

基于文献探讨心房心肌病动物模型的构建

陈田园¹ 程初勇² (通讯作者)

1.右江民族医学院研究生院 广西 百色 533000

2.右江民族医学院附属医院心内科 广西 百色 533000

【摘要】：心房心肌病 (atrial cardiomyopathy, ACM) 是一类以心房结构和功能异常为主要特征的心肌疾病，与心房颤动、血栓形成及脑卒中等严重并发症密切相关。近年来，随着 EHRA/HRS/APHRS/LAHRs 等国际学术组织对心房心肌病概念的更新与共识发布，该病日益受到临床与基础研究领域的重视。然而，目前尚无公认的心房心肌病特异性动物模型，现有心肌病造模研究多集中于肥厚型心肌病和扩张型心肌病。本文通过系统检索 CNKI、CSPD、CCD 及 PubMed 等数据库收录的相关文献，梳理了心房心肌病动物模型的构建策略，重点探讨了快速心房起搏法、基因工程法、药物诱导法及手术构建法的优势与局限，并依据最新临床共识提出了模型的验证标准。本文旨在为心房心肌病的基础研究提供模型选择的参考依据及实验设计思路。

【关键词】：心房心肌病；动物模型；阿霉素；快速心房起搏；基因工程；手术模型

DOI:10.12417/2705-098X.26.19.016

1 引言

心房心肌病这一概念最早于 1972 年提出，用于描述一类临床表现为 I 度房室传导阻滞伴异位性室上性心律、并逐渐进展为持续性心房静止的患者。2016 年，欧洲心律协会 (EHRA)、美国心律学会 (HRS)、亚太心律学会 (APHRS) 及拉丁美洲心脏起搏与电生理学会 (SOLAECE) 首次共同发表相关共识，确立了心房心肌病的广义定义及其组织病理分类。2024 年，EHRA/HRS/APHRS/拉丁美洲心律学会 (LAHRs) 更新了临床共识声明，将其定义为“任何影响心房、并可能产生临床相关表现的心脏结构、收缩功能或电生理变化的疾病”^[1]。

心房心肌病构成心房颤动 (AF) 发生与维持的基质，同时与血栓形成及继发脑卒中密切相关^[1]。然而，其病因复杂、临床表现多样，发病机制尚未完全阐明，亟需建立稳定可靠的动物模型。目前，心肌病动物模型的建立主要集中在肥厚型心肌病、扩张型心肌病等基础上，尚缺乏公认的心房心肌病特异性造模方案。本文通过系统检索与分析相关文献，对心房心肌病动物模型的构建方法、检测指标及验证标准进行综述，以期为进一步研究提供参考。

2 心房心肌病的定义与病理生理特征

根据 2024 年 EHRA/HRS/APHRS/LAHRs 共识，心房心肌病的病理生理改变可从三个维度理解^[1]：

(1) 电学表现：电生理变化导致房颤从自限性发展为更顽固的类型，心电图可见 P 波时限延长、P 波形态异常等。

(2) 收缩/功能表现：包括心房增大、收缩功能丧失，以及心房导管和储备功能的恶化。

(3) 结构表现：以心肌细胞肥大、心房纤维化、脂肪浸润和心房扩张为特征^[1]。

研究表明，左心房应变参数可更早反映左心室心肌损伤，其变化先于传统心功能指标异常。有研究表明，部分扩张型心

肌病患者 LVEF 尚未显著下降时，左心房应变参数已出现明显异常，提示该参数在早期诊断中的潜在优势。

3 心房心肌病动物模型的构建方法

目前心房心肌病动物模型的建立主要借鉴了心房颤动和心动过速性心肌病的造模经验，主要方法包括快速心房起搏法、基因工程法、药物诱导法和手术构建法。各类方法均有其适用场景与局限。

3.1 快速心房起搏法

快速心房起搏是目前应用最为广泛的造模方法，其原理是通过持续快速的心房电刺激诱导心房电重构、结构重构及收缩功能障碍。

(1) 兔模型：通过左心房快速起搏法建立心房颤动模型，4 周后行超声心动图检查，射血分数下降 >10% 纳入房颤介导心肌病 (AMC) 组。该方法成功率高，操作相对简便，是目前研究房颤介导心肌病分子机制的常用模型。有研究利用该模型探究了连接蛋白 2 (JP2) 和成纤维细胞生长因子 23 (FGF23) 在心房组织中的表达规律。另有研究采用快速心房起搏家兔模型，探讨黄嘌呤氧化酶抑制剂对心房结构重构的影响^[3]。

(2) 猪模型：经颈静脉途径植入 AAI 型起搏器，以 400 次/min 的频率进行快速右心房起搏，持续 2 周。猪的心脏解剖结构、生理学及电生理特性与人类高度相似，因此具有较高的临床转化价值。

