

· 论著 ·

养心氏片防治慢性缺血性心力衰竭及急性心肌缺血再灌注损伤的实验研究

高越¹, 陈安妮², 赵亚红³, 薛丹³, 安泳潼³, 柴逸峰¹, 张海² (1. 第二军医大学药学院实验教学中心, 上海 200433; 2. 第二军医大学东方肝胆外科医院药材科, 上海 200438; 3. 上海医药集团股份有限公司中央研究院, 上海 200123)

[摘要] **目的** 对养心氏片防治慢性缺血性心力衰竭和急性心肌缺血再灌注损伤作用进行实验研究, 为其临床应用提供理论依据。**方法** 采用冠状动脉结扎法构建慢性缺血性心力衰竭大鼠模型及急性心肌缺血再灌注小鼠心肌梗模型, 随机分为假手术组、模型组、阳性药组, 以及养心氏片低、中、高剂量组, 通过预给药和造模后给药, 检测大鼠超声心电图、ACE、ACD及小鼠心肌梗死面积、CK、LDH、SOD、相关因子, 并观察心脏病理学切片的形态学变化。**结果** 与假手术组相比, 模型组的生化指标差异具有统计学意义 ($P < 0.001$); 与模型组相比, 阳性药组、高剂量养心氏片组生化指标差异具有统计学意义 ($P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$), 且能显著减少心肌梗死面积 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 明显改善心肌细胞水肿程度, 减少细胞浸润。**结论** 养心氏片对慢性缺血性心力衰竭、急性心肌缺血再灌注损伤具有明显的预防和治疗作用。

[关键词] 养心氏片; 慢性缺血性心力衰竭; 急性心肌缺血再灌注

[中图分类号] R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)05-0403-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.05.006

Experimental study on the effects of Yangxinshi tablets in the prevention and treatment of chronic ischemic heart failure and acute myocardial ischemia reperfusion injury

GAO Yue¹, CHEN Anni², ZHAO Yahong³, XUE Dan³, AN Yongtong³, CHAI Yifeng¹, ZHANG Hai² (1. Center of Experimental Teaching, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital of Second Military Medical University, Shanghai, 200438, China; 3. Central Research Institute, Shanghai Pharmaceuticals Holding Co., Ltd., Shanghai 200123, China)

[Abstract] **Objective** Experimental study on effects of Yangxinshi tablets in the prevention and treatment of chronic ischemic heart failure and acute myocardial ischemia reperfusion injury in order to provide a theoretical basis for its clinical application. **Method** Rat model of chronic ischemic heart failure and acute ischemia reperfusion mouse model of myocardial infarction were constructed through coronary artery ligation. Those animals were randomized to sham operation group, model group, positive drug group, high Yangxinshi tablet dose group, middle Yangxinshi tablet dose group, low Yangxinshi tablet dose group. Rat electrocardiogram, ultrasound, ACE, ACD, TNF- α , mouse myocardial infarction area, CK, LDH, SOD and related factors were recorded during pre-dosing and post-dosing after modeling. Morphological changes were observed with cardiac pathological section. **Results** The biochemical indicators in model group were significantly different from sham operation group with statistical significance ($P < 0.001$). Compared to the model group, positive drug group and high Yangxinshi tablet dose group exhibited biochemical differences with statistical significance ($P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$), significant myocardial infarction area reduction ($P < 0.01$, $P < 0.05$), improvement in myocardial cells and reduction in the cell infiltration. **Conclusion**

Yangxinshi tablets have preventive and therapeutic effects on chronic ischemic heart failure and acute ischemia reperfusion injury.

