

大鼠慢性心衰急性加重模型方法学研究

张 珊, 郝春华, 张 蕊, 孙双勇, 王维亭*, 赵专友, 汤立达*

天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300310

摘要: **目的** 研究大鼠慢性心衰(HF)急性加重模型方法学。**方法** SD大鼠麻醉后,测定术前左室缩短分数(FS),结扎冠状动脉前降支(假手术组只穿线不结扎),8周后,测定术后FS,选取FS较术前下降50%以上的大鼠作为HF模型鼠,按FS心衰程度随机分为3组,每组10只。采用生理盐水作为容量负荷方式,按容量负荷程度分为轻度(1 mL/kg,即HF+轻度负荷组)、中度(2 mL/kg,即HF+中度负荷组)、重度(3 mL/kg,即HF+重度负荷组)3种模式,输注速度1 mL/min。假手术组同重度负荷模式。测定左室压最大上升/下降速率($\pm LVdp/dt_{max}$)、左室舒张末期压(LVEDP)、中心静脉压(CVP)、呼吸频率(RR)、心率(HR)并对数据进行统计学处理。**结果** HF大鼠给予不同容量负荷, $\pm LVdp/dt_{max}$ 出现不同程度降低,轻、中、重负荷心脏收缩功能恶化百分率分别可达40%、80%、100%;随着负荷加重,RR减低率逐渐增多,重度负荷可达到100%;轻、中、重度负荷HR降低幅度最大可达3.5%、7.5%、8.4%,CVP升高幅度分别最大可达23.7%、31.1%、51.5%;LVEDP升高幅度分别最大可达2.5、5.7、10.3 mmHg。与假手术组比较,中、重负荷组负荷后一段时间内 $\pm LVdp/dt_{max}$ 、LVEDP、CVP、RR、HR差异显著($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。**结论** 容量负荷法在一定程度上,可以使大鼠慢性心衰具备部分急性加重的特征。

关键词: 慢性心衰;急性加重;容量负荷;心脏收缩功能

中图分类号: R965.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)08-1380-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.003

Study on methodology of acute exacerbation heart failure model in rats

ZHANG Shan, HAO Chunhua, ZHANG Rui, SUN Shuangyong, WANG Weiting, ZHAO Zhuanyou, TANG Lida
Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Evaluation Co., Ltd., Tianjin 300310, China

Abstract: Objective To study a methodology of acute exacerbation heart failure model in rats. **Methods** After anesthesia, the preoperative left ventricular FS was detected in SD rats, and the anterior descending coronary artery was ligated (the sham group's line was not ligated, normal group). After 8 weeks, the postoperative FS was detected and the rats whose FS was decreased by more than 50% from the preoperative level were randomly divided into three groups (10 rats in each group) according to the degree of HF heart failure. Using NS as a volume overload, the postoperative rats were divided into three groups according to the degree of volume overload: HF + mild group (1 mL/kg); HF + moderate group (2 mL/kg); HF + severe group (3 mL/kg). The infusion rate was 1 mL/min. The NS load mode was used in the same manner as the heavy load mode in the normal group. $\pm LVdp/dt_{max}$, left ventricular end-diastolic pressure (VEDP), central venous pressure (CVP), respiratory rate (RR), and heart rate (HR) was detected and the data was performed statistical processing. **Results** $\pm LVdp/dt_{max}$ decreased to various degrees after the rats with heart failure were given series of volume overload. The percentage of systolic dysfunction in light, moderate and heavy capacity was 40%, 80%, and 100%, respectively; The reduced percentage of RR gradually increases as the capacity load increases and the heavy load can be reached at 100%; The maximum reduction of HR in light, medium, and severe load groups can reach 3.5%, 7.5%, and 8.4%, and the maximum increase of CVP can reach 23.7%, 31.1%, and 51.5%, and the maximum increase of LVEDP can be 2.5, 5.7, and 10.3 mmHg, respectively. Compared to sham group, $\pm LVdp/dt_{max}$, LVEDP, CVP, RR, and HR of moderate and severe groups had significantly difference. **Conclusion** To a certain extent, volume overload method can cause acute exacerbation heart failure.

