

· 基础研究 ·

回心草对兔动脉粥样硬化和缺血心肌血管新生作用的研究

肖继明, 万文辉, 徐 军*

(南京军区南京总医院干部心脏内科, 南京 210002)

【摘要】目的 建立兔实验性动脉粥样硬化和心肌梗死双模型, 观察回心草提取液对兔动脉粥样硬化斑块和缺血心肌血管新生的影响。**方法** 选择30只家兔, 随机分为3组, 普通饲料对照组(对照组), 高脂饲料组(高脂组), 回心草干预组(干预组), 每组各10只, 共喂养9周。第9周末, 采用开胸结扎兔冠状动脉左前降支(LAD)的方法, 建立兔急性心肌梗死模型。实验终点时, 测定血液生化指标, 对血管及心脏组织行病理学检查, 免疫组化染色测定心肌组织分化抗原簇34(CD34)及血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR2)阳性反应强度。**结果** 3组比较, 高脂组的肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白I(TnI)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)明显升高, 差异具有统计学意义($P < 0.01$); 干预组与高脂组比较, TC、TG、CK-MB、TnI明显下降($P < 0.01$), LDL-C下降($P < 0.05$)。高脂组与对照组病理评分比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 干预组的病理评分较对照组高, 较高脂组低($P < 0.05$)。高脂组心肌组织CD34和VEGFR2阳性组织相对灰度值均明显高于对照组($P < 0.01$); 干预组VEGFR2及CD34表达水平较对照组高、较高脂组低($P < 0.05$)。**结论** 高脂饲料喂养和开胸结扎兔冠状动脉LAD的方法可成功建立家兔动脉粥样硬化和急性心肌梗死双模型。回心草提取液减轻了动脉粥样硬化和心肌缺血坏死, 抑制了心肌组织CD34和VEGFR2的表达。

【关键词】 回心草; 动脉粥样硬化; 心肌梗死; 血管新生

【中图分类号】 R543.5; R542.22

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000213

Effect of *Rhodobryum roseum* Limpr. on atherosclerosis and ischemic myocardial angiogenesis in rabbits

XIAO Ji-Ming, WAN Wen-Hui, XU Jun*

(Department of Cardiology, Nanjing General Hospital, Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China)

【Abstract】Objective To establish a rabbit model of atherosclerosis (AS) and acute myocardial infarction (AMI), and then to determine the effect of the extracts of *Rhodobryum roseum* Limpr., a Chinese herbal medicine on the rabbit AS and ischemic myocardial angiogenesis. **Methods** A total of 30 white rabbits were randomly and equally divided into 3 groups, that is, normal control group (fed with the full diet), high-fat feed group and *R. roseum* intervention group (fed with high fat diet and intra-gastric injection of the extract). At the end of the 9 weeks' feeding, AMI was inflicted by opening chest and ligating the left anterior descending artery (LAD). At the end of experiment, the blood biochemical indicators were determined, and blood vessels and heart tissue were collected for pathological observation. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of the cluster of differentiation 34 (CD34) and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) in the myocardium. **Results** Compared with the control group, the high-fat group and the intervention group had significantly increased creatine kinase isoenzyme (CK-MB), troponin I (TnI), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($P < 0.01$). The serum levels of TC, TG, CK-MB and TnI were very significantly decreased ($P < 0.01$), and that of LDL-C was obviously reduced ($P < 0.05$) in the intervention group than in the high-fat group. The pathological grade was very significantly higher in the high-fat group than in the control group ($P < 0.01$), and the grade of the intervention group was between those of the former groups ($P < 0.05$). CD34 and VEGFR2 were significantly expressed with stronger positive intensity in the high-fat group than in the control group ($P < 0.01$). Their expression levels in the intervention group were obviously lower than those of high fat group but higher than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** High fat feeding for 9 weeks and ligating LAD artery can successfully establish a rabbit model of AS and AMI. The extract of *R. roseum* attenuates AS and myocardial ischemic necrosis and inhibits the expression of CD34 and VEGFR2 in the myocardium.

收稿日期: 2014-09-05; 修回日期: 2014-10-13

基金项目: 南京军区南京总医院课题基金资助项目(2013063)

通信作者: 徐 军, E-mail: 1974xjm@sohu.com

【Key words】 *Rhodobryum roseum* Limpr; atherosclerosis; myocardial infarction; angiogenesis

This work was supported by the Fund of Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command (2013063).