(3) 犬模型：以 400 次/min 的频率进行快速心房起搏，持续 10 周。犬模型可较好地模拟慢性房颤及心房重构的长期演变过程。快速心房起搏可导致心房收缩和舒张功能衰竭，其特征表现为心房辅助泵功能丧失、心房僵硬增加、心房传导功能增强及心房扩大。有研究表明，依那普利可通过抑制间质纤维化、connexin43 过表达和传导延迟来抑制心房起搏诱导的房颤和心动过速介导的心肌病^[10]。

优点：可控性强，可精确模拟心动过速对心房的持续影响。

缺点：大型动物成本高、操作复杂；小型动物心房太小，电极植入困难。

3.2 基因工程法

随着基因编辑技术的发展，基因工程小鼠模型为研究心房心肌病的分子机制提供了重要工具。

(1) CREM-IbΔC-X 过表达小鼠：利用 CRISPR/Cas9 技术构建心脏特异性过表达 CREM-IbΔC-X 的转基因小鼠（CS-CREM 小鼠），该模型能够自发产生心房心肌病表型并伴有自发性房颤。该动物模型有效展示了心房心肌病随时间推移通过电生理和结构性重构的发展过程。这一模型的优势在于能够模拟疾病的自然病程，适合用于发病机制研究和药物筛选。

(2) Sorbs2 基因敲除小鼠：心脏特异性 Sorbs2 基因敲除（c-Sorbs2 KO）小鼠可导致心肌 MyBP-C 下调，从而引发心房纤维化性心脏病^[4]。

(3) Obscurin-Ig58/59 结构域缺失小鼠：Obscn-ΔIg58/59 小鼠模型被证实为可靠的心房心肌病遗传模型，可提供心房颤动和重构的机制性见解^[5]。

(4) MYL4 基因敲除：MYL4 基因编码肌球蛋白轻链 4，与心房心肌病密切相关。MYL4 基因敲除大鼠可表现出与心房心肌病一致的电生理表型。

优点：可自发性产生疾病表型，更接近人类遗传性心房心肌病的自然史^{[4][5]}。

缺点：技术门槛高、成本昂贵；小鼠与人类心脏电生理存在明显种属差异。

3.3 药物诱导法

药物诱导法是建立心脏病模型的经典方法，具有操作简单、可重复性好的优势。

(1) 异丙肾上腺素（ISO）：腹腔注射 ISO 可诱导小鼠心房颤动和心肌纤维化，可作为研究心房重构的模型之一。

(2) 血管紧张素II（AngII）或醛固酮：持续灌注可诱导心房纤维化，常用于研究肾素-血管紧张素-醛固酮系统在心房重构中的作用。

(3) 阿霉素（多柔比星）：阿霉素是一种蒽环类抗肿瘤药物，其心脏毒性是其临床应用的剂量限制性毒性。传统上，阿霉素被用于建立扩张型心肌病（DCM）动物模型。有研究采用 Wistar 雄性大鼠，每周腹腔注射阿霉素 2 mg/kg，分别用药 3 周、6 周和 10 周，观察不同累积剂量所致的心肌细胞超微结构和电生理改变^[6]。另有研究通过腹腔注射阿霉素诱导 SD 大鼠心肌病心衰模型^[7]。研究还探讨了阿霉素诱导 SD 大鼠心肌纤维化的性别差异及剂量依赖性，选取 6~8 周龄 SD 大鼠（雌雄各半），按累积剂量分为不同组别^[8]。

新近研究揭示，阿霉素对心房的损伤可能具有“选择性”，这使其成为构建心房心肌病模型的潜在工具：

心房损伤的敏感性：在阿霉素诱导的心脏毒性过程中，心房的结构改变可能早于或不同于心室改变。有研究显示，血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 LCZ696 可通过上调心房利钠肽（ANP）改善阿霉素心肌病心力衰竭大鼠的心肌纤维化及心功能^[9]。

病理改变全面：阿霉素可诱导心肌细胞超微结构改变、心肌纤维化、心房扩大及电生理异常^{[6][7][8]}。

实验体系成熟：大鼠、小鼠等物种均有成功报道，技术路线清晰。

优点：操作简便、实验体系成熟、可调控性强。

建议方案：可采用低剂量、长周期策略（如 1.5~2.0 mg/kg/week，持续 6~8 周），在心室功能尚可但已出现心房异常时进行检测。

3.4 手术构建法

通过外科手术直接改变心房的血流动力学环境或诱发局部炎症，可模拟特定临床病因所致的心房病变，病因学针对性明确。

3.4.1 瓣膜反流模型

(1) 二尖瓣反流犬模型：经实验犬左上肺静脉置入自制腱索钩刀，钩断部分二尖瓣腱索，造成中度二尖瓣反流。术后 12 周内每 2 周行超声心动图及电生理检查。术后 2 周左房前后径即开始增加，术后 12 周可诱发出心房颤动。病理检查证实心房肌细胞肥大及间质纤维化。该模型成功率高、操作相对简单，与临床上瓣膜病所致心房心肌病有良好的对应性。

(2) 容量超负荷模型：通过建立心脏分流疾病或动静脉分流可造成慢性容量超负荷，常用动物包括绵羊、山羊和兔。容量超负荷使心房长期处于扩张状态，诱导心房肌细胞的拉伸应激和重构。