Key words: chronic heart failure; acute exacerbation heart failure; volume overload; cardiac systolic function

收稿日期: 2018-04-26

第一作者: 张 珊(1994—),女,天津医科大学在读硕士生,主要从事心血管药理学研究。Tel: (022)84845240 E-mail: 15731113356@163.com

*通信作者: 王维亭(1974—),男,研究员,主要从事心血管药理学研究。Tel: (022)84845240 E-mail: wangwt@tjpr.com

汤立达(1963—),男,研究员,主要从事新药药理、新靶点药物分子设计及新药发现研究。Tel: (022)23006908 E-mail: tangld@tjpr.com

急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF) 是指继发于心脏功能异常而迅速发生或恶化的症状与体征, 包括新发 AHF 与慢性心衰急性失代偿 (acute decompensated heart failure, ADHF) 或急性加重 (acute exacerbation heart failure, AEHF) 两种类型^[1-2]。新发 AHF 的动物模型构建方法主要采用药物中毒诱发, 包括维拉帕米^[3]、普萘洛尔^[4-5]、戊巴比妥钠^[6-7]、普罗帕酮^[8-9]、阿霉素法^[10]、乙醇^[11]、丙咪嗪^[12]等。也有研究者采用冠脉结扎^[13]、冠状动脉球囊堵塞^[14]导致急性心肌坏死和损伤。这些方法一般不具备 AEHF 长期、终末疾病的病理基础, 不能作为 AEHF 模型来进行研究。采用阿霉素与脂多糖可诱发小鼠 AEHF^[15-17], 但未见 AEHF 的体征、症状与血流动力学、呼吸困难相关性指标的研究。本研究拟在大鼠慢性心衰病因、病理基础上, 采用容量负荷诱因法, 研究 AEHF 的相关性指标, 以探讨该模型构建方法学的可行性。

1 材料

1.1 实验动物

SD 大鼠, SPF 级, 雄性, 270~310 g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 实验动物生产许可证号 SCXK (京) 2016-0011。

1.2 主要仪器

Vevo 770TM-120 多普勒超声仪, Visual Sonics 公司产品; SPR-320NR (2F) Millar 压力导管, 美国 Millar 产品; MP150 多导生理信号采集系统, 美国 Biopac system Inc 产品; Pump11 Pico Plus Elite 输注泵, Harvard Apparatus 产品。

2 方法

2.1 心力衰竭 (HF) 模型的制备

大鼠经 ip 3%戊巴比妥钠 60 mg/kg 麻醉后, 胸部前外侧手术野区域经脱毛膏脱毛, 以多普勒超声仪测定术前左室缩短分数 (FS)。

胸部前外侧手术野常规消毒, 平行胸骨方向, 切开皮肤与肌层, 环肌层行荷包缝合, 切断左侧第四肋, 以止血钳扩开胸腔, 用环形钩将心脏拉出。在左心耳下方 3~4 mm 处冠脉前降支位置, 以 6/0 无损伤丝线穿线, 结扎冠状动脉前降支。将心脏放回胸腔, 抽出胸腔内空气, 关闭胸腔。假手术组动物仅在相应冠脉位置穿线, 不进行结扎, 其它手术过程与结扎动物相同。逐层缝合, 回笼饲养。冠脉结扎 8 周后, 以多普勒超声仪测定造模后 FS, 选取与术前比较 FS 下降 50%以上动物用于实验。

2.2 动物分组与容量负荷干预

慢性心衰形成后, 按 FS 程度将模型大鼠随机分为 3 组, 每组 10 只。采用生理盐水作为容量负荷方式, 按容量负荷程度分为轻度 (1 mL/kg, 即 HF+轻度负荷组)、中度 (2 mL/kg, 即 HF+中度负荷组)、重度 (3 mL/kg, 即 HF+重度负荷组) 3 种负荷模式, 输注速度 1 mL/min, 右侧股静脉插管, 采用输液泵进行输注。假手术组采用生理盐水方式与重度负荷模式相同。生理盐水输注开始后, 对测定指标连续检测 60 min。

