

糖尿病合并冠心病 ZDF 大鼠模型的构建

朱超, 朱莹莹, 李二妮, 宋新峰, 张志芹

(德州学院医药与护理学院, 山东 德州 253023)

【摘要】 目的 构建Ⅱ型糖尿病合并冠心病的大鼠模型。方法 采用高脂饲料喂养结合连续注射盐酸异丙肾上腺素(ISO)制备Ⅱ型糖尿病合并冠心病的 Zucker 糖尿病肥胖大鼠(Zucker diabetic fatty, ZDF)模型。通过血清肌酸激酶(CK)、血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心电图ST波及心脏组织形态评价模型。结果 非DM模型组和DM-CHD组随给药次数增多CK表达逐渐升高,CK-MB表达先升高后下降,说明大鼠心肌损伤已形成。模型大鼠心电图Ⅱ导联ST段的偏移表明心肌损伤已经形成。注射模型组大鼠心肌病理切片结果显示空白对照组大鼠心肌细胞正常,ZDF大鼠在被连续注射5 d ISO后心肌坏死面积达到心肌截面的1/2,10 d后心肌坏死面积达到心肌截面的3/4。结论 CK、CK-MB含量变化、心电图ST波变化和心肌病理切片显示造模已成功。ISO能造成一定程度的心肌损伤,可采用连续注射ISO进行冠心病模型的构建。本文建立了一种简便的采用高脂饲料喂养结合连续注射ISO的糖尿病合并冠心病大鼠模型的构建方法。

【关键词】 糖尿病合并冠心病;大鼠;盐酸异丙肾上腺素;肌酸激酶;肌酸激酶同工酶

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2016) 02-0111-05

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2016.02.001

Establishment of a Zuker diabetic fatty rat model of type II diabetic coronary heart disease

ZHU Chao, ZHU Ying-ying, LI Er-ni, SONG Xin-feng, ZHANG Zhi-qin

(College of Medicine & Nursing, Dezhou University, Dezhou Shandong 253023, China)

【Abstract】 Objective The purpose of the present study was to develop an animal model of type II diabetic coronary heart disease in Zuker diabetic fatty (ZDF) rats. **Methods** The ZDF rat model of type II diabetic coronary heart disease was prepared by high-fat diet feeding combined with continuous injection of isoprenaline hydrochloride (ISO) in a dose of 1 mg·mL⁻¹ for 10 consecutive days. Serum creatine kinase (CK), and creatine kinase isozyme (CK-MB), ST segment in electrocardiogram (ECG) and myocardial pathological changes were detected to evaluate the rat model. **Results** CK of both the control and model groups was gradually increased with ISO injections, while CK-MB increased first and then decreased. The ST segment in ECG part II had significant changes. The pathological examination found that about half of the myocardial cross section in the model group was necrotic after injections of ISO for 5 days and more than 3/4 of the myocardial cross section was necrotic after injection of ISO for 10 days. The results indicated that ISO caused myocardial injury in ZDF rats. **Conclusions** The variation of CK-MB, CK, ST segments in ECG and myocardial necrosis indicate that the model is successfully established. The use of high-fat diet combined with continuous injection of isoprenaline hydrochloride in a dose of 1 mg·mL is a simple way to develop a Zuker diabetic fatty rat model of type II diabetic coronary heart disease.

【Key words】 Type II diabetic coronary heart disease; Mouse; Isoprenaline; Creatine kinase; Creatine kinase isozymes
Corresponding author: ZHU Chao, Email: zhuchao830111@163.com