Corresponding author: XU Jun, E-mail: 1974xjm@sohu.com

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是指在动脉及其分支的动脉壁内膜及内膜下有脂质沉着, 同时伴有中层平滑肌细胞移行至内膜下并增殖, 导致内膜增厚, 形成黄色或灰黄色状如粥样物质的斑块, 引起动脉壁增厚、变硬、失去弹性, 终致管腔狭窄^[1,2]。AS是冠心病的主要病理改变, 现代医学对AS斑块病理演变过程的认识为中医与现代医学结合防治AS提供了一个很好的切入点, 也为中医药治疗AS的研究拓宽思路。回心草又称太阳草、石菊、铁脚一把伞, 《中药大辞典》记载其为苔藓科植物红大叶藓 (*Rhodobryum roseum* Limpr) 的干燥或新鲜全草^[3]。《云南中草药选》、《云南思茅草药选》、《森林药物资源学》、《云南中药资源名录》、《德宏民族药志》中均对其进行了收录。近期药理研究表明, 本品具有较为显著的抗心肌缺血、低氧, 扩张冠状动脉, 改善血液流变学, 抗动脉粥样硬化及减轻内皮细胞受损等作用^[4-6]。本研究应用回心草提取液干预兔AS斑块和心肌梗死双模型, 同步观察回心草提取液对兔AS斑块和缺血心肌中血管新生的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

大耳白家兔, 体质量1.8~2.2kg, 雌雄各半[南京金陵种兔场, 实验动物生产许可证: SCXK(苏)2012-0003; 实验动物使用许可证: SYXK(苏)2007-0017]。

1.2 主要仪器和试剂

Sartorius电子天平, 德国Sartorius公司; 奥林帕斯DX45显微镜, 相机: DP72; OLYMPUS AU5400全自动生化分析仪; CD34及VEGFR-2抗体(南京恩晶生物科技有限公司)。

1.3 药物制备

称取1000g回心草药材, 加相当于药材量的20倍冷水浸泡30min, 加热回流提取2次, 每次2h, 过滤, 合并滤液, 浓缩至1000ml, 加95%的乙醇2000ml, 配成75%的浓度, 沉淀24h, 抽滤, 取滤液, 回收乙醇, 加蒸馏水配至1g/ml, 4℃冰箱保存备用。

1.4 模型制作与分组

30只兔随机分成3组, 其中普通饲料正常对照组10只(简称对照组), 高脂饲料组10只(简称高脂组),

高脂饲料加回心草药物干预组10只(简称干预组)。高脂饲料配方为每1000g饲料含普通饲料830g, 胆固醇粉20g, 猪油50g, 蛋黄粉100g。干预组家兔每天用回心草提取液10ml灌胃(相当于生药10g), 而对照组及高脂组给予等量蒸馏水灌胃, 共喂养9周。第9周末, 采用开胸结扎兔冠状动脉左前降支(left anterior descending artery, LAD)的方法建立兔急性心肌梗死模型。静脉麻醉后, 将兔仰卧固定于手术台上, 常规消毒, 于胸骨左缘第2~4肋间断肋, 暴露纵隔及心脏, 提起左心耳, 距主动脉根部冠脉开口3mm以及5mm处双重结扎LAD, 观察到所结扎血管供血区域心肌颜色变暗, 心电图胸前两个导联ST段抬高, 判定模型建立成功, 随后关闭胸腔。

1.5 血脂检测

于第9周末实验终点时, 在家兔耳缘静脉处抽血2ml置枸橼酸抗凝管中, 静置30min后, 离心取血浆, 采用酶法测定肌钙蛋白I(troponin I, TnI)肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