2.3 多普勒超声仪测定 FS

以 Vevo 770TM-120 多普勒超声仪 17.5 MHz 探头测量超声心动图, 在左室短轴解剖位获取 M 模式图像并储存, 通过离线工作站软件测定 FS。

2.4 左室压最大上升/下降速率 ($\pm LVdp/dt_{max}$) 测定

采用 SPR-320NR (2F) Millar 压力导管, 经右侧颈动脉, 逆向插管至左心室, 测定左室舒张末期压 (LVEDP)、左室压最大上升速率 ($+LVdp/dt_{max}$)、左室压最大下降速率 ($-LVdp/dt_{max}$), 将 $\pm LVdp/dt_{max}$ 降低 <10%、11%~20%、21%~30%、>31% 分别定义为 0 级、1 级、2 级、3 级心衰程度; 将心功能从 0 级转变为 1 级以上, 定义为恶化, 根据恶化动物例数计算恶化率。计算负荷前后各指标增加率, 下同。

增加率 = (负荷后数值 - 负荷前数值) / 负荷前数值

2.5 中心静脉压 (CVP) 测定

采用液体压力传感换能器, 右侧颈外静脉插管法, 测定中心静脉压 (CVP)。

2.6 呼吸频率 (RR)、心率 (HR) 测定

采用呼吸压力换能器, 固定于前胸, 通过呼吸波测定 RR, 呼吸频率降低 10%以上为 RR 减低; HR 由 ECG II 导联测定。

2.7 数据处理

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异性采用单因素方差分析, 正态性、方差齐性资料采用单因素方差分析组间差异性, 两组间比较采用 LSD 法; 非正态、方差不齐资料采用 Kruskal wallis 非参数检验; 率的比较采用等级资料的卡方检验。

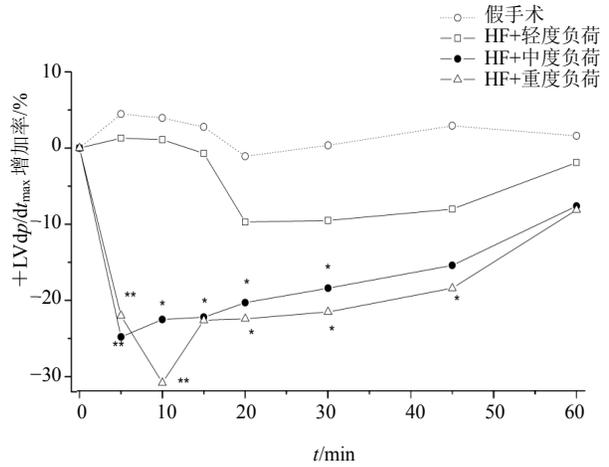
3 结果

3.1 $\pm LVdp/dt_{max}$ 变化

假手术组心脏收缩功能 $+LVdp/dt_{max}$ 未出现恶化, 且出现一过性增加现象, 平均最高增加可达 4.5%。心衰大鼠给予不同容量负荷, $+LVdp/dt_{max}$

出现不同程度降低,与假手术组比较,中度负荷组于输注生理盐水后 5~30 min、重度负荷组于负荷后 5~45 min +LVdp/dt_{max} 显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01); 轻度负荷+LVdp/dt_{max} 平均最高降低出现在 20 min, 幅度可达 9.7%, 而中、重负荷出现在 5~10 min, 幅度分别可达 24.8%、30.8%, 结果见图 1。轻、中、重负荷心脏收缩功能大鼠恶化率分别可达 40%、80%、100%, 与对照组比较, 随负荷程度加重, 心功能降低加重分级更加明显。结果见表 1。

假手术组心脏舒张心功能(-LVdp/dt_{max}) 未出现恶化, 且出现一过性增加现象, 平均最高增加可达 7.6%。心衰大鼠给予不同容量负荷, 可使心脏-LVdp/dt_{max} 出现不同程度降低, 轻、中、重负荷心脏舒张功能恶化率分别可达 40%、90%、100%。与假手术组比较, 中度负荷组于输注生理盐水后 5~30 min、重度负荷组于负荷后 5~45 min -LVdp/dt_{max} 显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001); 轻度



