

心力衰竭动物建模的进展

游月婷¹ 黄刚¹ 张小刚² 张亚丽² 邓自刚³ 屈树新⁴ 靳忠民² 徐俊波¹

(1. 成都市第三人民医院心内科 西南交通大学附属医院 西南交通大学医学院, 四川 成都 610031; 2. 西南交通大学机械工程学院, 四川 成都 610031; 3. 西南交通大学牵引动力国家重点实验室, 四川 成都 610031; 4. 西南交通大学材料科学与工程学院, 四川 成都 610031)

【摘要】 心力衰竭是一组复杂临床综合征, 是多种心脏疾病的严重表现或终末阶段, 其发病率和病死率逐年增高, 严重危害着人类的身体健康。心力衰竭的发病机制和干预治疗仍需进一步的研究, 建立成熟稳定的动物模型是研究前提。现对常用的各种心力衰竭动物模型的制作原理和优缺点进行归纳整理, 并列举了各模型的临床应用, 给研究者在根据研究目的选择不同动物模型时提供参考。

【关键词】 心力衰竭; 动物模型; 制作原理; 临床应用

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.12.012

Animal Models Establishment of Heart Failure

YOU Yueting¹, HUANG Gang¹, ZHANG Xiaogang², ZHANG Yali², DENG Zigang³, QU Shuxin⁴, JIN Zhongmin², XU Junbo¹

(1. Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, School of Medicine, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. School of Mechanical Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China; 3. State Key Laboratory of Traction Power, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China; 4. School of Materials Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Heart failure is a kind of complex clinical syndrome, which is a serious manifestation or terminal stage of various heart diseases. Its morbidity and fatality rate are increasing year by year, which seriously endanger human health. The pathogenesis and intervention of heart failure still need further research, which require the establishment of mature and stable animal models. This review summarizes the manufacturing principles, advantages and disadvantages of common animal models of heart failure, and lists the clinical applications of each model to provide studies with references when choosing different animal models.

【Key words】 Heart failure; Animal models; Production principles; Clinical applications

心力衰竭(心衰)是一种复杂的临床综合征, 是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段, 其死亡率和再住院率居高不下^[1]。发达国家的成人患心衰患病率为 1%~2%, 在中国 35~74 岁人群心衰患病率约为 0.9%^[2]。而动物模型作为研究心衰的重要载体, 能在研究心衰的潜在病理生理机制和治疗手段中发挥重要作用。现对目前常用的不同病因所致的心衰动物模型做一综述。

1 心衰模型常用动物

心血管研究中常用的动物有大小鼠、家兔、犬、猪和绵羊。常用动物大小鼠和家兔具有价格便宜、安置

方便和孕期短的优点; 猪、犬和绵羊的心血管系统与人类更相似, 是心脏研究的理想模型, 但获取、安置困难并且孕期长。

2 心衰建模方法

心衰有多种不同的表型和病因, 涉及心肌收缩力异常、血流动力学改变、心室重塑、神经体液激活和细胞因子过度表达等多个方面, 研究人员常须根据具体研究来建立不同的动物模型。目前常用的有压力负荷模型、容量负荷模型、缺血性模型、快速起搏模型、药物诱导模型、转基因型和遗传型心衰模型。

基金项目: 成都市科技局技术创新研发项目 ENVISION 研究 (2019-YF05-00523-SN); 西南交通大学医工结合培育专项重点项目 (2682021ZTPY026)

通信作者: 徐俊波, E-mail: xujunbo2000@sina.com

2.1 压力负荷心衰模型

主动脉缩窄(transverse aortic constriction, TAC)建立的心衰模型是研究压力超负荷后心脏发生不良重构的常用模型,其原理是将升主动脉或腹主动脉与缩窄环或注射针头捆绑在一起造成主动脉狭窄。Eichhorn 等^[3]建立一种微创闭胸的 TAC 术式,在超声协助下经第二肋间外侧手术入路结扎小鼠的主动脉弓,术后 21 d 小鼠的收缩压、收缩末期容积以及舒张末期容积均显著升高。与传统 TAC 术式相比,该术式最大的优点在于不切断肋骨进行 TAC,将手术创伤降到最低。TAC 建立的心衰模型稳定性较好,重复性较高,接近临床上因主动脉狭窄导致的慢性心衰,缺点在于造模周期相对较长^[4]。

