鼠敲除瘦素受体基因（纯合子失去生育能力）形成先天肥胖 2 型糖尿病小鼠，高脂饲料可形成动脉粥样硬化，db/db；ApoE$^{-/-}$ 杂交鼠，普食饲料即可产生 2 型糖尿病动脉粥样硬化鼠模[22]
3 ob/ob	瘦素基因突变导致肥胖小鼠，ob/ob；ApoE（$^{-/-}$）杂交鼠可加速动脉粥样硬化[23]；ob/ob；LDLr$^{-/-}$ 杂交鼠，普食喂养 3~4 个月龄小鼠出现总胆固醇↑↑和三酰甘油↑↑，6 个月龄小鼠出现广泛动脉做样硬化
4 CEPT 转基因大鼠	CETP 通过将胆固醇从 HDL 转移到 VLDL 和 LDL，抑制 HDL 介导的反向胆固醇转运，促进动脉粥样硬化发生。与野生型大鼠比较，这种动物的非 HDL 胆固醇增加了 82%，HDL 胆固醇减少了 80%

发，大体可分为：电刺激诱发（食道心脏电生理检查、经静脉径路心房快速起搏等）、药物诱导（乙酰胆碱 / 氯化钙）[26]、以及基因修饰心房颤动模型[27]等，心房颤动鼠模的应用现况见表 4。

小鼠和大鼠的特征存在部分重叠，目前大鼠的心房颤动模型主要集中在心房颤动发病的危险因素方面，相关危险因素表型的大鼠多有心房重构特征及心房颤动发生倾向[30]，例如 SHR、高强度运动大鼠、阻塞性睡眠呼吸暂停大鼠、心肌梗死大鼠和野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠模型等。

3.3 心房颤动鼠模优缺点 鼠模优势很大程度上在于其基因操纵的可行性（近交系和转基因小鼠），例如，Pitx2 遗传缺陷小鼠的肺静脉肌袖发育障碍，起搏诱导下的心房颤动易感性显著提高[31]。需注意，尽管人类心房颤动的心电图表型可在基因修饰的心房颤动鼠模中重现，但并不能进行反向验证，即某基因干预鼠模的心房颤动诱发率升高，但不能在此模型基础上得出其他干预方式与心房颤动发病间关联的结论。

另外，虽然炎症和心房颤动间的关联紧密，已有多项研究显示炎症模型小鼠的心房颤动易感性有所增加；然而，除了秋水仙碱对心脏外科术后发生心房颤动有一定临床效果外[32]，尚无其他数据显示抗炎药物对心房颤动的临床防治是有效的。因此，心房颤动

中国中西医结合杂志

表 4　心房颤动鼠模型应用现况

人类心房颤动发病机制	干预方式
1　结构性心脏病 / 结构重构	转化生长因子 -β（transforming growth factor-β，TGF-β）过表达，心房 MKK4 敲除，血管紧张素转化酶（angiotensin converting enzyme，ACE）过表达
2　压力负荷	血管紧张素输注，腹主动脉缩窄，主动脉缩窄，肺动脉高压 [28]，急性左心房扩大 [29]
3　肥胖	高脂饮食，心脏 perilipin2 过表达
4　糖尿病	链霉素注射，1 型糖尿病 Akita 小鼠
5　炎症	心肌细胞 NLRP3 过表达，肿瘤坏死因子过表达
6　酒精	酒精摄入
7　遗传：GWAS	Pitx2、Tbx5、Gja1 功能缺失，Kcnn3 过表达
8　遗传：离子通道突变 / 障碍	钾通道突变，钠通道突变，肌浆网钙泄漏

注：GWAS 为全基因组关联分析

鼠模与心房颤动病理生理机制间的相关性有被高估的可能。

啮齿类动物模型的劣势很明显，主要在于人类和啮齿类动物的心脏在大小和电生理特征上的差异，静息心率、离子通道表达及电流密度的显著差异均可导致动作电位波形及动作电位时程的不同 [33]。此外，用于人体电生理检测的器械，例如多极导管、起搏器等并不能常规用于小鼠的研究，对心律失常机制提供详细了解的工具，例如高分辨率心腔内标测及离体光学标测等，均无法常规应用，过小的心腔及心内膜面积亦难以为心房颤动的维持提供基质，这些弱点限制了心房颤动鼠模研究结论的证据级别。

心房颤动动物模型的建立为进一步认识其发病机制及寻找新疗法提供了重要介质，构建适用范围广、稳定性好、可重复性强且持续时间长的心房颤动模型是今后的努力方向。随着生命科学技术的进步，心房颤动致病基因的深入认知，基因鼠模也许会向符合人体病理生理特征的方向建立，从而大大提高对心房颤动发病机制的认识，进而提出更有效的临床治疗策略。综上，心房颤动疾病负担重、临床疗效不甚满意，动物模型对于其复杂发病机制的探索具有重要意义。不同的心房颤动鼠模具有自身特点，在研究过程中需选取适当的动物模型。