与假手术组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$
* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs sham group

图 1 负荷后心脏收缩功能+LVdp/dt_{max}变化 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 1 Changes of systolic function (+LVdp/dt_{max}) after volume overload ($\bar{x} \pm s, n=10$)

表 1 心脏收缩功能(+LVdp/dt_{max}) 降低加重分级

Table 1 Grading changes of systolic function (+LVdp/dt_{max})

分组	剂量/ (mL·kg ⁻¹)	动物+LVdp/dt _{max} 降低分级/%				恶化率/%
		0级	1级	2级	3级	
假手术	—	100	0	0	0	—
HF+轻度负荷	1	60	40	0	0	40*
HF+中度负荷	2	20	20	10	50	80***
HF+重度负荷	3	0	10	30	60	100***

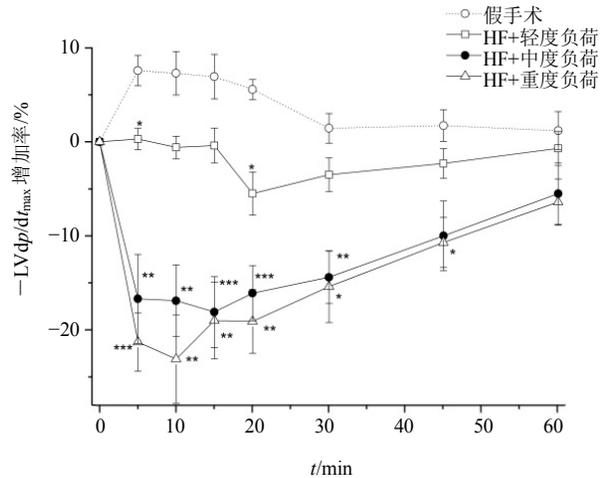
与假手术组比较: * $P<0.05$ *** $P<0.001$
* $P<0.05$ *** $P<0.001$ vs sham group

负荷-LVdp/dt_{max} 平均最高降低出现在 20 min, 幅度可达 5.5%, 而中、重度负荷出现在 10~15 min, 幅度分别可达 18.1%、23.1%。结果见图 2。

进一步分析表明, +LVdp/dt_{max} 与 -LVdp/dt_{max} 变化呈正相关, 中度负荷较重度负荷状态下, 二者相关性更高 ($R_{中度}=0.9843$, $R_{重度}=0.9578$), 且+LVdp/dt_{max} 改变较-LVdp/dt_{max} 稍明显。

3.2 RR 变化

假手术大鼠给予负荷后 RR 缓慢增加, HF 大鼠给予负荷后, 随着负荷加重, RR 减低率逐渐增多, 重度负荷可达到 100%, 结果见表 2。与假手术组比较, 中度负荷组于输注生理盐水后 5~30 min、重度负荷组于负荷后 5~60 min RR 显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01); 轻度负荷变化轻微, 中、重度负荷 RR 10~20 min 降至最低, 最大可分别降低 20.0%、22.8%, 结果见图 3。



与假手术组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$
* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs sham group

图 2 负荷后心脏舒张功能-LVdp/dt_{max}变化 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 2 Changes of diastolic function (-LV dp/dt_{max}) after volume overload ($\bar{x} \pm s, n=10$)

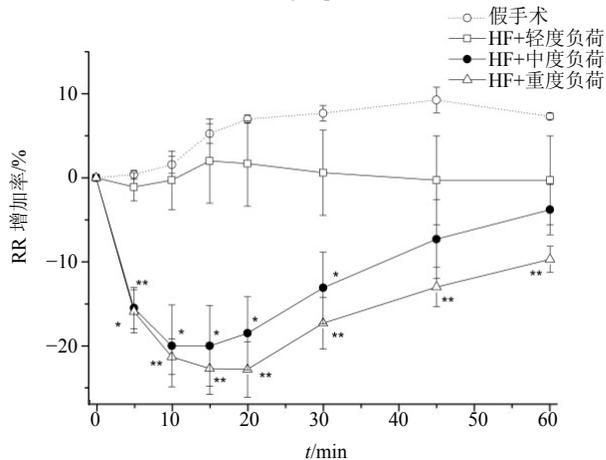
表2 大鼠RR减低率

Table 2 RR reduction rate of rats

分组	剂量/(mL·kg ⁻¹)	RR 减低率/%
假手术	—	0
HF+轻度负荷	1	50**
HF+中度负荷	2	70***
HF+重度负荷	3	100***