肺动脉环缩术(pulmonary artery banding, PAB)的原理是手术缩窄肺动脉,使右心室后负荷增加,排泄障碍,进而导致右心室肥厚并发展为右心衰。Ukita 等^[5]通过左肺动脉结扎结合进行性主肺动脉环扎诱导绵羊肺动脉高压和右心室肥厚模型,该方法可根据动物的耐受性来调节右心室后负荷,动物急性死亡率低,模型重复性好,手术创伤小,建模过程持续 60 d。

盐负荷法通过模仿高血压心脏病的病理过程来制作心衰模型,使其出现水钠潴留,加重心脏前后负荷,高盐饲料(8% NaCl)喂养大鼠 8 周可建立射血分数保留性心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)动物模型^[6]。该模型呈现慢性心衰的早期病理生理变化,操作简单,价格便宜,缺点在于建模所需时间久。

2.2 容量负荷心衰模型

心脏瓣膜关闭不全和动静脉瘘可致容量负荷(前负荷)增加。动静脉瘘模型常选择在腹主动脉和下腔静脉、股动脉和股静脉及颈动脉和颈内静脉间行造瘘术,使血液从动脉系统分流到静脉系统,以增加回心静脉血量和心脏前负荷,最终导致心力衰竭^[7]。腹主动脉-腔静脉分流术是一种简单快速有效的术式, Yamamoto 等^[8]术中暴露腹主动脉及下腔静脉,从腹主动脉进针,穿透腹主动脉与下腔静脉的相邻壁面,再封闭主动脉穿刺口,肉眼可见下腔静脉内的搏动性动脉血流是分流成功的标志。术后数周内动物出现失代偿性心室肥厚及心功能下降^[7]。这种模型的优点在于操作简单,适于研究舒张性心衰^[9],剖腹手术引起创伤性较大。

猪二尖瓣反流(mitral regurgitation, MR)模型是一种常见模型,经心导管介入切断二尖瓣腱索建立 MR 模型^[10]。左心室前负荷突然增加,心脏无法适应突然的血流动力学改变而发生急性心衰^[11]。该模型适于

研究急性心衰,但不适用于小动物。

2.3 缺血性心衰模型

心肌缺血或心肌梗死是致心衰的常见危险因素,通过结扎冠状动脉左前降支可模拟缺血性心衰^[12]。Chinyere 等^[12]通过左侧开胸手术,将结扎带固定在大鼠左冠状动脉近端以进行闭塞,三周后的超声心动图筛查显示心衰大鼠的左室射血分数降低至 40% 以下。小动物心脏小、搏动快,肉眼难以辨认左冠状动脉,对操作者的水平要求高。

冠状动脉微栓塞术利用导管介入技术将汞、塑料微球等栓塞物质注入动物冠状动脉,模拟慢性缺血性心衰的病理过程。Abukar 等^[13]在 3 周内对绵羊进行连续 3 次栓塞术,将微球(45 μm , 1.3 mL)注入左冠状动脉近端或冠状动脉左降支,12 ~ 14 周后绵羊的射血分数降低至 45% 以下。术后有明显的左心室功能障碍、心室扩张、血管阻力增加及神经内分泌系统激活^[14]。该模型的优点在于经皮诱导冠状动脉栓塞创伤小,反映心衰的自然病理变化和血流动力学变化;缺点在于确定栓塞冠状动脉的精确长度及部位难度较大,仅适用于大动物,费用较高。

2.4 快速起搏心衰模型

快速起搏使心肌耗氧量增加,破坏钙离子通道和细胞间质结构,导致心室重塑诱发心衰。经静脉将起搏导线插入实验动物的右心室心尖部,连接脉冲发生器,起搏频率为 180 ~ 240 次/min,在 3 ~ 5 周内诱导产生充血性心衰^[15],呈现出与人类心衰相似的血流动力学及神经激素等方面的变化^[15]。快速起搏心衰模型适用于大动物,建模方法简单、创伤小、建模过程可控,但难以模拟充血性心衰的全部特点,与缺血性心衰和高血压心脏病引起的组织结构改变截然不同。