1.6 病理组织学检查

实验终点时, 动脉标本取材, 胸主动脉横截分段液氮保存, 剩余动脉置入10%中性甲醛液中, 保存固定24h。其中取主动脉弓血管, 纵向剖开, 用Herxheimers液[苏丹Ⅲ(g): 70%乙醇(ml): 丙酮(ml) = 1: 100: 100]对主动脉弓行大体染色20min, 数码相机照相, 应用图像分析系统测量斑块面积、血管总面积, 计算斑块面积百分比。心脏标本取材, 将心脏短轴水平横切, 在梗死边缘区切取组织标本, 一部分放入液氮保存, 另一部分放入10%中性甲醛液中固定24h。对血管及心脏做病理组织学检查, 常规石蜡包埋, 常规脱蜡后, 每个组织块以5μm厚度切片, HE染色, 病理专业人员阅片, 根据病变轻重程度, 依次以“±”, “1+”, “2+”, “3+”, “4+”为半定量标记, 分别代表病变严重程度, 依次为轻微、轻度、中度、重度、极重度, 无病变为“-”。采用EnVision法行分化抗原簇34(cluster of differentiation 34, CD34)及血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)免疫组化染色, 在200倍光镜视野下, 随

机选择背景和阳性组织区域各5处,应用彩色病理图文分析系统,分别测量其灰度值,计算阳性组织相对灰度值=阳性组织灰度值/背景灰度值。

1.7 统计学处理

用SPSS13.0软件包进行统计分析。检测结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组家兔血清生化指标的测定

从表1可见,高脂组、干预组与对照组比较,TC、TG、LDL-C明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$),提示家兔饲喂高脂饮食后出现典型的高血脂生化改变;高脂组、干预组CK-MB、TnI较对照组明显升高($P < 0.01$),提示冠状动脉结扎造模后,心肌出现明显的缺血损伤状态。

干预组与高脂组比较,TC、TG明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.01$),LDL-C下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示回心草对家兔高脂饲料饮食所致的高血脂具有明显的防治作用。干预组CK-MB、TnI较高脂组明显降低($P < 0.01$),提示回心草对冠状动脉结扎引起的心肌缺血损伤具有一定的防治作用。

2.2 病理学检查

苏丹Ⅲ染色后测量斑块面积、血管总面积,计算斑块面积百分比=斑块面积/血管总面积。高脂组管腔内斑块面积(83.29 ± 5.87)%较对照组(5.35 ± 0.93)%明显增加,差异具有统计学意义($P < 0.01$;图1)。

对照组心脏的心肌细胞横纹清晰,无嗜酸变性、无空泡变性,心肌细胞无坏死。间充质无充血、水肿,无炎细胞浸润。各室壁肌纤维间(冠状动脉分支壁)内无脂质沉积,管壁无增厚等动脉硬化性病变。各部位心肌细胞未见明显病变。心壁内心肌纤维间冠状动脉分支未见明显病变。主动脉壁由内膜、中膜和外膜组成,内膜衬覆有单层扁平上皮,内膜下可见内弹力层。中膜主要由弹性纤维组成,其间有少量基质。外膜为结缔组织和脂肪。内皮细

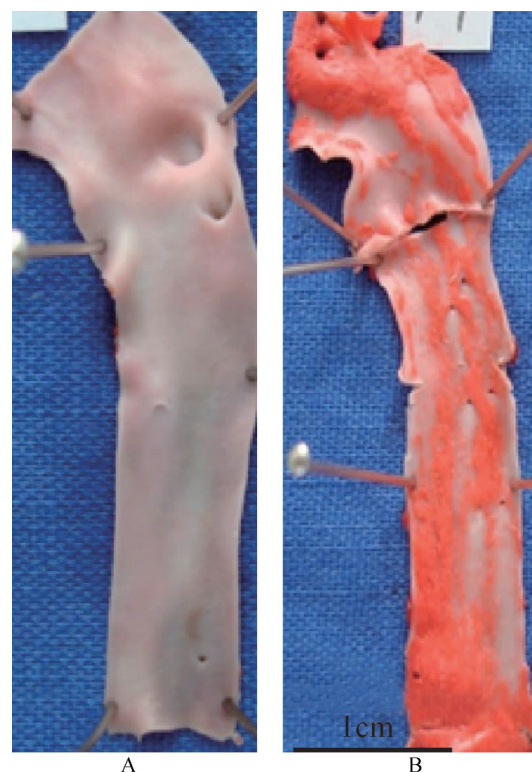


图1 苏丹Ⅲ染色后的对照组动脉硬化斑块(A)与高脂组动脉硬化斑块(B)

Figure 1 The atherosclerotic plaques of the control group (A) and high fat group (B) after Sudan III staining