[Key words] Yangxinshi tablet; chronic ischemic heart failure; acute myocardial ischemia reperfusion

[基金项目] 上海市科委产学研结合项目(15DZ1900102)

[作者简介] 高越, 博士. Tel: (021) 81871369; E-mail: gaoyue2000@hotmail.com

[通讯作者] 张海, 博士, 副主任药师. 研究方向: 中药复方制剂的二次创新开发与药物相互作用研究. Tel: (021) 81875579; E-mail: zhxdks2005@126.com

目前临床上用养心氏片治疗气虚血瘀型冠心病心绞痛、心肌梗塞及合并高血脂、高血糖等。姜作玲等^[1]报道了养心氏片对冠脉结扎致大鼠心肌缺血有保护作用; 崔燕等^[2]报道了养心氏片具有减轻心脏负荷, 增加冠脉血流量, 抗心肌缺血, 延长耐缺氧时间及一定程度降低血压、血脂等作用; 盘锋^[3]报道了

养心氏片联合常规西医治疗可显著改善舒张性心力衰竭患者的临床症状;瞿家武^[4]报道了养心氏片能提高左室射血分数,有效改善慢性心力衰竭患者的心功能。上述研究均证明了养心氏片在治疗心血管疾病方面的疗效,然而现有的研究并没有体现出养心氏片未病先防、既病防变和愈后防复的“全程养心”药理作用,阻碍了其在临床上的推广应用。本研究基于养心氏片的未病先防、既病防变和愈后防复的“全程养心”理论,构建了慢性缺血性心衰大鼠模型、缺血/再灌注小鼠心梗模型,通过提前给药,造模后再给药的方式来具体研究养心氏片的药理学作用。

慢性缺血性心衰大鼠模型构建原理是在心肌缺血的情况下,激活实验动物的神经内分泌调节机制和相关细胞内信号的转导通路,诱发心室重构,使其缺血区的心肌细胞坏死,结构纤维化,进而使非缺血区的心肌细胞代偿性肥大、凋亡,细胞外基质网络生化结构重构,从而导致其心脏发生形态结构变化和血流动力学障碍,最终诱发心衰。其构建方法包括冠状动脉结扎法和冠状动脉阻塞法,后者仅能用于大型动物,经济成本高,需要大型精密仪器配合,因此本次实验选择冠状动脉结扎法^[5],并对经典冠状动脉结扎法进行改良,使模型构建操作简单,对动物创伤小,死亡率低,并能很好的模拟慢性心力衰竭的病理过程^[6]。常规的心梗模型制作方法有冠脉结扎法、左室电灼法、液氮冷冻法和药物法等。其中冠脉结扎法是目前制作心肌梗死模型最有价值、应用最广泛的方法,通过闭塞冠状动脉引起心肌缺血性梗死,比较符合临床心肌梗死发病的实际生理特征,能较好地适应临床上对心肌梗死病理过程的研究需要,因此本研究采用冠脉结扎法制作缺血/再灌注小鼠心梗模型^[7]。

1 材料

1.1 试药 养心氏片(青岛国风药业股份有限公司,批号:150406);芪参益气滴丸(天士力制药集团股份有限公司,批号:150310);0.9%氯化钠注射液(山东华鲁制药有限公司,批号:D15101402);异氟烷(山东科源制药有限公司,批号:20151027);水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司,批号:20130426);福尔马林溶液;4%多聚甲醛(武汉谷歌生物科技有限公司,批号:G-1002);蒸馏水(实验室自制)。

1.2 仪器 电子分析天平(HANGPING,型号JA5003N);PowerLab生物信息采集系统[埃德仪

器国际贸易(上海)有限公司,PowerLab];小动物超声机(加拿大 VisualSonics 公司,VEVO);包埋机(LEICA, EG1150H);石蜡切片机(LEICA, RM2235);烤片机(LEICA, KPJ-436);光学显微镜(OLYMPUS, IX70)。

1.3 动物 实验动物(上海西普尔-必凯实验动物有限公司);SD 雄性大鼠,SPF 级,体质量为180~220 g;C57 雄性小鼠,SPF 级,体质量为18~22 g,动物生产许可证号:SCYK(沪)2013-0016。

2 方法

2.1 实验分组与给药 将实验动物分为假手术组、模型组、芪参益气滴丸阳性药组[150 mg/(kg·d)]、高剂量养心氏片组[1 000 mg/(kg·d)]、中剂量养心氏片组[500 mg/(kg·d)]、低剂量养心氏片组[250 mg/(kg·d)],溶媒为蒸馏水。空白对照组及模型组每天正常饮水、进食,养心氏片各组及芪参益气滴丸组从造模前7 d起每天给药,给药途径为灌胃给药,给药间隔为每天1次,详见表1。