4　心肌病鼠模型

4.1　心肌病动物模型的意义

中国心血管健康与疾病报告 2019 概要指出心肌病的遗传学检查或是突破口，研究显示，四成肥厚型心肌病患者可检测到明确致病突变，而扩张型心肌病（dilated cardiomyopathy，DCM）遗传检出率相对较低 [34]。致心律失常性心肌病主要由编码桥粒蛋白基因突变导致，63.3% 的患者可检测到致病基因突变，其中占比最多的为血小板亲和蛋白 2（recombinant plakophilin 2，PKP2）基因突变 [35]。心肌病的控制与研究进展需要了解该疾病的发病机制，并在实验动物和临床上测试潜在的治疗靶点。不可否认，鉴于心血管病发病的多因素性质，仍然无绝对适合所有疾病研究的模型物种。因此，选择合适的模型来研究不同类型的心肌病至关重要。从经济方面考虑，啮齿类等小型哺乳动物适用于大批量进行或者高死亡率的实验观察；从生理病理角度，大动物与人类的反应更为相似，适用于了解发病机制和慢性观察实验；性别方面，较多选用雄性，主要考虑雌性存在周期性的激素水平变化，对于病程的影响增加了变量。然而，动物模型与人类也确实存在许多差距。比如小鼠动作电位具有快速复极，并且缺乏在人类心肌细胞中发现的显著平台期；小鼠和人类心室肌均表达肌球蛋白重链（myosin heavy chain，MHC）。但是小鼠是 α 型重链占比多，人类是 β 型重链占比多。另外，小鼠心肌肌钙蛋白 Ⅰ（cardiac troponin，cTn Ⅰ）的磷酸化程度（仅约 20%~24% 未磷酸化）高于其与人类对应的 cTn Ⅰ（约 44%~50% 未磷酸化），而在某些类型的心力衰竭中，肌丝钙敏感性通常会增加，小鼠 cTn Ⅰ的较高基础磷酸化水平可能与此有关 [36]。这些差异可能导致小鼠和人类在心肌病病变时的不同反应，并可能会妨碍到研究结果向人类的转化。这就需要根据实验目的选择恰当的实验动物模型，或者使用遗传或者药物等手段来规避差异。

4.2　不同类型心肌病动物模型研究现况

4.2.1　遗传性 DCM

DCM 突变基因主要为编码肌节成分的基因；而非遗传性的 DCM 可以由不同的病因引起，包括感染（主要是病毒）引起的心肌炎症、接触药物、毒素或过敏原，以及全身内分泌、神经肌肉或自身免疫性疾病等 [37]，由于病因的异质性和临床表现隐匿性，早期预警和有效治疗手段是 DCM 临床工作的挑战。无论是对不同病因所致的 DCM 及其病理生理学机制的探索，或者是 DCM 相关新的治疗靶点的发现，多以动物模型为基石。动物模型对

中国中西医结合杂志

DCM 的病因及干预措施的验证均具有重要的科学价值。

4.2.2 肥厚型心肌病 肥厚型心肌病根据病理生理学分为生理性心肌肥厚和病理性心肌肥厚。生理性心肌肥厚是指运动和妊娠等所导致的心肌肥厚，一般认为是可逆的。多年来，国内外文献报道了多种心肌肥厚动物模型的构建方法包括物理、化学、生物等，对于人类心肌肥厚病变的演变过程有较好的模拟作用。随着研究技术的不断发展，心肌肥厚造模的成功率和人的相似程度都在逐渐提高，十分有利于推动心肌肥厚机制的探索。

4.2.3 限制型心肌病（restrictive cardimoyopathy，RCM） RCM 虽然比其他类型心肌病发病率低，但 RCM 预后差、心源性猝死风险高。有研究显示，编码肌节相关基因的突变是 RCM 发生的重要原因，在心肌肌钙蛋白 t（cardiac troponin t，TNNT2），肌球蛋白调节轻链基因（myosin regulatory light chain2，MYL2）和 β - 肌球蛋白重链基因（β -myosin heavy chain，MYH7）等基因中找到与限制性心肌病相关的突变位点。近来研究发现心肌肌钙蛋白 Ⅰ R192H 转基因小鼠与人类 RCM 的病理生理特征接近 [38]，这为 RCM 的机制研究提供了重要的动物模型。

4.2.4 糖尿病心肌病 糖尿病心肌病是无冠心病和高血压基础的糖尿病患者发生的心肌功能障碍。有证据表明糖尿病心肌病包含代谢紊乱、氧化应激、心肌纤维化和肥大增加、炎症、细胞凋亡增强、细胞内钙受损、肾素 – 血管紧张素 – 醛固酮系统活化、线粒体功能障碍以及 microRNA 的失调。从根本上说，人类和动物之间存在遗传、结构和免疫系统的差异；通过糖尿病动物模型来预测临床结果的准确性有限。但糖尿病的动物模型，尤其大、小鼠通过饮食、遗传学和化学方法成功诱导的糖尿病鼠模型 [39]，为人类糖尿病心肌病或心力衰竭发病机制深入研究提供了可能，大、小鼠基于基因组编辑的进展，也为创建无数新的转基因模型提供了有利条件。