胞无肿胀、增生,管腔平滑。管壁基质无增多。内膜和管壁未见泡沫细胞(图2A, 2A')。

高脂组的病理改变,主要表现为心肌细胞嗜酸变性和空泡变性。嗜酸变性的心肌细胞表现为肌浆伊红深染,细胞核体积变小、固缩状。空泡变性表现为心肌细胞内出现大小不一、形态较规则的空泡。心肌细胞体积较正常小,纵切面变细,呈萎缩的形态学改变。心肌间充质少量炎细胞浸润和组织细胞增生。心壁内心肌纤维间小冠状动脉分支管壁增厚,内皮细胞肿胀,管壁内泡沫细胞增生,管腔较正常小,呈动脉硬化性形态学改变。主动脉壁内有脂质沉积,主动脉内膜基质增多,内膜不规则,内膜下有明显的泡沫细胞局部积聚(图2B, 2B')。

干预组心肌细胞轻度嗜酸变性伴空泡变性,局部个别心肌纤维坏死,心肌间充质见小灶炎细胞浸润和组织细胞增生。主动脉壁轻度泡沫细胞增生(图2C, 2C')。

表1 3组家兔血清生化指标的比较

Table 1 Comparison of the serum biochemical indices between three groups ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

Group	CK-MB(U/L)	TnI(μ g/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
Control	10.75 ± 5.51	0.05 ± 0.01	4.94 ± 2.99	1.33 ± 0.19	2.92 ± 1.20
High fat	$198.37 \pm 35.27^{**}$	$2.36 \pm 0.96^{**}$	$34.91 \pm 5.48^{**}$	$5.48 \pm 1.10^{**}$	$14.34 \pm 2.13^{**}$
Intervention	$89.75 \pm 24.35^{***\#}$	$1.58 \pm 0.67^{***\#}$	$22.86 \pm 8.49^{***\#}$	$3.23 \pm 1.08^{***\#}$	$10.09 \pm 3.80^{***\#}$

CK-MB: creatine kinase isoenzyme; TnI: troponin I; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol. Compared with control group, $^{**}P < 0.01$; compared with high fat group, $^{*}P < 0.05$, $^{***}P < 0.01$

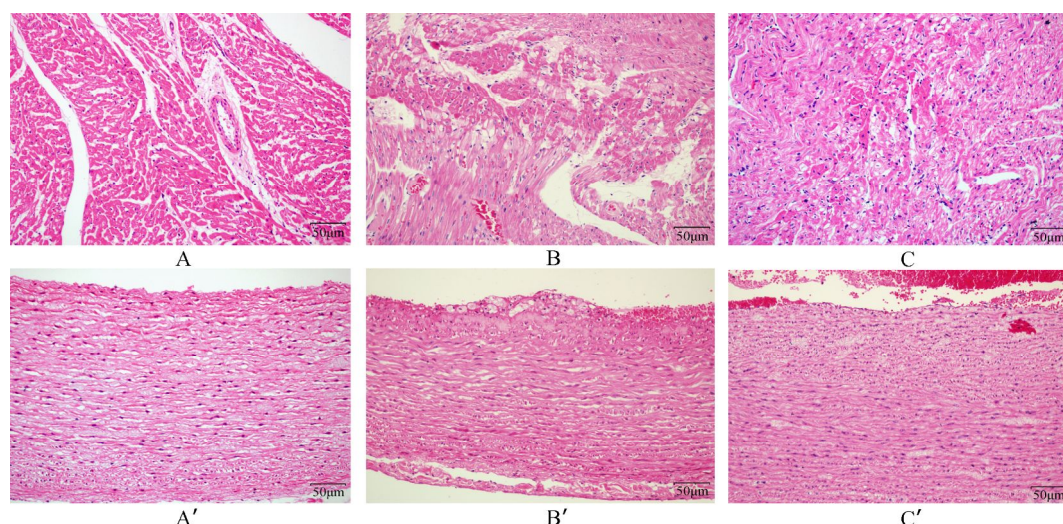


图2 3组家兔心肌细胞和主动脉细胞
Figure 2 Myocardium and aorta cells in three groups (HE × 200)