2.5 药物诱导的心衰模型

目前常用的造模药物有阿霉素和异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO),注入动物体内会引起心脏损伤或心肌功能异常从而导致心衰。阿霉素是一种蒽环类化疗药物,是治疗多种血液系统肿瘤和实体肿瘤的基础药物,其对心脏的毒性会导致心肌细胞损伤和心脏功能下降^[16]。Lódi 等^[17]经大鼠尾静脉注射 1.5 mg/kg 阿霉素,随后大鼠射血分数和心输出量降低,左心室舒张末期和收缩期内径指数增加。左心室功能不稳定是该模型的缺点,易导致致死性心律失常。

ISO 是一种 β -肾上腺素能受体激动剂,根据给药剂量和时间可建立三种模型:低剂量 ISO [0.3 ~ 6.0 mg/(kg·bw)] 给药 1 ~ 3 周可诱导以心肌纤维化和坏死为特征的心肌肥厚模型;中等剂量的 ISO [10 ~ 85 mg/(kg·bw)] 连续给药两次可建立急性心肌梗死

模型;大剂量的 ISO [150 ~ 300 mg/(kg·bw)] 单次给药即可诱导弥漫性的心肌坏死^[18]。该方法建立心衰模型操作简单、可重复性高、创伤小。

2.6 转基因型和遗传型心衰模型

转基因动物模型可模拟人类疾病的基因型和表型,使人们能从细胞、组织、器官及全身水平了解疾病特异的 心脏功能^[19]。自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 是一种常用的遗传

性高血压模型,用于模拟人类高血压引发的心衰,以及研究从心脏重塑到心衰的转变过程^[14]。Jiang 等^[20] 删除出生后小鼠心肌细胞中的 Rhau (一种具有 G4 分解酶活性的 RNA 结合蛋白),Rhau 缺乏的小鼠出现进行性心室重塑、心衰甚至死亡。转基因模型能为心衰的基因治疗提供理论基础,但不能完全真实反映临床患者的病因以及病理情况。

对不同心衰建模方法优、缺点的比较见表 1。

表 1 不同心衰建模方法比较

| 建模方法 | 优点 | 缺点 | 参考文献 |
|--|----------------------|--------------------|---------|
| 主动脉缩窄法:缩窄环或缝线造成动脉狭窄 | 重复性高,稳定性好 | 手术创伤大,成功率依赖于操作者 | [3] |
| 肺动脉环扎术:结扎肺动脉 | 右心衰模型,重复性好 | 建模时间长 | [5] |
| 盐负荷法:高盐饮食喂养 | 反映慢性心衰的早期病理生理变化,操作简单 | 建模时间长 | [6] |
| 动静脉分流术:在动静脉间穿刺造瘘 | 适于研究舒张性心衰,操作简单 | 手术创伤大 | [7] |
| 二尖瓣反流术:经导管介入切断实验动物的二尖瓣腱索 | 适于研究急性心衰,创伤小,操作简单 | 不适用于小型动物 | [10] |
| 冠状动脉结扎术:夹闭实验动物的冠状动脉左前降支 | 模拟临床上因冠状动脉阻塞引起的心肌梗死 | 动物围手术期死亡率高,操作难度大 | [21] |
| 冠状动脉微栓塞术:导管介入将栓塞物质注入动物的冠状动脉 | 反映慢性缺血性心衰的病理过程 | 难以精准定位栓塞冠状动脉的长度及位置 | [13] |
| 快速起搏法:导线插入右心室心尖部,起搏频率为 180 ~ 240 次/min | 操作简单,创伤小 | 难以模拟充血性心衰的全部特点 | [15] |
| 药物诱导法 | 操作简单,创伤小,可重复性高 | 存在致死性心律失常的风险 | [17-18] |
| 基因技术:过度表达、敲除或加入目的基因 | 能为心衰的基因治疗提供理论基础 | 难以完全反映患者的真实病因和病理情况 | [22] |

3 不同病因心衰动物模型

3.1 缺血性心肌病

冠状动脉狭窄引起部分心肌细胞缺血坏死,心肌缺血模型能再现冠心病患者心衰的发展过程,冠状动脉结扎术最常用,冠状动脉栓塞术次之,液压封堵器或无氧环缩窄器以及冷冻损伤模型则少见^[23]。

3.2 扩张型心肌病

扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 是最常见的遗传性心脏病^[24],快速起搏法常用来建立 DCM 模型,以研究左室收缩功能障碍、心肌细胞收缩功能障碍和神经激素激活^[15]。研究人员利用重组酵母酶 D-氨基酸氧化酶,快速、特异、可逆地控制心肌细胞中的氧化还原应激反应,成功建立 DCM 化学遗传模型^[25]。