4.3 心肌病鼠模的应用现状 常用心肌病大、小鼠模型，并分别介绍其制作原理或优缺点，研究者可根据研究目的选择适合的心肌病鼠模，见表 5。

5 心力衰竭鼠模型

5.1 心力衰竭鼠模的意义 心力衰竭是心血管病发展到晚期的一种临床综合征，是我国人群死亡的主要原因。尽管心力衰竭治疗已取得了许多重要进展，但在中国和其他国家，心力衰竭相关的患病率、病死率和治疗费用仍在持续增长，已成为全球的重大公共卫生问题。我国已进入人口老龄化阶段，且糖尿病和高血压病等心力衰竭易感人群数量庞大，心力衰竭患病率在未来仍将不断升高，心力衰竭的防治刻不容缓。目前，基于射血分数值将心力衰竭分为射血分数保留型心力衰竭 [（Heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF），左心室射血分数（left ventricular ejection fractions，LVEF）≥ 50%]、射血分数中间值心力衰竭 [（heart failure with mid-range ejection fraction，HFmrEF），LVEF 40%~49%] 以及射血分数下降型心力衰竭 [（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF），LVEF<40%]。其中 HFpEF 和 HFmrEF 发病机制是多因素交互作用，鉴别可能重叠和相互关联的潜在机制十分困难。临床治疗主要为延缓病情进展，开发新预防和修复疗法十分迫切。然而，开发新的心力衰竭疗法需要在合适的心力衰竭动物模型中测试潜在的治疗策略。小动物因繁殖周期短、费用低且与人类基因组有着高度同源性，被广泛应用于心力衰竭模型。目前主要通过遗传修饰、药物和外科手术等手段构建不同类型的心力衰竭模型。外科手术可以构建左心室压力超负荷、缺血损伤、右心室压力超负荷、容量负荷诱导的心力衰竭模型；通过药物（阿奇霉素、野百合碱、异丙肾上腺素及高同型半胱氨酸）刺激致动物心力衰竭也被广泛用于基础研究；通过基因修饰方法构建心力衰竭模型也日趋成熟。如 db/db、ob/ob 小鼠分别是基于瘦素抵抗或缺乏的肥胖和 2 型糖尿病的常用动物模型，且均发生心脏舒张功能障碍。尽管小动物心力衰竭模型存在很多局限性，比如遗传背景不同、心脏异质性与分子表达差异等，但易繁殖、方便饲养、基因品系成熟等优势，它们将极大促进我们对心力衰竭发病机制的理解，为开发新的心力衰竭疗法提供新的启示。

5.2 常用的心力衰竭小鼠模型优缺点 常用心力衰竭大、小鼠模型，并分别介绍其制作原理或优缺点，供研究者参考，见表 6。

6 小结 心血管病的治疗进展需要了解疾病的发病机制，并在实验和临床上测试潜在的治疗方法。实验动物模型，尤其大、小鼠物种是一种有用的工具。理想的心血管鼠模应在代谢和病理生理上具有代表性。转基因动物模型的发展使研究者能够操纵一个特定的靶点（基因或蛋白质），发病机制的确定为一系列潜在干预目标提供了新的见解，但鉴于心血管病的多因素性质，仍然未绝对适合所有研究的物种。因此，