与假手术组比较: ***P*<0.01 ****P*<0.001

***P*<0.01 ***P*<0.001 vs sham group



与假手术组比较: **P*<0.05 ***P*<0.01

P*<0.05 *P*<0.01 vs sham group

图3 容量负荷后RR变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 3 Changes of RR after volume overload ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

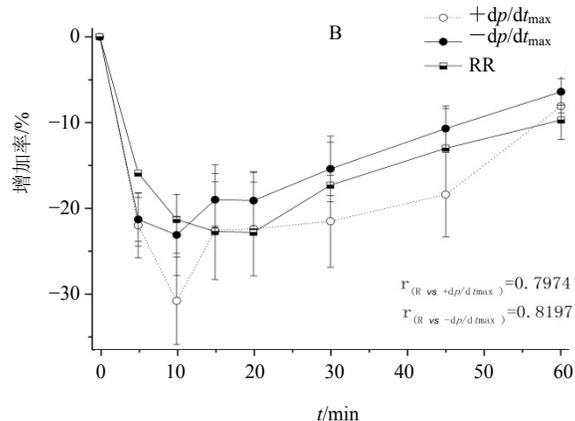
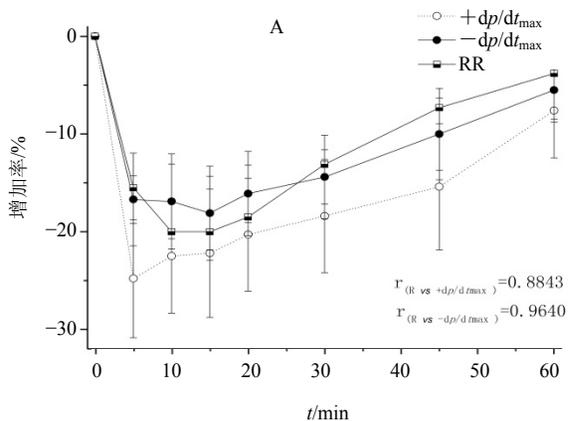


图4 中(A)、重(B)度负荷RR变化与 $\pm LVdp/dt_{max}$ 变化相关性 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 4 Correlation between respiration frequency in moderate (A) and severe (B) group with $\pm LVdp/dt_{max}$ ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

3.4.2 LVEDP变化 假手术大鼠组LVEDP一过性升高, 然后有降低趋势, 变化幅度小于1.0 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。与假手术组大鼠比较, 心衰大鼠给予不同容量负荷后, LVEDP显著升高, 轻、中、重度负荷升高幅度最大可达2.5、5.7、10.3 mmHg, 其中中、重度负荷组5~20 min差异显著 (*P*<0.05、0.01)。在中/重度负荷下, 峰值出现在5 min。结果见图7。

进一步分析显示, 中度负荷RR变化与- $LVdp/dt_{max}$ 相关性较与+ $LVdp/dt_{max}$ 相关性更高 ($r_{-LVdp/dt_{max} vs RR} = 0.9640$, $r_{+LVdp/dt_{max} vs RR} = 0.8843$); 重度负荷RR变化与- $LVdp/dt_{max}$ 相关性较与+ $LVdp/dt_{max}$ 相关性更高 ($r_{-LVdp/dt_{max} vs RR} = 0.8197$, $r_{+LVdp/dt_{max} vs RR} = 0.7974$)。结果见图4。

3.3 HR变化

假手术大鼠组HR稍有升高, 升高最大幅度为8.1%。与假手术组大鼠比较, 心衰大鼠给予不同容量负荷后, HR显著降低, 轻、中、重度负荷降低幅度最大可达3.5%、7.5%、8.4%, 与假手术组比较, 中、重度负荷组负荷后5~45 min差异显著 (*P*<0.05、0.01)。结果见图5。