表1 实验动物分组情况

组别	慢性缺血性心衰大鼠		缺血/再灌注小鼠心梗	
	实验数	存活数	实验数	存活数
假手术组	12	12	9	9
模型组	15	11	12	9
阳性药组	15	12	12	9
低剂量组	15	11	12	9
中剂量组	15	11	12	9
高剂量组	15	11	12	9

2.2 动物模型制备

2.2.1 慢性缺血性心衰大鼠模型^[6] 实验前,将大鼠置于正常实验环境适应性适应,正常提供食物和水,保证12 h光照周期。大鼠适应性饲养后,用异氟烷麻醉,在大鼠胸骨左缘0.5 cm处做一纵向切口,将第3至第5肋切开,把心包剪开以达到心脏充分暴露的目的,对冠状动脉前降支予以结扎处理,将心脏送回胸腔。

2.2.2 缺血/再灌注小鼠心梗模型^[7] 实验前,将小鼠置于正常实验环境适应性适应,正常提供食物和水,保证12 h光照周期。小鼠适应性饲养后,用异氟烷麻醉,在小鼠胸骨左缘0.5 cm处做一纵向切口,将第3至第5肋切开,充分暴露心脏,对冠状动脉前降支予以结扎处理,将结扎线拉紧,出现冠脉闭塞,进而诱发急性心肌缺血。在持续40 min之后,

松开结扎线,且予以2 h再灌注。

2.3 慢性缺血性心衰大鼠模型检测指标

2.3.1 超声心动图检测 造模后继续常规喂养4周,在末次进食24 h后,每组选取8只大鼠进行超声心动图检测,利用小动物超声机记录左室收缩末期容积(LVESV)、左室舒张末期容积(LVEDV)、左室舒张期内径(LVIDd)、左室收缩期内径(LVIDs)等,并计算左室射血分数(EF%)和左室短轴缩短率(FS%)。

2.3.2 生化指标的检测 在超声心电图检查完成后,将8只大鼠进行腹主动脉取血,且对其血清进行分离处理,采用放射性免疫法检测血管紧张素转移酶(ACE)、醛固酮(ACD)等变化。

2.3.3 病理学检测 每组选取3只大鼠,将其心脏组织于福尔马林溶液中固定,进行病理切片,光学显微镜下观察病理形态学。

2.4 缺血/再灌注小鼠心梗模型检测指标

2.4.1 心肌梗死面积检测 再灌注2 h后,每组选取8只小鼠,取小鼠心脏进行心肌梗死面积检测。取心脏组织切片,采用氯化三苯基四氮唑(TTC)染色法和伊文思兰染色法观察计算心肌组织梗死面积占缺血区百分比。

2.4.2 生化指标的检测 再灌注2 h后,每组选取8只小鼠进行生化指标的检测。对小鼠予以断头取血,且对其血清进行分离处理,对肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)和超氧化物歧化酶(SOD)进行检测。

2.4.3 病理学检测 每组6只小鼠心脏组织于福尔马林溶液中固定,进行病理切片,光学显微镜下观察病理形态学改变。

2.5 统计分析 实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS 17.0软件进行统计处理,采用单因素方差分析(ONA-way ANOVA)进行差异显著性检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 实验结果

3.1 慢性缺血性心衰大鼠模型

3.1.1 养心氏片能够改善慢性缺血性心衰大鼠的心脏功能 从超声心动图(图1)可得,养心氏片中、高剂量组能缓解结扎引起的LVIDd和LVIDs增大的情况,效果优于阳性药物对照组,低剂量组即能改善LVEDV。此外,各剂量组也均能改善LVESV和FS%,但与模型组比较没有统计学差异。与模型组比较,高剂量组和阳性药物对照组可显著增加EF%。详见表2。