[基金项目]国家自然科学基金项目(No.81202502)。

[作者简介]朱超(1983-),男,讲师,博士。主要从事糖尿病及其合并症的代谢组学研究。Email: zhuchao830111@163.com

II 型糖尿病 (type II diabetes mellitus, type II DM) 和冠心病 (coronary heart disease, CHD) 同属于代谢性疾病, 具有共同的危险因素。研究表明^[1], 高胰岛素血症是引起糖尿病和心血管疾病等代谢相关疾病的共同因素, 而糖尿病合并冠心病后的乘积效应会加速动脉粥样硬化。CHD 是糖尿病最常见而严重的并发症之一, 是致使糖尿病患者死亡的主要原因, 危害远大于糖尿病本身。CHD 因其高致残率、高发病率和致死率被称为人类健康的“头号杀手”, 所以该病的早诊断、早治疗将大大降低疾病的危害, 尤其在糖尿病患者中寻找有效的预防和治疗 CHD 的方法意义重大。因此, 在基础医学研究中的动物模型构建是探索疾病发生发展过程、寻找有效治疗途径的重要环节。

研究中多以大鼠作为模型动物。大鼠对外源性胆固醇吸收率低, 无胆囊, 有自发动脉粥样硬化 (AS) 形成的特性, 单纯高脂喂养很难产生 AS 病变^[2]。多以药物诱导与高脂喂养和 (或) 损伤联合的方法造成 AS 病变^[3-11]。现已培育出脂蛋白代谢基因缺陷鼠, 使得大鼠在动脉粥样硬化模型的研究中重新受到高度重视^[11]。大鼠 AS 病变的形态以及斑块的破裂位置与人类非常相似^[12]。同时, 大鼠冠脉侧支循环缺乏, 心肌坏死出现较早, 稳定性、重复性好, 心肌梗死后与心力衰竭和临床心肌梗死的病理生理过程接近^[13]。

Zucker 糖尿病肥胖大鼠 (Zucker diabetic fatty rat, ZDF rat) 是常用的 II 型 DM 模型动物^[14], 其特征为肥胖、胰岛素抵抗、高血糖、高血脂、高胰岛素血症、高血压。其肥胖与血脑屏障上的瘦素载体减少有关, 瘦素与中枢神经系统受体结合能够启动调节摄食和机体能量平衡, 此平衡如果被打破可导致肥胖发生, 表现出糖尿病症状^[15-19]。冠状动脉结扎是制备大鼠心肌病模型的常用方法, 但是由于采用麻醉、手术等措施增加了造模难度和模型死亡率^[20-23]。为降低模型构建难度和死亡率, 本文尝试基于 ZDF 大鼠, 采用高脂喂养结合连续注射盐酸异丙肾上腺素 (isoprenaline hydrochloride, ISO) 的方法构建 II 型糖尿病合并冠心病的动物模型。

1 材料与方法

1.1 实验动物

ZDF 大鼠, SPF 级, 雄性, 8 周龄, 包括对照鼠 (无糖尿病症状, 体重 230 ± 10 g) 与 DM 模型鼠

(有糖尿病症状, 体重 340 ± 10 g), 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供 [SCXK (京) 2012 - 0001]。培养条件: 室温 (20 ± 2) °C, 湿度 (50 ± 20) %。按饲养动物的 3R 原则给予人道关怀。

1.2 主要试剂、材料与仪器

肌酸激酶 (CK) 试剂盒、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 试剂盒, 购于南京安培化工科技有限公司; 盐酸异丙肾上腺素注射液 (ISO, 规格: 1 mg/2 mL), 上海禾丰制药有限公司生产; 湘仪 H2050R 高压冷冻离心机, 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司生产; Thermo Fisher Multiskan MK3 酶标仪, Thermo Fisher Scientific 公司生产; ACCU-CHEK Active 血糖检测仪, 德国罗氏诊断有限公司生产; ECG-1103LW VET 心电图机, 深圳凯沃尔电子有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 大鼠分组及模型制作

