

本文引用:王亦如,蔡新华. 盐酸异丙肾上腺素腹腔注射建立心肌缺血性坏死大鼠模型的最佳药物浓度研究[J]. 新乡医学院学报,2019,36(10):922-926. DOI:10.7683/xyxyxb.2019.10.005.

【基础研究】

盐酸异丙肾上腺素腹腔注射建立心肌缺血性坏死大鼠模型的最佳药物浓度研究

王亦如¹, 蔡新华²

(1. 广西医科大学附属肿瘤医院妇瘤科暨区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 广西 南宁 530000;
2. 新乡医学院基础医学院组织胚胎学教研室, 河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 探讨盐酸异丙肾上腺素(ISO)诱导心肌缺血性坏死动物模型的最佳药物浓度。**方法** 将42只健康雄性 Sprague Dawley 大鼠随机分为对照组和2、4、6、8、10 mg·kg⁻¹ ISO组,每组7只。2、4、6、8、10 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠分别按照2、4、6、8、10 mg·kg⁻¹将ISO配成10 mL工作液进行腹腔注射,对照组大鼠给予同体积生理盐水腹腔注射,每日1次,连续7 d。每日注射后15 min及第8天麻醉大鼠稳定后监测各组大鼠心电图;腹腔注射结束的第2天开胸取心室血检测各组大鼠血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和α-羟丁酸脱氢酶(α-HBDH)水平,以辅助判断大鼠心肌缺血性坏死程度;取左室心肌组织制备切片,苏木精-伊红染色,利用Image J图像分析软件分析心肌缺血坏死区面积百分比。**结果** ISO腹腔注射第7天,对照组大鼠心电图表现正常,2、4、6、8、10 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠心电图均可见心肌缺血性改变。2、4 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠心率高于对照组($P<0.05$),8、10 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠心率低于对照组($P<0.05$);6 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠心率与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);其中,4 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠心率加快,其心电图ST段呈弓背向上抬高,出现病理性Q波。与对照组比较,4、6、8、10 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠血清AST、LDH、α-HBDH显著升高($P<0.05$),2、4、6、8、10 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠血清CK、CK-MB显著升高($P<0.05$)。与2 mg·kg⁻¹ ISO组比较,4、6、8、10 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠血清AST、CK、CK-MB显著升高($P<0.05$),6、8、10 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠血清LDH显著升高($P<0.05$),8、10 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠血清α-HBDH显著升高($P<0.05$)。与4 mg·kg⁻¹ ISO组比较,6、8 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠血清CK显著升高($P<0.05$),8 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠血清CK-MB显著升高($P<0.05$)。与6 mg·kg⁻¹ ISO组比较,10 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠血清CK显著降低($P<0.05$),8 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠血清CK-MB显著升高($P<0.05$)。与8 mg·kg⁻¹ ISO组比较,10 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠血清CK、CK-MB显著降低($P<0.05$)。心肌组织病理学结果显示,ISO不同剂量组大鼠均出现心室肌细胞缺血坏死,4、6、8、10 mg·kg⁻¹ ISO组大鼠心肌缺血坏死区面积均大于2 mg·kg⁻¹ ISO组($P<0.05$),其余组间两两比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 不同剂量ISO腹腔注射均可造成大鼠心肌缺血坏死性损伤,但4 mg·kg⁻¹ ISO腹腔注射制备心肌缺血性坏死大鼠模型的效果最佳。

关键词: 盐酸异丙肾上腺素;心肌缺血性坏死;形态学;血清学;大鼠模型
中图分类号: R542.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2019)10-0922-05

Optimum concentration of isoprenaline hydrochloride in establishing the rat model of myocardial ischemic necrosis

WANG Yi-ru¹, CAI Xin-hua²

(1. Department of Gynecological Oncology, Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital, Key Laboratory for Early Prevention and Treatment of Endemic High Incidence of Tumor, Ministry of Education, Nanning 530000, Guangxi Province, China; 2. Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To explore the optimum drug concentration of isoprenaline hydrochloride (ISO) in establishing the rat model of myocardial ischemic necrosis. **Methods** Forty-two healthy male Sprague Dawley rats were randomly divided into control group and 2, 4, 6, 8 and 10 mg·kg⁻¹ ISO group, with 7 rats in each group. The rats in 2, 4, 6, 8, 10 mg·kg⁻¹ ISO group were intraperitoneally injected with 10 mL working fluid which was compounded according to the dose of 2, 4, 6, 8 and