A: myocardium in control group. A ventricular myocardial fiber longitudinal section. Myocardial cell volume is normal, without acidophilic degeneration, vacuolar degeneration or necrosis. Intramyocardial coronary vessel structure is normal, with morphological changes in reactive sclerosis. A': aorta cells in the control group. Aortic endothelial cell displays no swelling or hyperplasia. Aorta intima is smooth and regulatory. No increase in wall matrix and no foam cell are observed. B: myocardium in high fat group. Regional myocardial cells show vacuolated and acidophilic degeneration. Myocardial interstitial inflammatory cell infiltration is observed. Compared with the normal control, the coronary vascular branch has smaller lumen. B': aorta cells in high fat group. Aortic endothelial cells swell and proliferate. Aortic membrane is not smooth. The aortic wall matrix increase. Subintima foam cells proliferate. C: myocardium in intervention group. Myocardial cells display acidophilic degeneration and mild vacuolar degeneration. C': aorta cells in intervention group. The aortic wall with increased matrix. A small amount of foam cells are observed in the aortic wall and subintima

高脂组与对照组病理评分比较, 差异有统计学意义[(6.13 ± 1.64) vs (0.05 ± 0.01), $P < 0.01$]。干预组的病理改变介于对照组和高脂组之间, 干预组与对照组比较, 病理评分差异具有统计学意义[(3.75 ± 0.46) vs (0.05 ± 0.01), $P < 0.05$]; 干预组与高脂组比较, 病理评分差异也有统计学意义[(3.75 ± 0.46) vs (6.13 ± 1.64), $P < 0.01$]。

2.3 免疫组化染色

采用免疫组化染色家兔心脏组织, 各组CD34与VEGFR2蛋白表达结果见表2。高脂组CD34及VEGFR2表达水平与对照组比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 干预组CD34及VEGFR2表达水平分别与对照组及高脂组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。各组典型免疫组织化学照片见图3。

3 讨论

血脂检测是评价AS病变的一个公认、必不可少的指标。高血脂水平是AS动物模型成功建立的评判依据之一。高脂血症与AS的关系已经得到证实, 血浆胆固醇水平与AS的严重程度呈正相关。尤其是LDL-C能在血浆内或动脉内膜下, 经自由基

引发的脂质过氧化, 转变成氧化修饰LDL (ox-LDL), 它在AS发生、发展及斑块形成过程中有至关重要的作用。兔是食草动物, 很难自发形成

表2 3组CD34和VEGFR2表达水平的比较

Table 2 Comparison of the CD34 and VEGFR2 levels between three groups ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

Group	CD34	VEGFR2
Control	1.34 ± 0.10	1.43 ± 0.08
High fat	1.90 ± 0.27**	1.97 ± 0.10**
Intervention	1.65 ± 0.18*#	1.79 ± 0.13*#

CD34: cluster of differentiation 34; VEGFR2: vascular endothelial growth factor receptor 2. Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; compared with high fat group, # $P < 0.05$

AS, 但是对高脂饲料敏感, 吸收率高达75%~90%, 且对高血脂清除能力低, 在短期内即可诱发明显病变, 是制作AS模型的常用动物。它具有成本较低、操作方便, 并且其脂代谢与人类有相似之处, 同时在停止高脂饮食饲养后, 该动物模型在一定时间内能保持稳定的特点^[7-9]。本研究血脂测定结果显示, 高脂组家兔血脂水平 (TC、LDL-C、TG) 与对照组相比, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 提示家兔饲喂高脂饮食后出现了高脂血症, 导致动脉粥样硬化的发生。干预组与高脂组比较, TC、TG、CK-MB、TnI明显下降 ($P < 0.01$), 提示回心草不但对家兔高脂饲料饮食所致的高脂血症具有一定的防治作用, 而且对冠状动脉结扎引起的心肌缺血损伤具有一定的保护作用。

病理学检测是评价AS造模成功的重要指标。本文病理学检查表明 (图1, 图2), 在高脂组家兔动物模型中, 主要表现为主动脉壁内有脂质沉积, 中膜平滑基层变薄、内膜增厚、巨噬细胞的侵入和内弹力