3.3 糖尿病心肌病

糖尿病使患者发生心衰的风险增加 5 倍,心血管并发症是糖尿病患者高死亡率的主要原因^[26]。链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 与葡萄糖结构相似,对胰

腺 β 细胞有毒性作用;腹腔注射后,STZ 会被葡萄糖转运蛋白 2 转运到胰腺 β 细胞,致其坏死^[27]。OVE26 小鼠是一种 1 型糖尿病模型,其胰腺 β 细胞过度表达钙结合蛋白钙调蛋白,致胰腺 β 细胞损伤^[28]。高脂饮食可诱导肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的动物模型^[29]。

3.4 高血压心脏病

高血压是充血性心衰的相关因素,常将 SHR 作为研究高血压心衰的动物模型,其病理学类似于人类原发性高血压^[30]。

3.5 肥厚型心肌病

肥厚型心肌病的动物模型可通过诱导甲亢性心肌病来建立。甲亢性心肌病是指过多的甲状腺激素直接或间接作用于心脏而引起的心脏增大、心功能不全和心房颤动等一系列心血管疾病。连续腹腔注射 100 μg 左旋甲状腺素 28 d,可建立甲亢性心脏病心肌肥厚动物模型^[31]。

3.6 瓣膜性心脏病所致心衰

二尖瓣反流模型可重现二尖瓣关闭不全引起的心衰^[10], 主动脉缩窄术可模拟主动脉瓣狭窄导致的心衰^[4]。

表 2 不同病因心衰模型的选择

| 不同病因心衰 | 可选模型 |
|--------|--------------------------|
| 缺血性心脏病 | 冠状动脉结扎术、冠状动脉微栓塞术 |
| DCM | 快速起搏心衰模型、DCM 遗传模型 |
| 糖尿病心脏病 | STZ 模型、OVE26 小鼠模型、高脂饮食模型 |
| 高血压心脏病 | 压力负荷模型、SHR 模型 |
| 肥厚型心脏病 | 甲亢性心脏病模型 |
| 瓣膜性心脏病 | MR 模型、TAC 模型 |

4 不同表型心衰动物模型

HFpEF 表现为舒张功能障碍, 通常是慢病的结果, 如高血压、糖尿病、心房颤动、衰老、肥胖或肾功能障碍^[32]。高血压脱氧皮质酮-醋酸脱氧皮质酮-盐处理猪是射血分数保持不变的早期心衰模型, 在该模型中, 醋酸脱氧皮质酮猪出现左心室向心性肥厚和左心房扩张, 而安静状态下左室射血分数和心衰症状无明显变化^[33]。

射血分数降低性心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 则表现为收缩功能障碍, 多种心脏疾病可导致 HFrEF, 包括冠心病和心肌梗死^[34]。通过诱导这些疾病模型的病程进一步发展则可得 HFrEF 模型^[35]。

HFrEF 和 HFpEF 模型已建立并优化, 但理想的中间范围射血分数心力衰竭模型尚待开发和建立。

5 器械及药物研究中常用的动物模型

近年来, 治疗心衰的器械推陈出新, 如心肌收缩调节器^[36]、迷走神经刺激系统^[37]等。在器械研究中, 大型动物常作为研究对象, 冠状动脉微栓塞术是最常用的造模技术, 因其创伤小, 能保留动物的胸腔解剖结构, 利于后期的设备植入^[38]。药物研究更倾向于性价比比较高的小型动物, 建模方式常根据具体研究选择。