冠心病模型的构建参照已有文献报道, 并稍做改动^[24]。大鼠适应性喂养, 非 DM 鼠喂以普通饲料, DM 模型鼠喂以高脂饲料 (Purina 5008)。2 周后, 测大鼠血糖值, 非 DM 大鼠随机血糖值均小于 11 mmol/L, DM 大鼠随机血糖值均大于 16.7 mmol/L。将大鼠随机分成 4 组: ① 空白对照组 ($n = 6$)。非 DM 大鼠每天皮下注射生理盐水, 连续 10 d, 第 11 天早晨采样; ② 非 DM 模型组 ($n = 6$)。非 DM 大鼠每天皮下注射 ISO (1 mg/kg), 连续 10 d。分别于注射 ISO 5、10 d 后, 即实验开始第 6 天 (采样点 1, 造模 5 d)、第 11 天 (采样点 2, 造模 10 d) 早晨采样。③ DM 对照组 ($n = 6$)。患糖尿病大鼠每天皮下注射生理盐水 (1 mg/kg), 连续 10 d, 第 11 天早晨采样。④ DM-CHD 组 ($n = 12$)。患糖尿病大鼠每天皮下注射 ISO (1 mg/kg), 连续 10 d。分别于注射 ISO 5、10 d 后, 即实验开始第 6 天 (采样点 1, 造模 5 天)、第 11 天 (采样点 2, 造模 10 d) 早晨采样。采样点 1、2 采血进行血糖、CK 和 CK-MB 的测定。采样点 1 处死半数大鼠, 采样点 2 处死其余大鼠, 取心脏做组织切片, 观察形态。

1.3.2 血浆采集

采样前大鼠禁食 12 h, 可自由饮水。采用眼内眦取血法^[25], 从各组 ZDF 大鼠眼内眦取血约 0.5 mL 至肝素钠化的 1.5 mL 离心管中, 3000 r/min 离心 10 min, 转移上层血浆, 置于 1.5 mL 离心管中, 肝素抗凝血浆直接用于 CK 和 CK-MB 的测定。取血用毛细管上的血可直接用于血糖检测。

1.3.3 酶活性检测

CK、CK-MB 的分析分别采用 CK 试剂盒、CK-MB 试剂盒检测。采样点采集的血样肝素抗凝后分离血浆,立即用 Thermo Fisher 酶标仪在 450 nm 波长下测定 CK 和 CK-MB 含量。

1.3.4 心电图检测

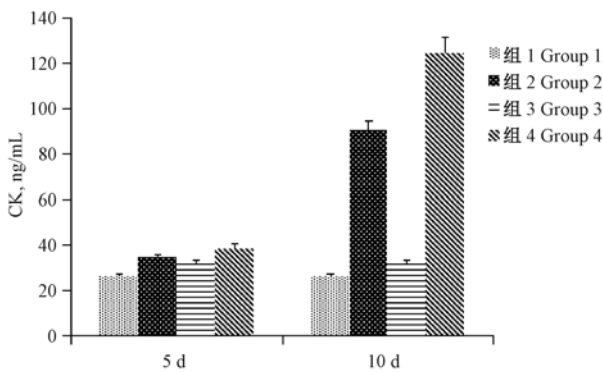
对空白对照组、模型组第 5 天和模型组第 10 天 ZDF 大鼠于处死前进行心电图检测,每次采集 5 min。观察 II 导联 ST 波的变化情况,记录 ST 波最大值(表 1)。

2 结果

2.1 检测指标变化

2.1.1 CK 活性变化

空白对照组和 DM 对照组的 CK 含量在第 5 天和第 10 天差异无显著性 ($P > 0.05$)。第 5 天非 DM 模型组和 DM-CHD 组的 CK 含量较对照组略高但并不显著 ($P > 0.05$)。第 10 天非 DM 模型组和 DM-CHD 组的 CK 含量较对照组有显著升高 ($P < 0.01$),且与第 5 天的 CK 含量差异有显著性 ($P < 0.01$)。随着 ISO 注射次数的增多,CK 含量呈现显著升高,表明大鼠的心肌损伤已经发生。见图 1。



注:组 1:空白对照组,组 2:非 DM 模型组,组 3:DM 对照组,组 4:DM-CHD 组。

图 1 ISO 对 ZDF 大鼠血浆 CK 含量的影响

Note. Group 1: Control. Group 2: Model without DM.