3.1.2 养心氏片对慢性缺血性心衰大鼠血清ACE、ACD的影响 与假手术组相比,模型组大鼠ACE活性、ACD含量显著升高($P < 0.001$)。与模型组相比,阳性药组与高剂量养心氏片组的ACE活性、ACD含量显著下降($P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$),详见表3。

3.1.3 养心氏片能够减轻心脏水肿及炎症浸润 与假手术组比较,模型组细胞水肿严重,有明显的坏死灶。低、中剂量养心氏片组与模型组比较,坏

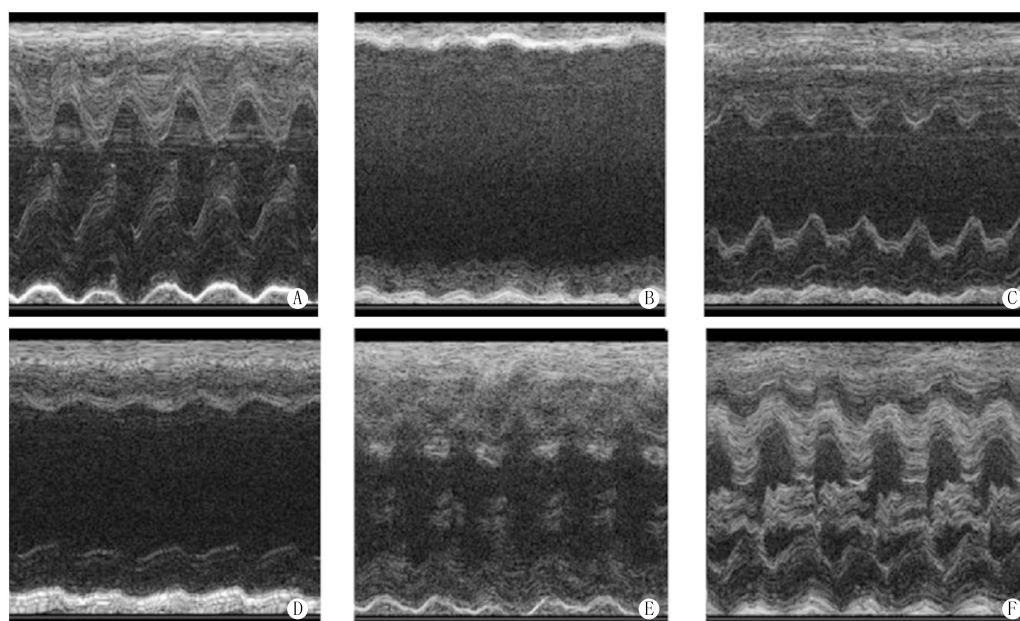


图1 养心氏片对慢性缺血性心衰大鼠心脏功能的影响

A.假手术组;B.模型组;C.阳性药组;D.低剂量组;E.中剂量组;F.高剂量组

表2 养心氏片对慢性缺血性心衰大鼠超声心动检测结果($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	LVIDd(mm)	LVIDs(mm)	LVEDV(μ l)	LVESV(μ l)	EF(%)	FS(%)
假手术组	6.73 \pm 0.83	3.92 \pm 0.81	237.79 \pm 68.22	45.94 \pm 26.48	80.03 \pm 11.73	54.56 \pm 9.99
模型组	8.53 \pm 1.75**	6.58 \pm 2.55*	344.96 \pm 97.09*	234.68 \pm 109.01*	24.33 \pm 12.76***	18.69 \pm 10.27***
阳性药组	8.31 \pm 0.59*	6.37 \pm 1.03*	342.86 \pm 49.15	232.48 \pm 83.01*	46.34 \pm 11.22***#	26.69 \pm 5.48***
低剂量组	8.26 \pm 1.47*	6.18 \pm 1.71*	322.54 \pm 105.60	208.66 \pm 114.99*	41.72 \pm 15.18***	21.66 \pm 8.80***
中剂量组	7.86 \pm 1.07	5.74 \pm 1.88	316.20 \pm 87.90	206.58 \pm 112.87*	39.81 \pm 14.50***	22.34 \pm 14.33***
高剂量组	7.89 \pm 1.10	6.34 \pm 1.65*	317.16 \pm 90.48	219.79 \pm 102.21*	47.18 \pm 19.57***#	25.61 \pm 12.96***