10 mg · kg⁻¹ ISO respectively. The rats in the control group were given the same volume of saline by intraperitoneal injection, once a day for 7 days. The electrocardiogram (ECG) of rats in each group was monitored at 15 minutes after intraperitoneal injection and before sampling. On the 2nd day after intraperitoneal injection, the ventricular blood of rats was taken by opening the chest and the levels of creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST) and α-hydroxybutyrate dehydrogenase (α-HBDH) were detected to help determining the degree of myocardial ischemic necrosis of rats. Myocardial tissue sections were prepared and stained with hematoxylin-eosin. The percentage of myocardial ischemic necrosis area was analyzed by Image J image analysis software. **Results** The ECG of the rats in the control group was normal, and the changes of myocardial ischemia were observed in the 2, 4, 6, 8, 10 mg · kg⁻¹ ISO group. The heart rates of rats in 2, 4 mg · kg⁻¹ ISO group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the heart rate of rats in 8, 10 mg · kg⁻¹ ISO group were lower than that in the control group ($P < 0.05$); there was no statistic difference in the heart rate of rats between the 6 mg · kg⁻¹ ISO group and the control group ($P > 0.05$). The heart rate of rats in 4 mg · kg⁻¹ ISO group increased, and the ST segment of ECG showed arch-back upward elevation, and the pathological Q wave appeared. Compared with the control group, the serum level of AST, LDH, α-HBDH of rats in the 4, 6, 8, 10 mg · kg⁻¹ ISO group increased significantly ($P < 0.05$); the serum levels of CK and CK-MB of rats in the 2, 4, 6, 8, 10 mg · kg⁻¹ ISO group increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the 2 mg · kg⁻¹ ISO group, the serum levels of AST, CK, CK-MB of rats in the 4, 6, 8, 10 mg · kg⁻¹ ISO group increased significantly ($P < 0.05$); the serum level of LDH of rats in the 6, 8, 10 mg · kg⁻¹ ISO group increased significantly ($P < 0.05$); the serum level of α-HBDH of rats in the 8, 10 mg · kg⁻¹ ISO group increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the 4 mg · kg⁻¹ ISO group, the serum level of CK of rats in the 6, 8 mg · kg⁻¹ ISO group increased significantly ($P < 0.05$); the serum level of CK-MB of rats in the 8 mg · kg⁻¹ ISO group increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the 6 mg · kg⁻¹ ISO group, the serum level of CK of rats in the 10 mg · kg⁻¹ ISO group decreased significantly ($P < 0.05$); the serum level of CK-MB of rats in the 8 mg · kg⁻¹ ISO group increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the 8 mg · kg⁻¹ ISO group, the serum level of CK, CK-MB of rats in the 10 mg · kg⁻¹ ISO group decreased significantly ($P < 0.05$). Histopathological observation of myocardium showed that ischemic necrosis of ventricular myocytes occurred in rats of different doses of ISO. The area of myocardial ischemic necrosis of rats in the 4, 6, 8, 10 mg · kg⁻¹ ISO group was larger than that in the 2 mg · kg⁻¹ ISO group ($P < 0.05$); there was no significant difference in the area of myocardial ischemic necrosis of rats between the other groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Different doses of ISO can lead to myocardial ischemia and necrosis injury in rats, and 4 mg · kg⁻¹ ISO is the best dose in establishing the rat model of myocardial ischemic necrosis.

Key words: isoprenaline hydrochloride; myocardial ischemic necrosis; morphology; serology; rat model

心肌梗死是常见的心血管疾病,是临床主要的致死因素之一^[1]。心肌缺血性坏死动物模型广泛应用于心血管疾病发病机制和药物干预研究,针对不同研究目的,适用的动物模型也有差异,制备有效的动物模型是完成实验的前提。盐酸异丙肾上腺素(isoprenaline hydrochloride, ISO)注射是制备心肌缺血性坏死动物模型的简易方法^[2-3],但目前该方法的药物使用剂量差别较大^[4]。心电图检查、心肌标志物检测与免疫组织化学法检测是判断心肌缺血性坏死动物模型心肌缺血坏死损伤程度的常用方法^[5]。心肌缺血性坏死的特征性心电图改变是出现 ST 段抬高、T 波异常以及病理性 Q 波。心肌标志物检测对明确心肌缺血性坏死有重要的辅助作用,肌酸激酶(creating kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creating kinase-MB, CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)是常用的血清心肌