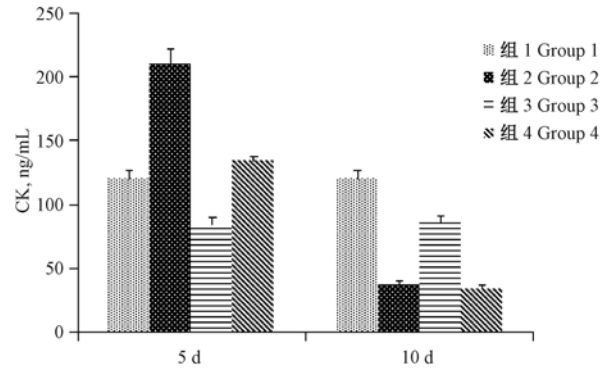
Group 3: DM Control. Group 4: DM-CHD.

Fig. 1 The effect of ISO on plasma CK in the ZDF rats

2.1.2 CK-MB 活性变化

空白对照组和 DM 对照组的 CK-MB 含量在第 5 天和第 10 天差异无显著性 ($P > 0.05$)。第 5 天非 DM 模型组和 DM-CHD 组的 CK-MB 含量较对照组有显著升高 ($P < 0.01$)。第 10 天非 DM 模型组和 DM-CHD 组的 CK-MB 含量较对照组显著降低 ($P <$

0.01),且与第 5 天的 CK-MB 含量差异有显著性 ($P < 0.01$)。随着 ISO 注射次数的增多,CK-MB 含量呈现先升高后降低的趋势,表明大鼠的心肌损伤已经发生。见图 2。



注:组 1:空白对照组,组 2:非 DM 模型组,组 3:DM 对照组,组 4:DM-CHD 组。

图 2 ISO 对 ZDF 大鼠血浆 CK-MB 含量的影响

Note. Group 1: Control. Group 2: Model without DM.

Group 3: DM Control. Group 4: DM-CHD.

Fig. 2 The effect of ISO on plasma CK-MB in the ZDF rats

2.1.3 血糖变化

采样点测量血糖值显示,非 DM 组随机血糖值均小于 11.0 mmol/L,且各大鼠之间差异无显著性;DM 组随机血糖值均大于 16.7 mmol/L,且各大鼠之间差异无显著性。

2.1.4 心电图 ST 波变化

比较空白对照组和 DM-CHD 组大鼠的心电图 ST 段最大值 (mV)。DM-CHD 第 5 天,与空白对照组 ($0.06 \text{ s} < \text{QRS} < 0.12 \text{ s}$) 相比模型组大鼠心电图 II 导联 ST 段有显著下移现象且伴有 QRS 波群增宽 ($0.17 \text{ s} < \text{QRS} < 0.29 \text{ s}$),提示大鼠可能出现急性缺血性心肌损伤;DM-CHD 第 10 天 II 导联 ST 波显著抬高,提示大鼠可能已由急性心肌缺血发展为急性心肌梗死,表明模型组急性缺血性心肌损伤已经形成^[26-27]。此结果将在心肌组织形态变化中得到进一步验证。

2.1.5 组织形态变化

心肌病理切片结果显示空白对照组大鼠心肌细胞正常(图 3 A);DM 大鼠在被连续注射 ISO 5 d 后即造成心肌损伤,主要病变为心内膜下心肌坏死,呈多灶性条索状、大片坏死,坏死面积超过心肌截面的 1/2,坏死处细胞结构消失,有少许纤维母细胞和新生小血管(图 3 B);连续 10 d 注射 ISO 后,心肌损伤范围增大至心肌截面的 3/4 以上,坏死出炎细胞