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$,与假手术组比较;# $P<0.05$,与模型组比较

表3 养心氏片对慢性缺血性心衰大鼠血清ACE活性和ACD含量的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	ACE(U/L)	ACD(pg/ml)
假手术组	18.43 \pm 6.31	202.49 \pm 92.40
模型组	45.84 \pm 4.17***	577.18 \pm 60.96***
阳性药组	35.33 \pm 6.39***#	422.03 \pm 64.12***#
低剂量组	44.65 \pm 4.02***	511.57 \pm 125.63***
中剂量组	43.50 \pm 5.20***	467.62 \pm 111.38***
高剂量组	36.12 \pm 7.39***#	423.86 \pm 64.12***#

*** $P<0.001$,与假手术组比较;# $P<0.05$,## $P<0.01$,### $P<0.001$,与模型组比较

死灶较小,症状减轻。高剂量养心氏片组和阳性药组心肌细胞水肿程度明显改善,且细胞浸润明显减少。

3.2 缺血/再灌注小鼠心肌梗模型

3.2.1 养心氏片能减少心肌梗死面积 通过模型组心肌梗面积来看,造模成功。与模型组相比,阳性药组与养心氏片高剂量组心肌梗面积占缺血区比例显著

表4 各组小鼠心肌梗死面积的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量(mg/kg)	梗死面积比例
假手术组	...	0
模型组	...	25.23 \pm 6.41
阳性药组	150	12.37 \pm 9.4**
低剂量组	250	19.89 \pm 5.81
中剂量组	500	17.82 \pm 10.18
高剂量组	1 000	14.81 \pm 8.31*

* $P<0.05$,** $P<0.01$,与模型组比较

减少($P<0.01, P<0.05$)。

3.2.2 养心氏片能改善缺血/再灌注小鼠心肌损伤 与假手术组相比,模型组的CK、LDH水平显著升高($P<0.001$),SOD活性显著下降($P<0.001$)。与模型组相比,阳性药组及养心氏片中、高剂量组的CK、LDH水平显著下降($P<0.01, P<0.05, P<0.001$),阳性药组及养心氏片各剂量组的SOD活性显著升高($P<0.05, P<0.001$)。详见表5。