3.4 前负荷变化

3.4.1 CVP变化 假手术大鼠组CVP一过性升高, 升高幅度小于10%, 5 min内达峰值, 15 min内基本恢复至初始水平。与假手术组比较, 心衰大鼠给予不同容量负荷后, CVP显著升高, 中、重度负荷组5~15 min、60 min差异性显著 (*P*<0.05、0.01), 轻、中、重度负荷升高幅度最大可达23.7%、31.1%、51.5%。结果见图6。

4 讨论

AHF包括新发AHF与ADHF或AEHF两种类型, 其中AEHF更为多见, 占AHF的70%~80%。AHF预后很差, 住院病死率为3%, 6个月的再住院率约50%, 5年病死率高达60%^[1]。AEHF本身具有心脏结构或功能损伤等疾病病因、病理生理基础, 诱因包括感染、心律失常、高血压、不恰当地调整或停止药物(治疗依从性差)、钠盐过量摄入,

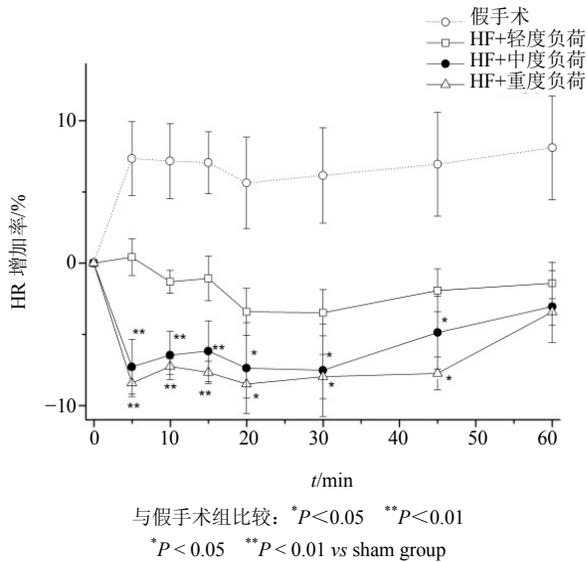


图5 容量负荷后HR变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 5 Changes of HR after volume overload ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

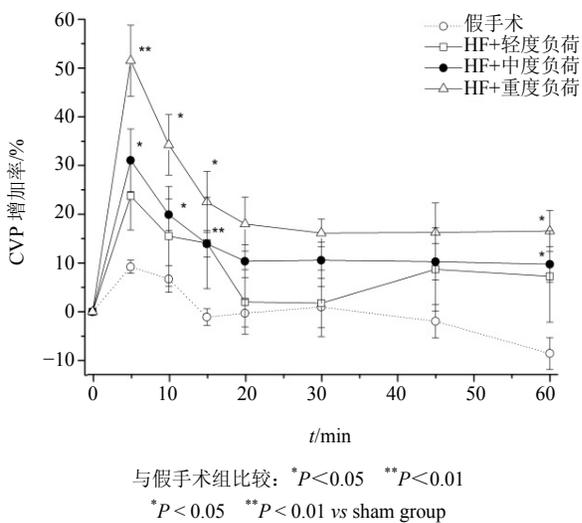


图6 容量负荷后CVP变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 6 Changes of CVP after volume overload ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

过多或过快输注液体等。根据临床病因、诱因，以及病理生理特征构建疾病动物模型，是药理、药效学科进行新药研发的重要手段与基础。

段伟等^[15]采用尾iv阿霉素，每周每次5 mg/kg，连续6周，累积总剂量30 mg/kg，7周后尾iv细菌脂多糖5 mg/kg，可建立ADHF动物模型。该ADHF模型小鼠死亡率增加，心肌细胞受损明显、间质水肿、炎性细胞浸润明显增多，与慢性心力衰竭组比较，脑钠肽、白细胞介素-6、Bax蛋白的表达均明显增高，证实细菌脂多糖注射后炎性细胞因子明显增多，心肌细胞凋亡明显增多，心功能急性下降。该