大量减少,纤维母细胞增多,出现肉芽组织增生修复段偏移的提示结果。(图 3 C)。大鼠心脏组织形态变化符合心电图 ST

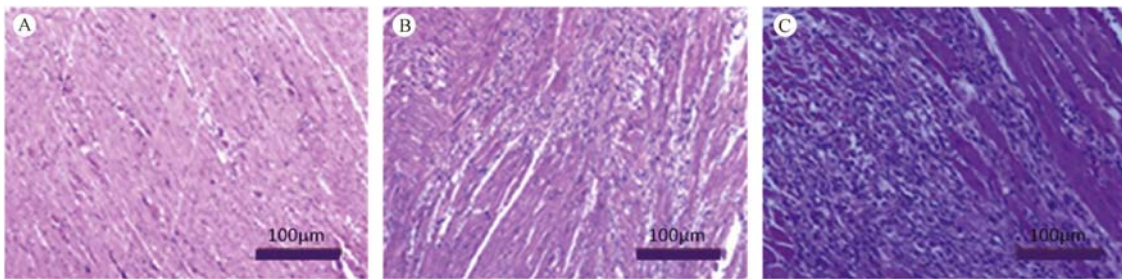
表 1 连续注射 ISO 对 DM 大鼠心电图 II 导联 ST 波的影响

Tab. 1 The effect of continuous injection of ISO on ST segment in the rat ECG part II ($\bar{x} \pm s, n \geq 5$)

组别 Groups	采集时间/min Scan time/min					
	0.5	1	2	3	4	5
空白对照组 Control	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.02	0.05 ± 0.03	0.04 ± 0.02	0.04 ± 0.03	0.03 ± 0.02
DM-CHD 组 Group DM-CHD (第 5 天) (5 days)	-0.11 ± 0.04 **	-0.12 ± 0.08 **	-0.15 ± 0.09 **	-0.15 ± 0.10 *	-0.17 ± 0.08 **	-0.13 ± 0.05 **
DM-CHD 组 Group DM-CHD (第 10 天) (10 days)	0.12 ± 0.02 **▲▲	0.14 ± 0.03 **▲▲	0.10 ± 0.02 *▲▲	0.13 ± 0.03 **▲▲	0.12 ± 0.03 **▲▲	0.11 ± 0.02 **▲▲

注:与空白对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;模型组第 5 天与第 10 天比较: ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the control group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Model groups 5-days vs. 10-days: ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$.



注:A. 空白对照组;B. 连续注射 5 d ISO;C. 连续注射 10 d ISO。

图 3 连续注射 ISO 对心肌组织结构的影响

Note. (A) Control group. (B) ISO injection for 5 consecutive days. (C) ISO injection for 10 consecutive days.

Fig. 3 The effect of continuous injection of ISO on the myocardial structure

3 讨论

心肌特异性酶是心肌损伤的标志物,对于心肌损伤诊断有非常重要的意义。CK 通常存在于动物的心脏、肌肉以及脑等组织的细胞浆和线粒体中,是一个与肌肉收缩、细胞内能量运转、ATP 再生有直接关系的关键激酶,它能够可逆地催化肌酸与 ATP 之间的转磷酸基反应^[28]。而 ISO 通过作用于心脏的 β_1 和 β_2 肾上腺素受体而产生作用,会产生正性肌力作用和变时性作用^[29]。CK 是心肌梗死的重要诊断依据和预报因子,尤其对心内壁上心肌梗死和心肌缺血的诊断比其他因素灵敏度高。急性发病时 CK 含量上升,且增高程度与心肌受损程度基本一致。对照模型组大鼠和 DM 模型组大鼠注射 ISO 后,血浆 CK 升高,表明 ISO 对心肌功能有一定程度的影响。