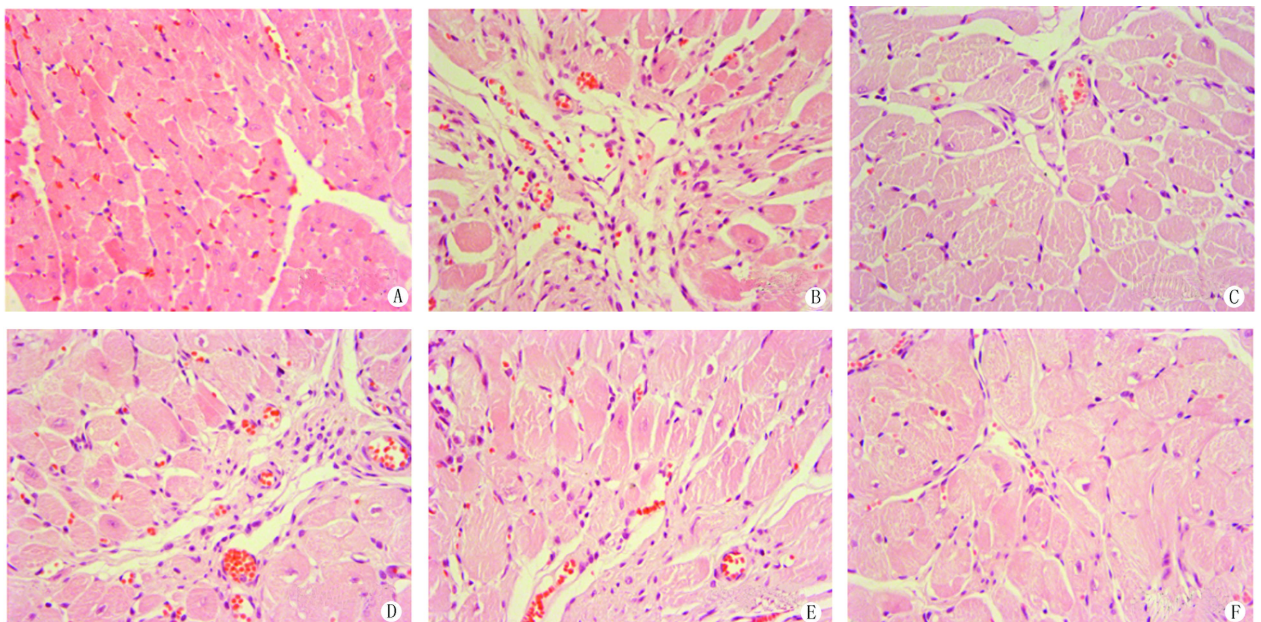


图2 养心氏片对慢性缺血性心衰大鼠心脏病理的变化($\times 400$)

A.假手术组;B.模型组;C.阳性药组;D.低剂量组;E.中剂量组;F.高剂量组

3.2.3 养心氏片能够减轻心脏水肿及炎症浸润与假手术组比较,模型组细胞水肿严重,肌原纤维断裂、嗜中性粒细胞浸润严重。低、中剂量养心氏片组

与模型组比较,肌原纤维断裂较少,症状减轻。高剂量养心氏片组及阳性药组心肌明显改善,且嗜中性粒细胞浸润明显减少(图3)。

表5 各组小鼠CK、LDH和SOD活性的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CK(U/L)	LDH(U/L)	SOD(U/ml)
假手术组	3 592.7±1 281.5	1 181.2±258.0	170.36±24.74
模型组	9 470.0±3 288.8***	2 360.8±190.8***	38.41±31.64***
阳性药组	5 430.9±2 141.5*##	1 685.6±346.6***##	102.45±22.59***##
低剂量组	9 624.4±2 957.3***	2 451.0±377.8***	134.07±31.06***##
中剂量组	6 602.0±1 771.1***#	1 816.1±458.4***##	120.28±16.96***##
高剂量组	6 287.5±2 277.7***#	1 962.3±411.2***#	73.71±21.78***#

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$,与假手术组比较;# $P < 0.05$,## $P < 0.01$,### $P < 0.001$,与模型组比较