6 小结与展望

心衰的死亡率与再入院率不断攀升, 其治疗是现在心血管领域的研究焦点和难点。而心衰动物模型作为研究心衰的重要载体, 在研究治疗心衰的药物和器械方面是不可或缺的。不同心衰动物模型的心功能改变及机制各有不同, 选择合适的心衰模型是研究成功的前提, 本文综述了国内外的多种用于研究心衰的动物模型, 为各位同道提供参考。在研究目前常用的心衰动物模型时, 也应该发展更符合临床需求的模型, 来进一步探索心衰的发病机制以及病理生理学, 并为研究心衰的新疗法提供更好的平台。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 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 2018 [J]. 中华心力衰竭和心脏病杂志, 2018(4): 196-225.
- [2] 徐俊波, 黄刚, 蔡琳, 等. 2019 ESC-HFA 射血分数保留性心力衰竭诊断共识的解读 [J]. 心血管病学进展, 2019, 40(9): 1193-1195, 1211.
- [3] Eichhorn L, Weisheit CK, Gestrich C, et al. A closed-chest model to induce transverse aortic constriction in mice [J]. J Vis Exp, 2018, (134): e57397.
- [4] Bosch L, de Haan JJ, Bastemeijer M, et al. The transverse aortic constriction heart failure animal model: a systematic review and meta-analysis [J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(6): 1515-1524.
- [5] Ukita R, Tipograf Y, Tumen A, et al. Left pulmonary artery ligation and chronic pulmonary artery banding model for inducing right ventricular-pulmonary hypertension in sheep [J]. ASAIO J, 2021, 67(1): e44-e48.
- [6] Liu J, Ji XX, Fu Y, et al. Early passive leg movement prevents against the development of heart failure with preserved ejection fraction in rats [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 655009.
- [7] Abassi Z, Goltsman I, Karraam T, et al. Aorticaval fistula in rat: a unique model of volume-overload congestive heart failure and cardiac hypertrophy [J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 729497.
- [8] Yamamoto K, Protack CD, Tsuneki M, et al. The mouse aorticaval fistula recapitulates human arteriovenous fistula maturation [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305(12): H1718-H1725.
- [9] 陈会花, 章忱, 吕峰. 舒张性心力衰竭实验动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(3): 336-339.
- [10] Watanabe S, Bikou O, Hajjar RJ, et al. Swine model of mitral regurgitation induced heart failure [J]. Methods Mol Biol, 2018, 1816: 327-335.
- [11] Li B, Cui Y, Zhang D, et al. The characteristics of a porcine mitral regurgitation model [J]. Exp Anim, 2018, 67(4): 463-477.
- [12] Chinyere IR, Moukabay T, Hutchinson MD, et al. Progression of infarct-mediated arrhythmogenesis in a rodent model of heart failure [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2021, 320(1): H108-H116.
- [13] Abukar Y, Lever N, Pachen M, et al. Impaired baroreflex function in an ovine model of chronic heart failure induced by multiple coronary microembolizations [J]. Front Physiol, 2019, 10: 1420.
- [14] Janssen PML, Elnakish MT. Modeling heart failure in animal models for novel drug discovery and development [J]. Expert Opin Drug Discov, 2019, 14(4): 355-363.
- [15] Powers JC, Recchia F. Canine model of pacing-induced heart failure [J]. Methods Mol Biol, 2018, 1816: 309-325.
- [16] 徐俊波, 黄刚, 蔡琳, 等. 肿瘤心血管病学的循证临床实践 [J]. 心血管病学进展, 2020, 41(5): 468-471.
- [17] Lodi M, Priks D, Fülöp GÁ, et al. Advantages of prophylactic versus conventionally scheduled heart failure therapy in an experimental model of doxorubicin-induced cardiomyopathy [J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 229.
- [18] 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.
- [19] Hornyk T, Rieder M, Castiglione A, et al. Transgenic rabbit models for cardiac disease research [J]. Br J Pharmacol, 2021 Apr 6. DOI: 10.1111/bph.15484.
- [20] Jiang M, Hu H, Zhao K, et al. The G4 resolvase RHAU modulates mRNA translation and stability to sustain postnatal heart function and regeneration [J]. J Biol Chem, 2021, 296: 100080.
- [21] Molinari F, Malara N, Mollace V, et al. Animal models of cardiac cachexia [J]. Int J Cardiol, 2016, 219: 105-110.
- [22] Camara AKS, Stowe DF, O-Uchi J, et al. Editorial: genetic modification of cardiac tissue [J]. Front Cardiovasc Med, 2019, 6: 93.
- [23] Lindsey ML, Bolli R, Canty JM, et al. Guidelines for experimental models of myocardial ischemia and infarction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018,