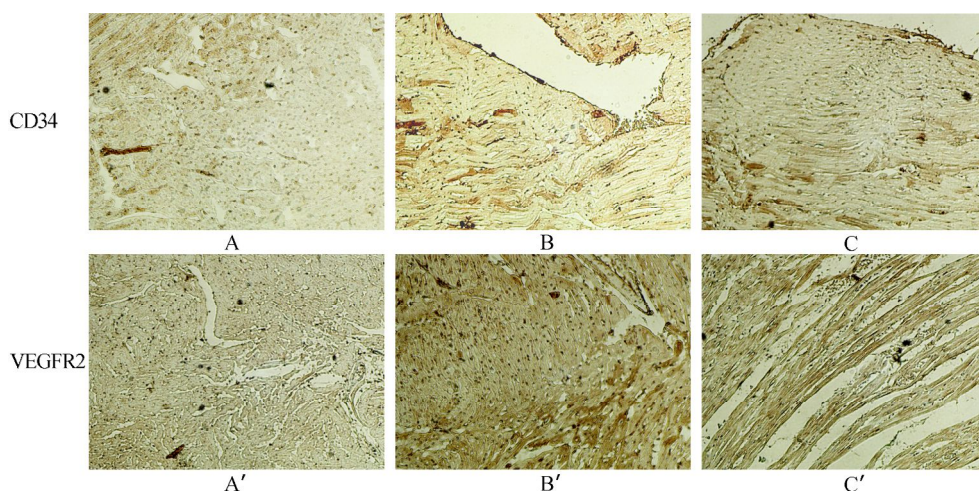


图3 3组家兔CD34和VEGFR2表达的检测

Figure 3 Expression of CD34 and VEGFR2 in three groups (EnVision, $\times 200$)

CD34: cluster of differentiation 34; VEGFR2: vascular endothelial growth factor receptor 2; A, A': control group; B, B': high fat group; C, C': intervention group

层破坏等,其动脉局部病理特点与人类动脉粥样硬化病理特点已非常相似,能满足实验研究的需要。心肌细胞嗜酸变性和空泡变性,心壁内冠状动脉分支早期内皮细胞增生、肿胀,管壁明显增厚,正常结构消失,管腔极度缩小,呈硬化性改变。故通过高脂饲养的方法,可在较短时期内成功复制出稳定可靠的AS兔模型。采用开胸结扎兔冠状动脉LAD的方法建立兔急性心肌梗死模型^[10,11],胸膜保持完好,动物自主呼吸,低位双重结扎,成功率高。干预组的病理评分较对照组高,较高脂组低($P < 0.05$)。提示回心草减缓了AS的发生和减轻了心肌组织的缺血坏死。

在AS的进展过程中,血管新生是一个重要的伴随现象,在促进侧支形成和抑制AS的治疗策略中,存在着固有的相互制约,必须综合考虑并兼顾这对矛盾的平衡^[12,13]。Janus现象提示^[14,15],当一项干预措施有利于侧支形成时,它也可能具有促进AS的作用;当一项干预措施具有抗AS作用时,它同样也有可能抑制侧支形成。临床上采用促血管新生或抗AS的治疗措施时,必须考虑到Janus现象的存在。CD34及VEGFR2能促进内皮祖细胞分化为血管内皮细胞,参与血管新生。本研究发现,高脂组家兔心肌组织CD34和VEGFR2阳性组织相对灰度值均明显高于对照组($P < 0.01$),而回心草干预组这两者表达水平较对照组高、较高脂组低($P < 0.05$)。提示高脂饲养促进了家兔心肌组织CD34和VEGFR2的表达,而回心草抑制了这两者的表达,不仅减缓AS的进程,也对缺血心肌的血管新生产生了影响。