临床上认为特征性心肌损伤标志物 CK-MB 的水平,先升高后逐渐降低并伴随心电图 ST 段的抬

高或下移,可以作为急性心肌缺血性损伤的诊断标准。CK-MB 主要分布在心肌中,是心肌损伤的敏感指标。心肌损伤后在 2 ~ 12 h 内血清 CK-MB 活性急剧上升,一般持续 2 ~ 3 d,在判断心肌损害上有一定灵敏性^[30-31]。然而 CK-MB 恢复正常的时间较快,故 CK-MB 诊断窗口期短,容易出现漏诊现象。ZDF 大鼠注射 ISO 后,CK-MB 水平先升高后降低,说明 ISO 能够对心肌造成一定程度的损伤。

心电图 ST 段的偏移是评价大鼠心肌缺血或心梗的重要指标^[26-27, 32-33]。本研究中心电图 ST 段出现偏移,连续注射 5 d ISO 后大鼠心电图 ST 段显著下移并伴有 QRS 波群增宽,提示大鼠急性缺血性心肌损伤已形成。继续注射 ISO 至第 10 天,大鼠心电图 ST 段抬高,提示大鼠出现急性心肌梗死。心电图 ST 段的变化说明大鼠在连续注射 ISO 过程中由急性缺血性心肌损伤发展为急性心肌梗死。心脏组织形态结果进一步证实了心肌损伤的形成。

本研究中 CK、CK-MB 的含量变化、心电图 ST

段的偏移和心脏组织形态变化,都表明大鼠反复皮下注射 ISO 能够导致心肌损伤。以 ISO 作为诱导药物,以 ZDF 大鼠作为载体在糖尿病模型的基础上制备糖尿病合并冠心病动物模型具有较强的可操作性,简便、耗时短(24 d)、成模率高(6 只大鼠除 1 只死亡,5 只出现心肌损伤,成模率大于 80%)。以此方法构建的模型可用于糖尿病合并冠心病相关的基础医学实验,为早期诊断、致病机理、疗效评价等研究提供实验载体。