标志物,与心肌缺血性坏死进展及预后有明显关系^[5]。对心肌缺血性坏死模型的心肌组织进行形态学观察可以直观观测心肌坏死面积^[6]。本研究采用不同剂量 ISO 对 Sprague Dawley (SD) 大鼠进行腹腔注射,通过观察各组大鼠心电图改变、血清心肌标志物和心肌缺血性坏死程度的差异,评估不同剂量 ISO 制备心肌缺血性坏死动物模型的效果,为心肌梗死动物模型的制备提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康雄性清洁级成年 SD 大鼠 42 只,体质量 140 ~ 180 g,新乡医学院实验动物中心提供,标准饲料和清洁饮用水饲养于湿度恒定、22 ~ 26 ℃、安静、无强光直射、昼夜交替的室内环境。

1.2 主要试剂与仪器 ISO 注射液购自上海禾丰制药有限公司(国药准字 431021344);心肌酶谱生

生物化学试剂浙江康特生物有限公司;BH8 显微摄像系统日本 Olympus 公司,Beckman DXC800 数字成像系统美国贝克曼库尔特公司。

1.3 动物模型制备 适应性饲养 3 d 后,将大鼠随机分为对照组和 2、4、6、8、10 mg · kg⁻¹ ISO 组,每组 7 只。2、4、6、8、10 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠分别按照 2、4、6、8、10 mg · kg⁻¹ 将 ISO 溶于生理盐水,配成 10 mL 工作液进行腹腔注射,每日 1 次,连续 7 d;对照组大鼠给予等体积生理盐水腹腔注射,每日 1 次,连续 7 d。每日注射 15 min 后及第 8 天麻醉大病稳定后监测大鼠心电图,观察大鼠心率、ST 段基线偏移高度、T 波改变及有无病理性 Q 波出现,以判断大鼠对 ISO 的药物反应和心肌缺血性坏死模型的制备情况。

1.4 各组大鼠血清心肌酶检测 各组大鼠均于连续 7 d 腹腔注射结束后的第 2 天,给予 100 g · L⁻¹ 的水合氯醛(3 mL · kg⁻¹)腹腔麻醉,待大鼠稳定后记录心电图,然后胸骨正中位快速开胸,打开心包膜,暴露心脏,用注射器抽取心室血置于 EP 管中,室温静置 2 h,3 000 r · min⁻¹ 离心 20 min,收集血清,用心肌酶谱生物化学试剂进行心肌酶谱学检查,检测指标包括 CK、CK-MB、LDH、AST 和 α-羟丁酸脱氢酶(α-hydroxybutyrate dehydrogenase,α-HBDH),以辅助判断大鼠心肌缺血性坏死的程度。

1.5 各组大鼠心肌组织学观察 各组大鼠采血结束后取出心脏,取左心室组织,修剪后水平定位、包埋剂包埋,液氮快速冷冻,移入冰冻切片机内,复温至与冷冻箱温度一致后进行层厚 8 μm 切片,组织块修理到暴露心腔开始收集切片,自然干燥,冷丙酮固定

15 min,苏木精-伊红(hematoxylin eosin,HE)染色,中性树胶封片,显微镜下采集图片,每张切片采集 6 ~ 10 张,利用 Photoshop7.0.1 软件进行图片拼接,每例心肌缺血性坏死模型拼接 6 张完整心室组织横断面图片;利用 Image J 图像分析软件分析心肌缺血坏死区面积百分比,心肌缺血坏死区面积百分比 = 心肌缺血坏死区面积/心室横断面面积 × 100%。

1.6 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 6 组大鼠心电图表现 结果见图 1。ISO 腹腔注射第 7 天,对照组大鼠心电图表现正常(图 1A);2、4、6、8、10 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠心电图均可见 ST 段基线偏移向上抬高、P 波与 R 波间期明显、T 波量小于 R 波及形成高大的近似“帐篷样”单波等心肌缺血性改变(图 1B ~ 图 1E)。其中,ISO 4 mg · kg⁻¹ 组大鼠心率增快,其心电图 ST 段呈弓背向上抬高、病理性 Q 波出现(图 1C)。对照组及 2、4、6、8、10 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠心率分别为(394.0 ± 7.5)、(403.4 ± 30.2)、(425.6 ± 16.4)、(389.8 ± 13.9)、(390.7 ± 27.5)、(391.5 ± 22.4)次 · min⁻¹,2、4 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠心率高于对照组,8、10 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠心率低于对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);6 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠心率与对照组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。