综上所述,我们通过高脂饲养和开胸结扎兔冠状动脉LAD的方法,成功建立家兔AS和急性心肌梗死

双模型。并在实验中观察到回心草提取液减轻了AS和心肌缺血坏死,抑制了心肌组织CD34和VEGFR2的表达,影响了缺血心肌的血管新生。

【参考文献】

- [1] Zhang ML, Wang ZK, Peng C. A review on the research of atherosclerosis animal model[J]. Sichuan J Zool, 2009, 28(5): 794-797. [张美玲,王茁伉,彭成.动脉粥样硬化动物模型研究进展[J].四川动物,2009,28(5):794-797.]
- [2] Liu NN, Jiang SS. The progress in the research of comprehensive racial differences of atherosclerosis and coronary heart disease[J]. J Med Postgrad, 2011, 24(9): 997-1002. [刘念念,江时森.种族差异与动脉粥样硬化和冠心病的研究进展[J].医学研究生学报,2011,24(9):997-1002.]
- [3] Jiangsu New Medicine College. The Dictionary of Traditional Chinese Medicine[M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1985: 886-887. [江苏新医学院.中药大辞典[M].上海:上海科学技术出版社,1985:886-887.]
- [4] Xiao JM, Chen RH, Xu J. Protective effect of *Rhodobryum roseum* on the heart[J]. J Med Postgrad, 2008, 21(4): 427-429. [肖继明,陈锐华,徐军.回心草心脏保护作用的研究进展[J].医学研究生学报,2008,21(4):427-429.]
- [5] Cai XJ, Chen Y, Yu Y, et al. The protective effect of *Rhodobryum roseum* Limpr on cardiocytes injured by hypoxia[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2012, 18(5): 204-206. [蔡小军,陈艳,俞云,等.回心草对心肌细胞缺氧损伤的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(5):204-206.]
- [6] Yao YY, Guo ZX. Research progress in *Rhodobryum roseum* Limpr in cardiovascular diseases[J]. Harbin Med J,

- 2013, 33(1): 64-65. [姚彦红, 郭朝霞. 回心草在心血管疾病中的研究进展[J]. 哈尔滨医药, 2013, 33(1): 64-65.]
- [7] He XX, Yue ZH, Chang XR, *et al.* Establishment and evaluation of atherosclerosis rabbit model[J]. J Tradit Chin Med Univ Hunan, 2010, 30(9): 27-29. [何新群, 岳增辉, 常小荣, 等. 动脉粥样硬化兔模型的建立及评价[J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30(9): 27-29.]
- [8] Liu XY, Yang DW, Cheng Y, *et al.* Establishment of model of carotid atherosclerosis plaque rupture in rabbits[J]. China Mod Med, 2014, 21(9): 19-23. [刘新叶, 杨东伟, 程 勇, 等. 兔颈总动脉破裂粥样硬化斑块模型的建立[J]. 中国当代医药, 2014, 21(9): 19-23]
- [9] Wu ZY, Yan GL, Chen SQ, *et al.* Experimental study on the pathogenesis of focal atherosclerosis in rabbits[J]. China Med Herald, 2014, 11(9): 12-16. [吴志勇, 颜光烈, 陈诗泉, 等. 兔定位性动脉粥样硬化发病机制的实验研究[J]. 中国医药导报, 2014, 11(9): 12-16.]
- [10] He XC, Wang C, Yan J, *et al.* Research progress in the establishment of rabbit model of acute myocardial infarction and reperfusion model[J]. J Tradit Chin Med Univ Hunan, 2013, 33(2): 108-110. [贺香嫦, 王 超, 严 洁, 等. 兔急性心肌梗死及再灌注模型建立的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(2): 108-110.]
- [11] Wang ZL, Liu ZJ, Zhao RZ, *et al.* Establishment and evaluation of rabbit myocardial infarction reperfusion with vascular injury model[J]. Acta Acad Med Zunyi, 2013, 36(3): 193-197. [王正龙, 刘志江, 赵然尊, 等. 兔心肌梗死再灌注和血管损伤双模型的建立与评价[J]. 遵义医学院学报, 2013, 36(3): 193-197.]
- [12] Shen W, Shi HM, Luo XP, *et al.* Establishment of an original model of atherosclerosis and acute myocardial infarction in rabbit[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2018, 18(4): 318-321. [沈 伟, 施海明, 罗心平, 等. 兔实验性动脉粥样硬化和急性心肌梗死双模型的建立[J]. 中国实验动物学报, 2010, 18(4): 318-321.]
- [13] Sun Q, Zhang L, Guo SW, *et al.* Establishment of advanced atherosclerosis model in rabbits[J]. Lab Anim Sci, 2013, 30(6): 34-40. [孙 晴, 张 璐, 郭书文, 等. 进展性动脉粥样硬化兔模型的建立方法[J]. 实验动物学, 2013, 30(6): 34-40.]
- [14] Epstein SE, Stabile E, Kinnaird T, *et al.* Janus phenomenon: the interrelated tradeoffs inherent in therapies designed to enhance collateral formation and those designed to inhibit atherogenesis[J]. Circulation, 2004, 109(23): 2826-2831.
- [15] Khurana R, Simons M, Martin JF, *et al.* Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal[J]. Circulation, 2005, 112(12): 1813-1824.

(编辑: 李菁竹)