- 314(4):H812-H838.
- [24] McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(1):22-36.
- [25] Sorrentino A, Michel T. Redox à la carte: novel chemogenetic models of heart failure [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(14):3162-3167.
- [26] Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(5):853-872.
- [27] Al-Awar A, Kupai K, Veszelka M, et al. Experimental diabetes mellitus in different animal models [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:9051426.
- [28] Riehle C, Bauersachs J. Of mice and men: models and mechanisms of diabetic cardiomyopathy [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 114(1):2.
- [29] Oana S, Ilkka H, Matthijs VK, et al. Multiple common co-morbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress and myocardial stiffening [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(7):954-964.
- [30] Horvath O, Ordog K, Bruszt K, et al. BGP-15 protects against heart failure by enhanced mitochondrial biogenesis and decreased fibrotic remodelling in spontaneously hypertensive rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:1250858.
- [31] Sheng C, Zhang C, Li Y, et al. Effect of β -casomorphin-7 on myocardial hypertrophy in hyperthyroidism-induced cardiomyopathy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11):6380-6389.
- [32] Del Buono MG, Iannaccone G, Scacciavillani R, et al. Heart failure with preserved ejection fraction diagnosis and treatment: an updated review of the evidence [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(5):570-584.
- [33] Schwarzl M, Hamdani N, Seiler S, et al. A porcine model of hypertensive cardiomyopathy: implications for heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(9):H1407-H1418.
- [34] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27):2129-2200.
- [35] Noll NA, Lal H, Merryman WD. Mouse models of heart failure with preserved or reduced ejection fraction [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(8):1596-1608.
- [36] Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(10):874-883.
- [37] Sharma K, Premchand RK, Mittal S, et al. Long-term follow-up of patients with heart failure and reduced ejection fraction receiving autonomic regulation therapy in the ANTHEM-HF pilot study [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 323:175-178.
- [38] Monreal G, Sherwood LC, Sobieski MA, et al. Large animal models for left ventricular assist device research and development [J]. *ASAIO J*, 2014, 60(1):2-8.

收稿日期:2021-07-22

(上接第 1095 页)

- [13] Hui Y, Junzhu C, Jianhua Z. Gap junction and Na^+ - H^+ exchanger alternations in fibrillating and failing atrium [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 128(1):147-149.
- [14] Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(15):1845-1855.
- [15] Lambert R, Srodulski S, Peng X, et al. Intracellular Na^+ concentration ($[\text{Na}^+]_i$) is elevated in diabetic hearts due to enhanced Na^+ -glucose cotransport [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(9):e002183.
- [16] Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials [J]. *Circulation*, 2017, 136(17):1643-1658.
- [17] Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na^+ through inhibition of the cardiac Na^+/H^+ exchanger in rats and rabbits [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3):568-573.
- [18] Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na^+/H^+ exchanger, lowering of cytosolic Na^+ and vasodilation [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(3):722-726.
- [19] Baartscheer A, Hardziyenka M, Schumacher CA, et al. Chronic inhibition of the Na^+/H^+ exchanger causes regression of hypertrophy, heart failure, and ionic and electrophysiological remodelling [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(6):1266-1275.
- [20] Karmazyn M. NHE-1: still a viable therapeutic target [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 61:77-82.
- [21] Edgley AJ, Krum H, Kelly DJ. Targeting fibrosis for the treatment of heart failure: a role for transforming growth factor- β [J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(1):e30-e40.
- [22] Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens [J]. *Circ Res*, 2016, 118(6):1021-1040.
- [23] Kang S, Verma S, Hassanabad AF, et al. Direct effects of empagliflozin on extracellular matrix remodelling in human cardiac myofibroblasts: novel translational clues to explain EMPA-REG OUTCOME results [J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(4):543-553.
- [24] Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13:148.
- [25] Ronco C, Bellasi A, di Lullo L. Cardiorenal syndrome: an overview [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2018, 25(5):382-390.
- [26] Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(6):363-371.
- [27] Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, et al. Epicardial fat in the maintenance of cardiovascular health [J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2017, 13(1):20-24.
- [28] Bouchi R, Terashima M, Sasahara Y, et al. Luseoglitazone reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: a pilot study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):32.
- [29] Yagi S, Hirata Y, Ise T, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9:78.
- [30] Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):6.
- [31] Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes [J]. *JAMA*, 2020, 323(14):1353-1368.
- [32] Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial [J]. *Circulation*, 2019, 140(18):1463-1476.
- [33] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1413-1424.
- [34] Li X, Zhang Q, Zhu L, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal, and major safety outcomes in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 332:119-126.
- [35] Vardeny O, Vaduganathan M. Practical guide to prescribing sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for cardiologists [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(2):169-172.

收稿日期:2021-06-17