中国中西医结合杂志

表 5　几种常见心肌病大、小鼠模型的举例和特点

心肌病大、小鼠模型	特 点
1 DCM	
（1）腺相关病毒转染小鼠	应用腺相关病毒 shRNA（TTN shRNA）降低小鼠心脏 TTN 表达，使调节肌肉收缩并传递信号的能力明显下降，引起左心室增大，左心室壁厚度减少及 DCM[40]
（2）构建 cTNT 基因突变鼠	通过生物学技术构建 CTnTΔK210 突变干预心肌肌钙蛋白 T（cTnT 基因），重组调节轻链突变体（D94A-RLC）干预 MYL2 基因，肌球蛋白结合蛋白 C 基因（MYBPC 基因）及肌凝蛋白结合蛋白 C（MYBPC3 基因）转基因鼠；cTNT 基因突变可破坏肌动蛋白 - 肌凝蛋白结合和交叉桥功能 [41]；改变心肌收缩异常及细胞信号通路；主要表现为左右心室心肌顿抑、传导系统疾病、室性心律失常和心脏性猝死等
（3）柯萨奇病毒感染小鼠	柯萨奇 B3m 株病毒（CVB3m）和 B3o 株病毒（CVB3o）感染 BALB/c 实验小鼠 [42]：结合共同的跨膜受体（柯萨奇病毒和腺病毒受体 CAR）感染心肌细胞，从而导致直接心肌损伤，细胞骨架破坏，病毒清除后触发不可控制的免疫反应。成模率高，但不同种鼠对病毒易感性不同。缺点：30% 人类心肌炎患者合并多种病毒感染，而动物模型为单一病毒模型，与人类真实病理情况不同
（4）毒物相关 DCM	常用药物如蒽环类药物，包括阿霉素（Doxorubicin，DOX）、表阿霉素和去甲柔红霉素。小、大鼠是常用毒物相关 DCM 模型的动物，一般造模时间 4~6 周
2 肥厚型心肌病	
（1）转基因鼠	
①编码 α-MyHC 基因突变	常见突变有 R403Q、R403Q+（delta）468–527。R403Q 突变 [43]：左心房增大，但无左心室肥厚、收缩和舒张功能受损；R403Q+（delta）468–527 突变：双心室扩大，左心室更明显
②编码 TnT 基因突变	常见突变有 R92Q、I79N、R92Q 突变：左房增大伴左心室减小、心肌肥厚标志物表达量增加、舒张功能障碍和过度收缩 [44]。I79N 突变：收缩功能增强；异丙肾上腺素刺激引起的舒张功能障碍，左心房扩大 [45]
③编码 MyBP-C 基因突变	乳头肌和左心室游离壁轻度肥大
④编码 RLC 基因突变	主要突变点 [46]：R58Q、N47K、E22K、A13T。表现为室间隔和后壁厚度增加、乳头肌肥大
⑤编码 α-tropomyosin 突变	主要突变点：E180G、D175N。表现为左右心房增大，左心室肥厚伴室间隔增厚，5 个月内出现心源性猝死 [47]
（2）压力超负荷法	会给动物造成极大的伤害，死亡率较其他方法高
①主动脉弓缩窄术（transverse aortic constriction，TAC）	将大鼠麻醉后，在无名动脉和左颈总动脉之间结扎主动脉弓，一般 4 周后形成明显的左心室心肌肥厚模型
②肾性高血压法	夹闭左肾动脉，造成肾缺血，引起肾素 – 血管紧张素系统激活，从而导致高血压，长期刺激而产生心肌肥厚。该方法的优点是与人体病理模型相似，血压范围相对稳定可控，可逐渐形成心肌肥厚
（3）容量负荷法	优点：模型稳定，操作简单，重复性好，更好的模拟人类病理性心肌肥厚的发展过程
①动静脉造瘘法	行腹部正中切口，在左肾动脉下分离出腹主动脉和下腔静脉，血管夹夹闭血流。9 号静脉注射针依次穿过下腔静脉壁和动静脉联合壁，鲜红色动脉血流出后将针头退出，然后进行缝合。造瘘成功的标志为松开血管夹后，下腔静脉出现红色血流，4~5 周后可形成心肌肥厚
② DOCA 盐敏感性高血压法	切除大鼠的左肾，术后 1 周皮下植入含去氧皮质酮（deoxycortisol，DOCA）微泵或注射 DOCA，每日给药 50 mg/kg，一般术后 8 周可形成心肌肥厚
（4）运动法	通过有规律的运动进行造模，能更好的模拟人类生理性心肌肥厚的发展过程，缺点在于造模较为麻烦，时间较长
①跑轮训练	在有一定阻力的跑轮上进行训练，跑步距离在 2~4 周达到每日 10~15 km，此时距离最长，之后为每日 <4 km，3~4 周可观察到心肌肥厚
②跑台训练	将大鼠放在跑台上进行有氧间断性训练，有研究表明，4 周左右即可形成心肌肥厚 [48]
③游泳训练	国外有学者将大鼠进行每周 5 日，每天 200 m，共 12 周的游泳训练，能观察到明显的心肌肥厚现象。国内学者进行适当调整，对大鼠进行每日 2 次，每次 1 h，每周 5 日，为期 8 周的游泳训练，可见显著的心肌肥厚 [49]
（5）化学法	操作容易、造模快、心肌病变明显。但可能会造成其他脏器的损害，需控制剂量
①去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）	腹腔注射 1.5 mg/kg，每日 2 次，持续 28 日
②异丙肾上腺素（isoprenaline，ISO）	皮下注射 5 mg/kg，每日 1 次，持续 14 日
③甲状腺素	腹腔注射 1 mg/kg，每日 1 次，持续 7 日
（6）生物法	SHR 与临床高血压的病理生理过程最近，适用于研究人类高血压心肌肥厚 [50]。但饲养要求较高，饲料配比有特殊要求，价格较高
3 RCM	
转基因鼠	心肌肌钙蛋白Ⅰ R192H 转基因小鼠：降低小鼠心脏组织内 hgs 蛋白表达。心肌肌钙蛋白Ⅰ R192H 转基因小鼠与人类 RCM 的病理生理特征接近
4 糖尿病性心肌病	
（1）药物诱发	利用链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）或四氧嘧啶对胰腺 β 细胞进行破坏，减少或终止胰岛素的分泌；Ⅱ型 DCM 还要联合高糖高脂饲料喂养，形成肥胖，最终产生胰岛素抵抗
①Ⅰ型 DCM 模型	腹腔注射 STZ
②Ⅱ型 DCM 模型	高脂高糖饲料喂养；高脂饲料喂养 + 低剂量腹腔注射 STZ[51]
（2）转基因鼠	利用转基因技术通过改变某种基因的表达水平构建 DCM 模型；或者是在自然条件下产生基因突变，再经过遗传育种形成模型
①Ⅰ型 DCM 模型	OVE26（β 细胞过度表达钙调蛋白）小鼠 [52]；非肥胖糖尿病小鼠；Akita 小鼠 [53]
②Ⅱ型 DCM 模型	db/db（瘦素受体基因纯合突变）和 ob/ob（瘦素基因纯合突变）小鼠；ZF（瘦素受体无功能）/ZDF（近亲交配）大鼠；GK（非肥胖多基因突变）大鼠 [54]