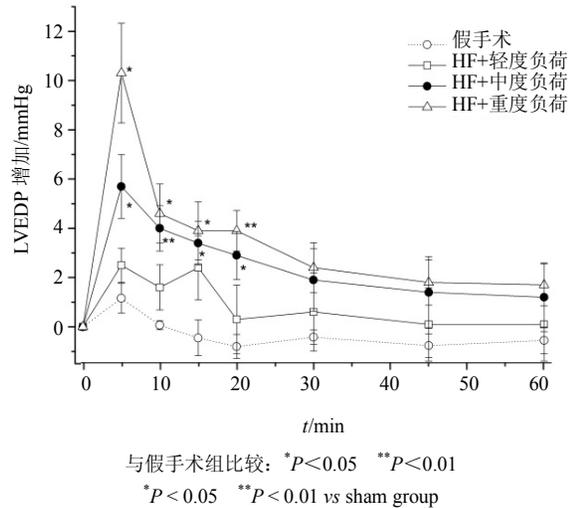


图7 容量负荷后LVEDP变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 7 Changes of LVEDP after volume overload ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

模型的特点是心肌毒性损伤病变为病因，感染为诱因。缺点是阿霉素毒性广泛，不仅具有心脏毒性，还具有骨髓抑制，肝脏、胃肠道、皮肤等营养代谢系统损伤，与很多临床病人的基础病变特征有一些差异。

临床研究资料表明，心肌缺血与梗死是慢性心衰的最常见原因。本研究构建的AEHF，同时具备病因与诱因双重特征：一是具有慢性心衰的病理疾病基础，大鼠结扎冠脉前降支，可导致心肌缺血与坏死、梗死，一般经过1个月后可出现慢性心衰终末疾病，表现为左室射血分数EF、缩短分数FS、以及 $\pm LVdp/dt$ 降低，同时伴有心肌肥厚与心脏构型改变^[18]；二是在心衰病理生理基础上，通过体液负荷作为诱发因素。在该模型上，不同体液或容量负荷诱发后，急性加重程度有所差异。

笔者认为，作为典型心衰加重的首要特征，应表现为收缩功能在已经减弱基础上的进一步下降。考虑到动物输液体积药理学一般常规与伦理学，以及心功能测定数据的波动性等因素，本研究将1、2、3 mL/kg液体量，分别定义为轻、中、重度负荷，把 $\pm LVdp/dt_{max}$ 降低 $< 10\%$ 、 $11\% \sim 20\%$ 、 $21\% \sim 30\%$ 、 $> 31\%$ 分别定义为0级、1级、2级、3级心衰程度，便于体液容量负荷对加重程度影响的理解与分析。本模型显示，心衰大鼠收缩功能 $\pm LVdp/dt_{max}$ 较假手术组明显降低，容量负荷进一步诱发后， $\pm LVdp/dt_{max}$ 进一步下降，轻、中、重度负荷下，心脏收缩功能恶化百分率分别可达40%、80%、100%；随负荷程度加重，心功能降低加重分

级更加明显。本结果提示, 负荷过重, 急性加重程度与几率越低, 反之越高。但这种加重程度并不稳定, 一直处于动态调节中, 这可能与体液再分布、心功能代偿、血管尤其容量毛细血管张力调节, 以及肾脏水盐调节等多种因素有关。本模型中, 心脏舒张功能 $-LVdp/dt_{max}$ 亦明显下降, 且与 $+LVdp/dt_{max}$ 变化呈正相关, 且中度负荷较重度负荷相关性更高。

其次, 作为典型心衰加重的另一个特征, 应该具有与临床症状相似的呼吸功能指标改变。本研究中, HF大鼠给予负荷后, 随着负荷加重, RR减低动物百分率逐渐增多, 中度负荷达70%, 重度负荷可达到100%, 提示该模型符合慢性心衰急性加重呼吸困难的临床特征。该模型中, RR变化与 $-LVdp/dt_{max}$ 相关性较与 $+LVdp/dt_{max}$ 相关性更高, 这可能是心脏舒张功能变化对肺淤血加重或缓解更为密切有关。