A: 对照组;B: 2 mg · kg⁻¹ ISO 组;C: 4 mg · kg⁻¹ ISO 组;D: 6 mg · kg⁻¹ ISO 组;E: 8 mg · kg⁻¹ ISO 组;F: 10 mg · kg⁻¹ ISO 组。

图 1 ISO 诱导第 7 天大鼠心电图表现

Fig.1 ECG of rats induced by isoproterenol for seven days

2.2 6 组大鼠血清 CK、CK-MB、LDH、AST 和 α-HBDH 水平比较 结果见表 1。与对照组比较,4、6、8、10 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠血清 AST、LDH、α-HBDH 显著升高,2、4、6、8、10 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠血清 CK、CK-MB 显著升高,差异有统计学意义(*P* <

0.05)。与 2 mg · kg⁻¹ ISO 组比较,4、6、8、10 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠血清 AST、CK、CK-MB 显著升高,6、8、10 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠血清 LDH 显著升高,8、10 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠血清 α-HBDH 显著升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。与 4 mg · kg⁻¹

ISO 组比较,6、8 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠血清 CK 显著升高,8 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠血清 CK-MB 显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 6 mg · kg⁻¹ ISO 组比较,10 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠血清 CK 显著

表 1 6 组大鼠血清 CK、CK-MB、LDH、AST 和 α-HBDH 的表达水平

Tab.1 Comparison of the levels of serum CK,CK-MB,LDH,AST and α-HBDH of rats among the six groups (x ± s)

组别	n	AST/(U · L ⁻¹)	LDH/(U · L ⁻¹)	CK/(U · L ⁻¹)	CK-MB/(U · L ⁻¹)	α-HBDH/(U · L ⁻¹)
对照组	7	766.3 ± 294.5	712.5 ± 199.6	1 133.2 ± 427.4	313.6 ± 110.3	275.9 ± 102.6
2 mg · kg ⁻¹ ISO 组	7	788.5 ± 275.1	788.8 ± 275.5	1 485.3 ± 465.1 ^a	370.5 ± 98.4 ^a	332.6 ± 95.4
4 mg · kg ⁻¹ ISO 组	7	1 642.7 ± 522.6 ^{ab}	1 560.3 ± 513.3 ^a	4 370.5 ± 731.5 ^{ab}	1 560.3 ± 475.6 ^{ab}	703.2 ± 180.3 ^a
6 mg · kg ⁻¹ ISO 组	7	1 870.9 ± 589.2 ^{ab}	1 769.1 ± 589.4 ^{ab}	5 427.6 ± 1 026.2 ^{abc}	2 228.1 ± 480.0 ^{ab}	788.3 ± 133.7 ^a
8 mg · kg ⁻¹ ISO 组	7	2 117.4 ± 665.3 ^{ab}	2 123.4 ± 570.2 ^{ab}	5 430.2 ± 997.8 ^{abc}	3 095.4 ± 130.2 ^{abcd}	1 014.7 ± 195.9 ^{ab}
10 mg · kg ⁻¹ ISO 组	7	1 870.1 ± 503.4 ^{ab}	1 693.5 ± 522.5 ^{ab}	4 589.4 ± 1 235.3 ^{abde}	1 769.5 ± 408.3 ^{abc}	817.1 ± 199.1 ^{ab}

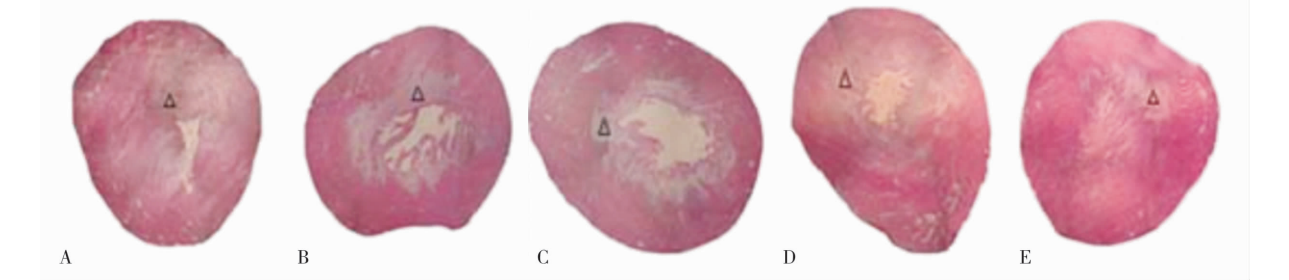
注:与对照组比较^a $P < 0.05$;与 2 mg · kg⁻¹ ISO 组比较^b $P < 0.05$;与 4 mg · kg⁻¹ ISO 组比较^c $P < 0.05$;与 6 mg · kg⁻¹ ISO 组比较^d $P < 0.05$;与 8 mg · kg⁻¹ ISO 组比较^e $P < 0.05$ 。