中国中西医结合杂志

表 6 常用心力衰竭大、小鼠模型

模 型	特 点
1 HFrEF 大、小鼠模型	
（1）压力超负荷	
①心室压力超负荷	通过 TAC、升主动脉和腹主动脉缩窄手术诱导心肌营养不良和心力衰竭模型 [55]，结扎部位不同出现心力衰竭表型的时间不同。缺点：后负荷急性升高不能反映高血压和主动脉狭窄引起的心肌病变渐进性病程
②左心室压力超负荷	TAC+ 狭窄解除术；研究逆转心室重构的理想模型 [56]。缺点：需要两次手术，耗时
③室压力超负荷	肺动脉缩窄：右心力衰竭的可靠模型，出现体循环淤血表型，如肝脏重量增加和周围水肿 [57]。缺点：后负荷的急性增加并不真实反映患者肺动脉高压引起心肌重塑渐进性进展
（2）缺血诱导	
①心肌梗死	结扎左前降支造成缺血再灌注（I/R）损伤缺血引起的组织损伤和心力衰竭的模型。缺点：不能反映急性心肌梗死后闭塞血管开通后再灌注的临床情况
②缺血再灌注	结扎左前降支 30 min，造成 I/R 损伤，该模型可研究以射血分数降低、左心室扩张、中度梗死、接近正常主动脉直径和冠状动脉再灌注为特征的心力衰竭的血管和纤维化机制 [58]
③心肌梗死 + 后负荷	TAC 术结合左前降支结扎术模拟临床冠心病结合高血压患者的疾病特征
（3）容量超负荷	
①静脉瘘	主动脉 – 腔动脉瘘分流模拟二尖瓣返流诱发心力衰竭模型 [59]。缺点：不能真实反映二尖瓣返流患者的心肌病变进展
②动脉返流	破坏主动脉：主动脉返流诱发心力衰竭模型，模型经超声引导，便于控制返流量 [60]。缺点：手术复杂，耗时长、有难度
（4）药物诱导	如 ISO、野百合碱和高盐饮食等；ISO 可诱导心肌肥厚和心力衰竭 [61]；野百合碱诱导以右心室肥厚和右心力衰竭 [62]，盐敏感大鼠通过高盐饮食诱发高血压和心力衰竭，优点：模拟临床高血压患者的心脏渐进性病变进程，无需手术。缺点：疾病进展缓慢，动物饲养成本高
2 HFpEF 大、小鼠模型	
（1）高血压	SHR、DSS 大鼠模型可诱导发生 HFpEF[63]。缺点：疾病进展缓慢，饲养成本高
（2）1 型糖尿病	Akita 基因突变和高剂量 STZ 模型均可诱导 1 型糖尿病模型。缺点：基因突变造模所需时间长，饲养成本高。高剂量 STZ 诱导可排除自身免疫系统对 1 型糖尿病的影响
（3）代谢综合征 /2 型糖尿病	基因突变（ob/ob 鼠、db/db 鼠、ZF/ZDF 大鼠）诱导；ob/ob 及 db/db 小鼠均可稳定诱发肥胖伴 2 型糖尿病稳定动物模型 [64]；ZF/ZDF 大鼠可以模拟循环脂质和胆固醇水平升高的代谢综合征 Akita（ins2Akita$^{+/-}$）突变导致的胰腺细胞衰竭 / 高剂量 STZ 破坏胰脏细胞