另外, 本研究采用体液容量负荷作为诱发因素, 容量负荷指标CVP、LVEDP应该是体现容量负荷大小的最直接指标, 检测CVP、LVEDP, 可直观了解造模干预手段的科学性、准确性, 以及动态过程。本研究表明, 心衰大鼠给予不同容量负荷后, CVP显著升高, LVEDP显著升高, 提示体液容量负荷的干预是成功的。

该模型研究结果同时提示, 容量负荷变化的不稳定性与心脏功能急性加重程度变化的不稳定性有密切关系, 这种不稳定性也造成了该模型在实际应用中的缺陷, 为新药有效性, 有效强度评测, 以及机理探索造成一定影响。该研究中, 容量负荷变化规律也可能与生理盐水作为体液容量负荷介质及其负荷量有关, 采用其他负荷介质, 如血浆、高分子右旋糖酐等, 有可能出现新的、不同的急性加重变化特征。同时, 本模型仅研究了RR变化, 未对变化幅度进行研究。本模型构建方法学尚需要阳性药物进一步验证, 检验可靠性, 后续工作会继续深入探讨。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.

[2] Markku S. Nieminen, Martin R. Cowie, Helmut Drexler etc. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on acute heart failure of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2005, 26(4): 384-416.

[3] 高志, 王天佑, 林昌锦. 维拉帕米诱导急性心衰的实

验研究 [J]. 首都医科大学学报, 2000, 21(4): 312-314.

[4] 郭芳芳, 厉保秋, 马剑锋, 等. 普萘洛尔致犬急性心衰模型的方法学研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2008, 29(3): 194-196.

[5] Mitsumaru A, Yozu R, Inoue Y, et al. Experimental study of combination of extraortic balloon counterpulsation and ventricular assist cup to acute heart failure in dogs [J]. ASAIO J, 1997, 43(3): 187-192.

[6] 许庆文, 卢传坚, 欧明, 等. 干姜提取物对兔急性心衰模型的保护和治疗作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(4): 244-247.

[7] 张建平, 吴明华, 徐焯. 强心益气汤对急性心力衰竭模型家兔的作用 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(3): 104-106.

[8] 曾代文, 彭成, 余成浩, 等. 附子干姜组分配伍对急性心衰心阳虚证大鼠血流动力学的影响 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(5): 93-96.

[9] 杜彩霞, 张凯, 赵献敏, 等. 急性心力衰竭模型的建立及“以方测证”研究 [J]. 河南中医, 2017, 37(8): 1367-1369.

[10] 赵志国, 李军云, 蒋晔, 等. 蜈蚣酸性蛋白对急性心力衰竭大鼠心功能的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(2): 106-109, 147.

[11] 刘昊琛, 邓忠, 张忆雯, 等. 乙醇致家兔急性心衰模型的建立 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2012, 33(4): 435-438.

[12] Mitsumori Y, Nakamura Y, Hoshiai K, et al. In vivo canine model comparison of cardiovascular effects of antidepressants milnacipran and imipramine [J]. Cardiovasc Toxicol, 2010, 10(4): 275-282.

[13] 陈晨, 浦国华, 李占清, 等. 建立犬急性左心衰模型行左室辅助的经验总结 [J]. 中国体外循环杂志, 2003, 1(4): 229-230.

[14] 黄军. 洋地黄对急性心肌梗死合并急性心力衰竭的左室重塑及胶原代谢的影响 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014.

[15] 段伟, 李力, 刘新宾, 等. 肝细胞生长因子对急性失代偿性心力衰竭模型小鼠的保护 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(2): 252-256.

[16] Imbaby S, Ewais M, Essawy S, et al. Cardioprotective effects of Curcumin and nebivolol against doxorubicin-induced cardiac toxicity in rat [J]. Hum Exp Toxicol, 2014, 33(8): 800-813.

[17] 陈琪. 脂多糖预处理催老大鼠急性肺损伤时新功能改变及机制 [D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2007.

[18] 王维亭. 心衰大鼠彩色多普勒超声特征及黄芪注射液的抗心衰作用 [J]. 中草药, 2006, 37(suppl): 54-58.