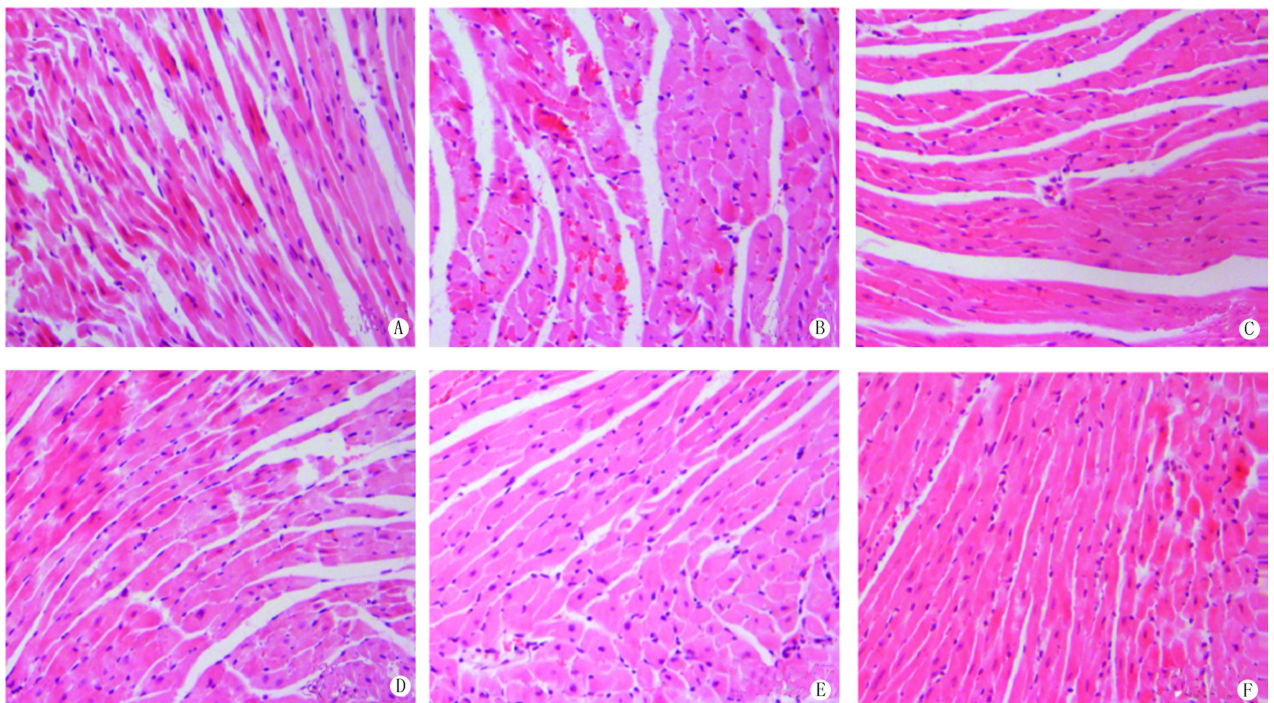


图3 养心氏片对缺血/再灌注小鼠的心脏病理的变化($\times 400$)

A.假手术组;B.模型组;C.阳性药组;D.低剂量组;E.中剂量组;F.高剂量组

4 讨论

心血管疾病严重危害着人类的健康,已成为仅次于恶性肿瘤的第二大健康杀手,且还有着很高的致残率。慢性心力衰竭,起因于血管病变而导致长期无法供应心肌足够的血液和氧,从而使得心脏力量急剧下降。心衰的危害是致命的,且有着很多的并发症,因此对于心衰的治疗不能太过于单一。超声心动图作为一种无创、实时、活体、动态研究小动物微小结构形态及功能评价的方法,为开展心血管疾病病理与治疗基础研究项目提供技术平台。本研

究利用超声心动图记录LVESV、LVEDV、LVIDd、LVIDs等,并计算EF%和FS%,结果显示养心氏片中、高剂量组能缓解结扎引起的LVIDd和LVIDs增大的情况,低剂量组即能改善LVEDV,且各剂量组均能够改善LVESV、EF%和FS%,尤其是高剂量可显著增加大鼠的左室射血分数(EF%),提示养心氏片能够提高慢性心力衰竭大鼠的心脏射血功能,从而很好地缓解了大鼠的心衰症状。ACE和ACD是肾素-血管紧张素系统中的两个重要因素,在慢性缺血性心衰大鼠血浆中表达上调。养心氏片

(下转第415页)

ministration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat [J]. *Anesthesiology*, 2008, 109:502-511.

- [6] Alireza M, Asadollah S, Alireza S, *et al.* Effects of dexmedetomidine Vs ketorolac as local anesthetic adjuvants on the onset and duration of infraclavicular brachial plexus block [J]. *Anesth Pain Med*, 2014, 4(3): e17620.
- [7] Ammar AS, Mahmoud KM. Ultrasound-guided single injection infraclavicular brachial plexus block using bupivacaine alone or combined with dexmedetomidine for pain control in upper limb surgery: A prospective randomized controlled trial

[J]. *Saudi J Anaesth*, 2012, 6(2):109-114.

- [8] 朱新杰,马瑞,胡芳宝,等.右美托咪啶对超声引导下罗哌卡因臂丛神经阻滞效果的影响[J].*实用疼痛学杂志*,2011,7(2):102-105.
- [9] 周俊,王汉兵,林文静,等.右美托咪啶对上肢手术患者罗哌卡因臂丛神经阻滞效果及上肢缺血再灌注损伤的影响[J].*中华麻醉学杂志*,2011,31(1):84-87.
- [10] 李红,程艳欣,陈永学,等.右美托咪啶对罗哌卡因臂丛神经阻滞半数有效浓度的影响[J].*河北医科大学学报*,2012,33(8):919-922.