2.3 不同剂量 ISO 组大鼠心肌组织病理学表现

结果见图 2。不同剂量 ISO 组大鼠均出现心肌细胞缺血坏死,坏死区主要集中在近心内膜的心肌层,表现为坏死心肌细胞溶解消失,大量成纤维细胞迁移至坏死区,坏死区可呈局灶状或连接成片;非坏死区肌细胞间隙增大,肌丝紊乱。2、4、6、8、10 mg · kg⁻¹ ISO

降低,8 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠血清 CK-MB 显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 8 mg · kg⁻¹ ISO 组比较,10 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠血清 CK、CK-MB 显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

组大鼠心肌缺血坏死区面积百分比分别为(2.54 ± 0.09)%、(11.42 ± 2.15)%、(7.58 ± 1.47)%、(11.43 ± 1.36)%、(9.00 ± 2.24)%。4、6、8、10 mg · kg⁻¹ ISO 组大鼠心肌缺血坏死区面积大于 2 mg · kg⁻¹ ISO 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);其余组间两两比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。



A:对照组;B:2 mg · kg⁻¹ISO 组;C:4 mg · kg⁻¹ISO 组;D:6 mg · kg⁻¹ISO 组;E:8 mg · kg⁻¹ISO 组;F:10 mg · kg⁻¹ISO 组。“Δ”示缺血坏死区。

图 2 ISO 诱导大鼠心肌缺血性坏死病理学表现(HE 染色,×40)

Fig.2 Pathological manifestation of myocardial ischemic necrosis induced by isoproterenol in rats (HE staining, ×40)

3 讨论

目前,制备心肌缺血性坏死动物模型的方法有多种,常用的有结扎、夹闭冠状动脉使之狭窄或阻塞导致的心肌缺血性坏死,以及注射 ISO、垂体后叶素、多柔比星等药物制备心肌缺血性坏死模型等^[3,7];不同的制备方法均有相应的优缺点,结扎、夹闭冠状动脉等开胸手术方法制备的模型虽可最大限度模拟临床上的急性心肌缺血,但受术中麻醉剂量、创口大小等因素影响,不同模型之间的效果差异很大;药物干预法较开胸手术方法操作更为简单、有效,常用于心肌缺血性坏死模型的制备。ISO 作用于心脏 β₁ 受体,扩张冠状动脉血管,增加心肌收缩

力和收缩频率,增加心肌细胞耗氧量,会导致心肌细胞相对缺氧,引起心肌细胞坏死,因此,ISO 是常用的制备心肌缺血性坏死动物模型的试剂,其具有操作简单、动物死亡率低的优点,但制备模型时使用剂量存在较大差异^[8-11]。以往研究发现,低剂量 ISO 可以诱导以心肌纤维化和坏死为特征的动物模型^[12]。因此,本研究在预试验基础上,观察腹腔注射不同剂量 ISO 对大鼠心肌缺血性坏死的影响,旨在寻找制备大鼠心肌缺血性坏死模型的最佳剂量。

ISO 可以增快心率,增强心肌收缩力,从而使心肌耗氧量增加,进而导致心肌供给血氧失衡,最终导致心肌缺血性坏死的发生^[13]。本研究结果显示,ISO 作用于大鼠后,各给药组大鼠心率总体随药物