选择合适的模型来研究心血管病至关重要，研究人员需要对选择的特定心血管病鼠模进行仔细的设计、实验和解释，以便为心血管病的治疗提供可靠的线索。

利益冲突：无。

顾问：陈可冀、李立环

执笔专家（按模型顺序）：陈慧、郑乐民、郭延松、杨新春、李新立、王焱

专家组成员（按姓氏拼音排序）：安毅（青岛大学附属医院）、敖虎山（中国医学科学院阜外医院）、蔡军（中国医学科学院阜外医院）、曹宇（中南大学湘雅三医院）、陈斌（福建省心血管病研究所）、陈慧（福建医科大学省立临床医学院）、陈可冀（中国中医科学院西苑医院）、党爱民（中国医学科学院阜外医院）、郭小梅（华中科技大学附属同济医院）、郭延松（福建省心血管病研究所）、晋军（陆军军医大学新桥医院）、江松福（温州大学附属第一医院）、郭新贵（上海复旦大学附属华东医院）、李立环（中国医学科学院阜外医院）、李萍（南昌大学第二附属医院）、李新立（南京医科大学第一附属医院）、骆杰伟（福建医科大学省立临床医学院）、孙承波（连云港市第一人民医院）、田进伟（哈尔滨医科大学第二附属医院）、汪芳（北京医院）、王少明（福建省立医院）、王焱（厦门大学附属心血管病医院）、王新宴（中国人民解放军空军总医院）、谢华斌（厦门大学附属心血管病医院）、谢强（厦门大学附属第一医院）、熊尚全（福建中医药大学附属人民医院）、徐驯宇（福建医科大学省立临床医学院）、颜阿民（海南世纪医学检验所）、杨简（三峡大学附属中心人民医院）、杨柳青（福建省立医院）、杨新春（首都医科大学附属北京朝阳医院）、余惠珍（福建省立金山医院）、余静（兰州大学第二医院）、俞玲（福建省心血管病研究所）、张建成（福建医科大学省立临床医学院）、周亚丽（新疆自治区人民医院）、郑乐民（北京大学心血管研究所）

整理（按模型顺序）：王欢（福建医科大学省立临床医学院）、曹缓缓（北京大学医学部）、左琨（首都医科大学附属北京朝阳医院）、揭领军（厦门大学附属心血管病医院）

参 考 文 献

［1］《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组 .《中国心血管健康与疾病报告 2020》[J]. 心肺血管病杂志，

中国中西医结合杂志

2021，40（10）：1005–1009.

[2] Kurtz TW，Griffin KA，Bidani AK，et al. Recommendations for blood pressure measurement in animals：summary of an AHA scientific statement from the Council on High Blood Pressure Research，Professional and Public Education Subcommittee[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2005，25（3）：478–479.

[3] Houser SR，Margulies KB，Murphy AM，et al. Animal models of heart failure：a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circ Res，2012，111（1）：131–150.

[4] Daugherty A，Tall AR，Daemen MJAP，et al. Recommendation on design，execution，and reporting of animal atherosclerosis studies：a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circ Res，2017，121（6）：e53–e79.

[5] Lerman LO，Kurtz TW，Touyz RM，et al. Animal models of hypertension：a scientific statement from the American Heart Association[J]. Hypertension，2019，73（6）：e87–e120.

[6] Doris PA. Genetics of hypertension：an assessment of progress in the spontaneously hypertensive rat[J]. Physiol Genomics，2017，49（11）：601–617.

[7] Lighthall GK，Hamilton BP，Hamlyn JM. Identification of salt-sensitive genes in the kidneys of Dahl rats[J]. J Hypertens，2004，22（8）：1487–1494.

[8] Prasad K，George A，Ravi NS，et al. CRISPR/Cas based gene editing：marking a new era in medical science[J]. Mol Biol Rep，2021，48（5）：4879–4895.

[9] Kuro-o M，Hanaoka K，Hiroi Y，et al. Salt-sensitive hypertension in transgenic mice overexpressing Na^+-proton exchanger[J]. Circ Res，1995，76（1）：148–153.

[10] Ronzaud C，Loffing-Cueni D，Hausel P，et al. Renal tubular NEDD4-2 deficiency causes NCC-mediated salt-dependent hypertension[J]. J Clin Invest，2013，123（2）：657–665.

[11] Ercu M，Markó L，Schächterle C，et al. Phosphodiesterase 3A and arterial hypertension[J]. Circulation，2020，142（2）：133–149.

[12] Wang H，Zhu J，Cheng L，et al. Dominant role of CACNA1D exon mutations for blood pressure regulation[J]. J Hypertens，2022，40（4）：819–834.

[13] Kemp BA，Howell NL，Padia SH. Intrarenal ghrelin receptor inhibition ameliorates angiotensin Ⅱ-dependent hypertension in rats[J]. Am J Physiol Renal Physiol，2018，315（4）：F1058–F1066.

[14] Song P，Fang Z，Wang H，et al. Global and regional prevalence，burden，and risk factors for carotid atherosclerosis：a systematic review，meta-analysis，and modelling study[J]. Lancet Glob Health，2020，8（5）：e721–e729.

[15] Bennett BJ，Davis RC，Civelek M，et al. Genetic architecture of atherosclerosis in mice：a systems genetics analysis of common inbred strains[J]. PLoS Genet，2015，11（12）：e1005711.

[16] Hayek T，Azrolan N，Verdery RB，et al. Hypertriglyceridemia and cholesteryl ester transfer protein interact to dramatically alter high density lipoprotein levels，particle sizes，and metabolism. Studies in transgenic mice[J]. J Clin Invest，1993，92（3）：1143–1152.

[17] Lee YT，Lin HY，Chan YW，et al. Mouse models of atherosclerosis：a historical perspective and recent advances[J]. Lipids Health Dis，2017，16（1）：12.

[18] Rosenfeld ME，Averill MM，Bennett BJ，et al. Progression and disruption of advanced atherosclerotic plaques in murine models[J]. Curr Drug Targets，2008，9（3）：210–216.