参 考 文 献

- [1] 吴定坤,石磊. 冠心病合并 II 型糖尿病中医辨证论治研究进展 [J]. 中医药导报, 2010, 16(4): 106-109.
- [2] 贾明贤,余婕,张媛,等. 冠心病动物模型建立研究 [J]. 药理学学报, 2013, 15(8): 1735-1739.
- [3] 杨威,关秀茹. 大鼠动脉粥样硬化模型的研究进展 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2011, 45(4): 391-393.
- [4] 张文立,赵淑明,李昌,等. 益气化痰祛瘀方对冠心病模型大鼠 PAI-1、t-PA 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 1(31): 256-258.
- [5] 张明雪,常艳鹏,曹洪欣. 温阳活血中药复方调控冠心病(心)阳虚血瘀证大鼠血小板内受体、信号转导的作用机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(6): 494-497.
- [6] 张明雪,曹洪欣. 冠心病心阳虚证动物模型的制作 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(4): 71-75.
- [7] 江波,蒋红玉,任莉莉,等. 桂枝对冠心病大鼠心电图及血脂的影响 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2003, 13(4): 234-235.
- [8] Mu YL, Xie YY, Wang FW, et al. Protective effect of methylamine irisolidone, a novel compound, on acute myocardial ischemia in anesthetized dogs [J]. J Food Drug Anal, 2009, 17(1): 11-16.
- [9] 朱丽红,汪克明,王宗殿,等. 冠心病痰瘀互结证动物模型复制方法的研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(4): 346-349.
- [10] 靳洪涛,杜金行,李振国,等. 疏血通注射液对高脂血症大鼠心肌缺血模型心肾功能的改善作用研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(7): 828-829.
- [11] Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis [J]. Science, 1996, 272(5262): 685-688.
- [12] 赵全明. 动脉粥样硬化和易损斑块动物模型 [M]. 北京:人民卫生出版, 2009: 24-41.
- [13] 徐铭. 大鼠心肌梗死模型制作的影响因素 [J]. 上海畜牧兽医通讯, 2012, 2: 48-49.
- [14] 朱超,朱莹莹. II 型糖尿病动物模型的构建 [J]. 中国实验动物学报, 2013, 21(2): 84-88.
- [15] 杜冠华,李学军,张永祥,等. 药理学实验指南—新药发现和药理学评价 [M]. 北京:科学出版社, 2001, 698-712.
- [16] Saini KS, Thompson CM, et al. Streptozotocin at low doses induces apoptosis and at high doses causes necrosis in a murine pancreatic beta cell line, INS21 [J]. Biochem Mol Biol Int, 1996, 39(6): 1229-1236.
- [17] Kuhlmann J, Neumann Haefelin C, Belz U, et al. Intramyocellular lipid and insulin resistance: a longitudinal in vivo ¹H-spectroscopic study in Zucker diabetic fatty rats [J]. Diabetes, 2003, 52(1): 138-144.
- [18] 孙兆峰,王利,夏作理,等. II 型糖尿病动物模型研究概要 [J]. 中国微循环, 2008, 12(3): 1042-1047.
- [19] Shen HQ, Mark D, Richard G. The effect of glucagon-like peptide-stimulation on insulin release in the perfused pancreas in anon-insulin-dependent diabetes mellitus animal model [J]. Metabolism, 1998, 47(9): 1042-1047.
- [20] Lutgens E, Daemen MJAP, de Muinck ED, et al. Chronic myocardial infarction in the mouse: cardiac structural and functional changes [J]. Cardiovasc Res, 1998, 41(1999): 586-593.
- [21] Degabriele NM, Griesenbach U, Dato K, et al. Critical appraisal of the mouse model of myocardial infarction [J]. Exp Physiol, 2004, 89(89): 497-505.
- [22] 王勇,高大中,殷跃辉,等. 大鼠心肌梗死模型建立方法选择及心电图表现 [J]. 中国实验动物学报, 2011, 19(6): 525-530.
- [23] 叶盛前,贪晓光,金晓明. 提高心肌梗死模型成功率的实验研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2008, 42(2): 147-149.
- [24] Santo HC, Brenner G, Mayfield ED Jr. Studies on isoproterenol-induced cardiomegaly in rats [J]. Am Heart J, 1969, 77: 72-80.
- [25] 朱莹莹,李二妮,杨延云,等. 大鼠眼内眦取血的体会 [J]. 局解手术学杂志, 2014, 23(3): 20-21.
- [26] 李海霞,张红岭,方晓燕,等. 瑞香素对垂体后叶素致大鼠急性心肌缺血保护作用的研究 [J]. 中国医药导报, 2008, 5(23): 19-20.
- [27] 张英杰,刘仁光. 大鼠急性心肌缺血早期心电图 QRS 波群和 ST 段改变 [J]. 中国心血管病研究杂志, 2005, 3(6): 456-458.
- [28] 刘希增,许俊平,赵开庆,等. 急性心肌梗死患者血浆心钠素与心肌肌酸激酶测定 [J]. 郑州大学学报. 医学版, 2004, 4(5): 125-129.
- [29] 严蓓,阿基亚,郝海平,等. 基于血浆和心肌内小分子的代谢组学方法评价心肌缺血大鼠模型 [J]. 药理学学报, 2013, 48(1): 104-112.
- [30] 梁芳芳,孙景辉,韩燕燕. 心肌肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶及高敏 C 反应蛋白检测与病毒性心肌炎诊断的临床研究 [J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(10): 822-824.
- [31] 卫娜,李俊男,任俊峰,等. 冠心病患者血浆 TNF- α 与 CK-MB、LDH、cTnI 水平及冠脉病变的相关性分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(4): 396-398.
- [32] 阮红,何涛,秦超,等. 肢导联心电图对大鼠心肌梗死模型的诊断价值 [J]. 广东医学, 2011, 32(18): 2384-2385.
- [33] Gao E, Lei YH, Shang XY, etc. A novel and efficient model of coronary artery ligation and myocardial infarction in the mouse [J]. Circ Res, 2010, 107: 1445-1453.