浓度增大呈先增快后减慢趋势,其中 $2, 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠心率高於对照组, $8, 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠心率低于对照组, $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠心率与对照组比较差异无统计学意义;各给药组大鼠心电图均可见 ST 段基线偏移向上抬高、P 波与 R 波间期明显、T 波量小于 R 波及形成高大的近似“帐篷样”单波等心肌缺血性改变,提示大鼠心肌缺血性坏死模型构建成功;而 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠心率增快,且其心电图 ST 段呈弓背向上抬高、病理性 Q 波出现;以上结果提示, $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 对大鼠心率、心电图改变的影响最大。临床上,检测心肌标志物对于明确心肌缺血性坏死有重要的辅助作用,高东雁等^[14] 研究显示,ISO 诱导后大鼠血清 CK 和 LDH 均会显著升高。CK、CK-MB、LDH、AST 是常用的血清心肌标志物,当心肌受损时,心肌组织中 CK、CK-MB、LDH、AST 由于心肌细胞坏死释放入血,血清心肌酶水平呈现不同程度升高,对判断心肌损伤程度有重要辅助价值。本研究结果显示,在 ISO 诱导后,与对照组比较, $4, 6, 8, 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠血清 AST、LDH、 α -HBDH 显著升高, $2, 4, 6, 8, 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠血清 CK、CK-MB 显著升高;与 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组比较, $4, 6, 8, 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠血清 AST、CK、CK-MB 显著升高, $6, 8, 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠血清 LDH 显著升高, $8, 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠血清 α -HBDH 显著升高;与 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组比较, $6, 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠血清 CK 显著升高, $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠血清 CK-MB 显著升高;与 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组比较, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠血清 CK 显著降低, $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠血清 CK-MB 显著升高;与 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组比较, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠血清 CK、CK-MB 显著降低。观察已制备的心肌缺血性坏死模型大鼠心肌组织的形态学,可以直观观测心肌组织坏死的面积。本研究结果显示,不同剂量 ISO 组大鼠均出现心室肌细胞坏死, $4, 6, 8, 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠心肌缺血坏死区面积均大于 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组,其余组间两两比较差异无统计学意义,但 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 组大鼠心电图呈现典型的缺血性坏死表现,且诱导剂量更低。

综上所述,不同剂量 ISO 腹腔注射均可造成大鼠心肌缺血性坏死损伤,但结合对心电图、血清心肌

酶谱变化及心肌缺血坏死面积的影响, $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 腹腔连续注射制备大鼠心肌缺血性坏死大鼠模型的效果最佳。

参考文献:

- [1] 孔艳,李玉泉,杨向群. 脂肪来源干细胞治疗心肌梗死的现状及策略[J]. 中华细胞与干细胞杂志:电子版,2019,9(1):40-43. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2019.01.008.
- [2] 陆小华,张璐,文建霞,等. 心力衰竭大鼠模型的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(11):1444-1446,1449.
- [3] 闫阳,姚禹,陈起帆. 药物致心肌损伤的方法举例与评估[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(31):6125-6126. DOI:10.16281/j.cnki.joeml.2017.31.150.
- [4] 赵美咪,李卓,杨艳,等. 注射异丙肾肾上腺素建立大鼠心肌肥厚模型[J]. 中国医科大学学报,2017,46(5):406-408,412.
- [5] 陶宁亚,张贝,任阳光,等. 急性心肌梗死检测方法的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版),2018,37(6):1085-1088.
- [6] 张卫强,王涛,张志明,等. 大鼠心肌缺血再灌注损伤模型的改进与评判[J]. 中国实验动物学报,2018,26(3):311-316.
- [7] 张东,贾连群,杨关林,等. 慢性性心肌缺血动物模型造模方法研究简况[J]. 实用中医内科杂志,2018,32(5):75-77.
- [8] 杨梦思,汤圣兴. 骨髓相关蛋白在异丙肾肾上腺素制作的大鼠心肌损伤坏死模型中的诊断价值[J]. 临床心血管病杂志,2014,30(5):436-439.
- [9] VARIYA B C, PATEL S S, TRIVEDI J I, et al. Comparative evaluation of HMG CoA reductase inhibitors in experimentally-induced myocardial necrosis: biochemical, morphological and histological studies[J]. Eur J Pharmacol,2015,764:283-291.
- [10] MD HASSAN Q, AKHTAR M, AHMED S, et al. Nigella sativa protects against isoproterenol-induced myocardial infarction by alleviating oxidative stress, biochemical alterations and histological damage[J]. Asian Pac J Trop Med,2017,7(4):294-299.
- [11] 范英兰,胡丽萍,朱竟赫,等. 心肌缺血动物模型实验研究进展[J]. 实验动物科学,2018,35(1):72-75.
- [12] 梁娟,刘越,尹新华. 异丙肾肾上腺素所致心肌损伤动物模型的研究进展[J]. 中国实验动物学报,2019,27(1):110-114.
- [13] 戴有金,付鹤玲,鲍丹,等. CD47 抗体对异丙肾肾上腺素诱导的大鼠心肌细胞损伤的保护作用[J]. 中国医药导报,2018,15(26):13-17,21.
- [14] 高东雁,刘健,李卫平,等. 山楂叶总黄酮对大鼠心肌缺血性损伤的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床,2012,28(5):64-66.

(本文编辑:李胜利 英文编辑:孟 月)