[19] Leong XF，Ng CY，Jaarin K. Animal models in cardiovascular research：hypertension and atherosclerosis[J]. Biomed Res Int，2015，2015：528757.

[20] EminiVeseli B，Perrotta P，De Meyer GRA，et al. Animal models of atherosclerosis[J]. Eur J Pharmacol，2017，816：3–13.

[21] Leiva A，Contreras-Duarte S，Amigo L，et al. Gugulipid causes hypercholesterolemia leading to endothelial dysfunction，increased atherosclerosis，and premature death by ischemic heart disease in male mice[J]. PLoS One，2017，12（9）：e0184280.

[22] Kobayashi K，Forte TM，Taniguchi S，et al. The db/db mouse，a model for diabetic dyslipidemia：molecular characterization and effects of Western diet feeding[J]. Metabolism，2000，49（1）：22–31.

[23] Chiba T，Shinozaki S，Nakazawa T，et al. Leptin deficiency suppresses progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. Atherosclerosis，2008，196

中国中西医结合杂志

（1）：68–75.

[24] Joseph PG，Healey JS，Raina P，et al. Global variations in the prevalence，treatment，and impact of atrial fibrillation in a multi-national cohort of 153 152 middle-aged individuals[J]. Cardiovasc Res，2021，117（6）：1523–1531.

[25] Schüttler D，Bapat A，Kääb S，et al. Animal models of atrial fibrillation[J]. Circ Res，2020，127（1）：91–110.

[26] Bayer JD，Boukens BJ，Krul SPJ，et al. Acetylcholine delays atrial activation to facilitate atrial fibrillation[J]. Front Physiol，2019，10：1105.

[27] Charpentier F，Demolombe S，Escande D. Escande cardiac channelopathies：from men to mice[J]. Ann Med，2004，36（Suppl 1）：28–34.

[28] Hiram R，Naud P，Xiong F，et al. Right atrial mechanisms of atrial fibrillation in a rat model of right heart disease[J]. J Am Coll Cardiol，2019，74（10）：1332–1347.

[29] Scardigli M，Cannazzaro S，Coppini R， et al. Arrhythmia susceptibility in a rat model of acute atrial dilation[J]. Prog Biophys Mol Biol，2020，154：21–29.

[30] Iwasaki YK，Shi Y，Benito B，et al. Determinants of atrial fibrillation in an animal model of obesity and acute obstructive sleep apnea[J]. Heart Rhythm，2012，9（9）：1409–1416.

[31] Kirchhof P，Kahr PC，Kaese S，et al. PITX2c is expressed in the adult left atrium，and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression[J]. Circ Cardiovasc Genet，2011，4（2）：123–133.

[32] Dobrev D，Aguilar M，Heijman J， et al. Postoperative atrial fibrillation：mechanisms，manifestations and management[J]. Nat Rev Cardiol，2019，16（7）：417–436.

[33] Kaese S，Verheule S.Cardiac electrophysiology in mice：a matter of size[J]. Front Physiol，2012，3：345.

[34] 中国心血管健康与疾病报告编写组，中国心血管健康与疾病报告 2019 概要 [J]. 中国循环杂志，2020，35（9）：833–854.

[35] 中华医学会心血管病学分会精准心血管病学学组，中国医疗保健国际交流促进会精准心血管病分会专家组 . 单基因遗传性心血管疾病基因诊断指南 [J]. 中华心血管病杂志，2019，47（3）：175–185.

[36] Milani-Nejad N and Janssen PM. Small and large animal models in cardiac contraction research：advantages and disadvantages[J]. Pharmacol Ther，2014，141（3）：235–249.

[37] Maron BJ，Towbin JA，Thiene G，et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies：an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology，Heart Failure and Transplantation Committee；Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups；and Council on Epidemiology and Prevention[J]. Circulation，2006，113（14）：1807–1816.

[38] Du J，Zhang C，Liu J，et al. A point mutation（R192H）in the C-terminus of human cardiac troponin Ⅰ causes diastolic dysfunction in transgenic mice[J]. Arch Biochem Biophys，2006，456（2）：143–150.

[39] Lee WS，Kim J. Kim Application of animal models in diabetic cardiomyopathy[J]. Diabetes Metab J，2021，45（2）：129–145.

[40] Liao D，Chen W，Tan CY， et al. Upregulation of Yy1 suppresses dilated cardiomyopathy caused by Ttn insufficiency[J]. Sci Rep，2019，9（1）：16330.

[41] Chen PP，Patel JR，Powers PA，et al. Dissociation of structural and functional phenotypes in cardiac myosin-binding protein C conditional knockout mice[J]. Circulation，2012，126（10）：1194–205.

[42] Huber SA，Lodge PA.Coxsackievirus B-3 myocarditis in Balb/c mice. Evidence for autoimmunity to myocyte antigens[J]. Am J Pathol，1984，116（1）：21–29.