[收稿日期] 2015-09-13 [修回日期] 2016-04-16

[本文编辑] 顾文华

(上接第407页)

各剂量组均能降低这两个因素在血浆中的表达,达到从外周血管角度来缓解心脏的压力,与提高心脏收缩能力形成照应,从而更大地提高心衰的预后。整体来看,高剂量的养心氏片对慢性缺血性心力衰竭有较好的治疗效果,抗心衰效果明显。养心氏片主要通过降低血管紧张素转移酶活性来改善心肌血管供血状况。醛固酮是肾上腺皮质分泌的一种类固醇激素,其含量过高可导致高血压。临床上常用醛固酮的拮抗剂来治疗心房颤,养心氏片能够降低醛固酮的含量,对心脏也是一种保护作用。

心肌缺血、缺氧是冠心病的重要病理改变,及时恢复血流虽然能够挽救心梗患者的生命,但随之引起的心肌缺血再灌注损伤极易导致心肌顿抑、心律失常甚至猝死等事件发生,严重影响心梗患者的愈后恢复情况。心肌梗死面积的大小是急性心肌梗死患者愈后生存的决定性因素,大量研究表明,在心肌再灌注早期进行一定干预,可有效地减少心肌梗死面积。在心肌缺血/再灌注小鼠心梗模型中,养心氏片能够降低心肌梗死面积,保护心肌受到的氧化损伤,提示养心氏片对于心梗这一类突发性的致命疾病有预防作用,从而扩大了养心氏片对于心血管保护的应用。在心血管疾病中,心肌损伤是常见的伴随结果。CK和LDH是心肌损伤的两个标志物,利用缺血/再灌注小鼠心梗模型来产生心脏的损伤模型,模型中CK及LDH的含量显著升高,养心氏片中、高剂量组能够降低两者的表达,提示对心脏损伤有保护作用。SOD能够清除心肌产生的较多自由基,因此提高SOD酶活性可改善心肌功能。养心氏

片低、中剂量组能够显著上调SOD的活性,其效果优于阳性药物组,但其高剂量组效果不如低、中剂量组,提示含量过高的养心氏片可能对SOD活性有抑制作用。

养心氏片还能够改善心脏的炎症情况,这对于防治炎症因子对心脏造成的慢性损伤起到保护作用,抑制炎症因子还能够改善心脏的水肿,对进一步恢复心脏的功能起到积极的作用。养心氏片作为传统的中药制剂,在心血管疾病的保护方面已得到了很多的应用,本研究又进一步探讨了它的药理作用,且其药理作用广泛,副作用小,能够从多方面提供心脏保护的作用,极大地提高了养心氏片的应用范围。

【参考文献】

- [1] 姜作玲,高莉,王辉,等.养心氏片对大鼠冠脉结扎致心肌缺血模型的影响[J].*世界中医药*,2015,10(4):553-556.
- [2] 崔燕,张辉,庄婕.养心氏片治疗心绞痛及冠心病临床试验资料研究[J].*食品与药品*,2013,15(4):293-295.
- [3] 盘锋.养心氏片辅助治疗舒张性心力衰竭80例疗效观察[J].*中医临床研究*,2014,6(18):39-41.
- [4] 瞿家武,虞江灏.养心氏片治疗慢性心力衰竭临床疗效观察[J].*实用临床医药杂志*,2010,14(15):89-97.
- [5] 王靓,黄金玲,施慧,等.对慢性心力衰竭实验动物模型制作方法的研究进展[J].*当代医药论丛*,2014,12(10):291-293.
- [6] 韩曼,马莉,于远望.2种慢性心力衰竭大鼠模型的建立[J].*新乡医学院学报*,2015,32(11):992-995.
- [7] 刘建,范慧敏,汪进益,等.小鼠心梗模型的建立与无创评价[J].*中国实验动物学报*,2010,18(3):196-198.

[收稿日期] 2016-07-20 [修回日期] 2016-08-23

[本文编辑] 顾文华