[43] Geisterfer-LowranceAA，Christe M， Conner DA，et al. A mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy[J]. Science，1996，272（5262）：731–734.

[44] Knollmann BC，Blatt SA，Horton K，et al. Inotropic stimulation induces cardiac dysfunction in transgenic mice expressing a troponin T（I79N）mutation linked to familial hypertrophic cardiomyopathy[J]. J Biol Chem，2001，276（13）：10039–10048.

[45] Miller T，Szczesna D，Housmans PR，et al.

中国中西医结合杂志

Abnormal contractile function in transgenic mice expressing a familial hypertrophic cardiomyopathy-linked troponin T（I79N）mutation[J]. J Biol Chem，2001，276（6）：3743–3755.

[46] Huang W，Szczesna-Cordary D. Molecular mechanisms of cardiomyopathy phenotypes associated with myosin light chain mutations[J]. J Muscle Res Cell Motil，2015，36（6）：433–445.

[47] Prabhakar R，Boivin GP，Grupp IL，et al. A familial hypertrophic cardiomyopathy alpha-tropomyosin mutation causes severe cardiac hypertrophy and death in mice[J]. J Mol Cell Cardiol，2001，33（10）：1815–1828.

[48] Kemi OJ，Ceci M，CondorelliG，et al. Myocardial sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase function is increased by aerobic interval training[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil，2008，15（2）：145–148.

[49] Konhilas JP，Maass AH，Luckey SW，et al. Sex modifies exercise and cardiac adaptation in mice[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol，2004，287（6）：H2768–H2776.

[50] Rysä J，Leskinen H，Ilves M，et al. Distinct upregulation of extracellular matrix genes in transition from hypertrophy to hypertensive heart failure[J]. Hypertension，2005，45（5）：927–933.

[51] Nath S，Ghosh SK，Choudhury Y. A murine model of type 2 diabetes mellitus developed using a combination of high fat diet and multiple low doses of streptozotocin treatment mimics the metabolic characteristics of type 2 diabetes mellitus in humans[J]. J Pharmacol Toxicol Methods，2017，84：20–30.

[52] Tang X，Jiang S，Zhang J，et al. Sex Differences in progression of diabetic cardiomyopathy in OVE26 type 1 diabetic mice[J]. Oxid Med Cell Longev，2020，2020：6961348.

[53] Zhou Y，Xiao H，Wu J，et al. Type Ⅰ diabetic Akita mouse model is C haracterized by abnormal cardiac deformation during early stages of diabetic cardiomyopathy with speckle-tracking based strain imaging[J]. Cell Physiol Biochem，2018，45（4）：1541–1550.

[54] Lai N，Kummitha CM，Loy F，et al. Bioenergetic functions in subpopulations of heart mitochondria are preserved in a non-obese type 2 diabetes rat model（Goto-Kakizaki）[J]. Sci Rep，2020，10（1）：5444.

[55] Guan P，Liang Y，Wang N. Fasudil alleviates pressure overload-induced heart failure by activating Nrf2-mediated antioxidant responses[J]. J Cell Biochem，2018，119（8）：6452–6460.

[56] Byrne NJ，Levasseur J，Sung MM，et al. Normalization of cardiac substrate utilization and left ventricular hypertrophy precede functional recovery in heart failure regression[J]. Cardiovasc Res，2016，110（2）：249–257.

[57] Toischer K，Rokita AG，Unsöld B，et al. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload[J]. Circulation，2010，122（10）：993–1003.

[58] Chen JQ，ChemalyElie R，Liang LF，et al. A new model of congestive heart failure in rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol，2011，301（3）：H994–1003.

[59] Abassi Z，Goltsman I，Karram T，et al. Aortocaval fistula in rat：a unique model of volume-overload congestive heart failure and cardiac hypertrophy[J]. J Biomed Biotechnol，2011，2011：729497.

[60] Wu J，You JY，Wang XY，et al. Left ventricular response in the transition from hypertrophy to failure recapitulates distinct roles of Akt，β-arrestin-2，and CaMK Ⅱ in mice with aortic regurgitation[J]. Ann Transl Med，2020，8（5）：219.

[61] Riba A，Deres L，Eros K，et al. Doxycycline protects against ROS-induced mitochondrial fragmentation and ISO-induced heart failure[J]. PLoS One，2017，12（4）：e0175195.

[62] Cops J，Haesen S，Moor BD，et al. Current animal models for the study of congestion in heart failure：an overview[J]. Heart Fail Rev，2019，24（3）：387–397.

[63] Yin Z，Zhang WX，Zhao DL. et al. Cardiac wall mechanics analysis in hypertension-induced heart failure rats with preserved ejection fraction[J]. J Biomech，2020，98：109428.

[64] AboumsallemJP，Muthuramu I，Mishra M，et al. cholesterol-lowering gene therapy prevents heart failure with preserved ejection fraction in obese type 2 diabetic mice[J]. Int J Mol Sci，2019，20（9）：2222.

（收稿：2021–12–30　在线：2022–08–03）
责任编辑：白　霞

中国中西医结合杂志