3.4.2 无菌性心包炎模型

术后心房颤动是心脏外科手术后的常见并发症之一，其发生与心包炎症及心房颤动所致的心房心肌病相关。因此无菌性心包炎模型与能够较好地模拟术后心房心肌病的发生心电变化、心肌炎症与纤维化反应演变过程。

4 动物试验模型的评估方法

根据目前现有的心脏病动物模型及心房心肌病的定义，心房心肌病动物模型不能依赖单一指标来进行说明构建成功，需满足心房电学功能障碍，同时伴机械功能障碍、心房扩大或过度纤维化之一。可从以下几个方面进行评估：心房结构与功能可从超声心电图入手，记录左室射血分数（LVEF）、短轴缩短率（FS）、左室舒张末期内径（LVEDD）及收缩末期内径

(LVESD)，同时测量左右心房内径、左心房容积，以此反映心脏形态和泵血能力的变化。血清标志物通过 ELISA 技术检测心房利钠肽 (ANP) 反映心房负荷、脑钠肽 (BNP) 反映心室壁张力、JP2 以及新近提出的 ACM 相关因子 FGF23，可评估心脏的神经内分泌应激状态^[2]。组织病理学可从 HE 染色、Masson 染色和透射电镜验证心肌细胞肥大、间质纤维化及结构损伤等^{[6][7][8]}。心电生理通过心电图记录 P 波时限、P 波形态及房颤触发情况，并测定心房有效不应期，也是临床检测的常见手段^[1]。分子生物学采用 Western blot、RT-qPCR 和免疫组化等手段，检测 JP2、Cx43、TGF- β 1 等分子的表达变化，有助于从信号通路层面揭示发病机制^{[2][3]}。

5 讨论

5.1 各模型病理机制、优劣

以心动过速致心房重构，操作可控且成功率可观，但兔心房过小，电极置入较困难，多用于分子机理探索，犬的优势在于心脏解剖与生理更接近人类，但实验耗费高、周期拉长，适合临床前的转化验证。通过特定基因敲除或突变实现自发疾病，能很好地模拟自然病程，对于实验技术要求和实验成本偏高，主要用于发病机制解析和药物靶点筛选。利用阿霉素诱导借助氧化应激和线粒体损伤致病，操作简单且实验流程成熟，不足之处是药物可能同时影响心室，从而无法判断是阿霉素诱导导致的心室变化进而导致的心房变化，从而对心房心肌病的造模多了一项鉴别，常用于药效评价和机制初探。瓣膜反流通过手术造成容量负荷，临床相关性较强，但对实验技术要求较高，主要用于瓣膜病相关心房重构的研究。无菌性心包炎以炎

症-纤维化为核心，临床相似度高且重复性好，但炎症本身缺乏靶向性，因此更适合术后房颤相关的实验设计。

5.2 模型验证的参考标准

2025 年 ESC/HFA 立场文件进一步明确且统一心房心肌病的诊断标准，突出临床实用性，要求存在心房电学功能障碍，同时伴机械功能障碍、心房扩大或过度纤维化之一。因此，动物模型的有效性也应从这些方面入手：心电生理利用心电图是常见于使用来评估动物及临床电生理的常心房结构及病理状况：心脏超声或解剖测量发现心房扩大、心房肌纤维化等。心房功能超声提示心房机械功能减退，如主动排空分数下降或应变率减低。

5.3 现有不足与未来方向

目前现有的动物模型各造模方式都有一定的差异，且各有优势及劣势，大多数都建立在“心房颤动”的基础上建立，缺乏统一的实验动物模型，需要根据自身试验的需求来选择不同的方式进行造模，是否对标临床及与临床的相似性及实用性目前尚未清楚。如果能建立统一的心房心肌病模型，及靠近临床将对心房心肌病的发展造成更大的贡献。

6 结语

心房心肌病现已被确立为独立的心肌疾病类型。在动物模型方面，快速起搏、基因修饰、药物干预和手术造模各有利弊，研究者可根据自身问题灵活选择。最终，应遵循“电功能障碍+结构/功能异常”的双重验证逻辑来判定模型是否成功，从而为心房心肌病的机制探索和药物研发提供有力的实验工具。

参考文献:

- [1] 快速心房起搏家兔房颤模型心房结构重构的研究[J].
- [2] Cardiac-specific overexpression of CREM-Ib Δ C-X via CRISPR/Cas9 in mice presents a new model of atrial cardiomyopathy with spontaneous atrial fibrillation[J].Translational Research,2024.
- [3] Sorbs2 Deficiency-induced Cardiac MyBP-C Downregulation Underlies Atrial Fibrotic Cardiomyopathy in Mice[J].
- [4] 不同累积量的阿霉素所致心肌细胞超微结构和电生理改变[J].上海医学,1988,(8).
- [5] 有氧运动对阿霉素诱导的心衰大鼠心功能及心肌重构影响[J].医药与保健,2014,(3).
- [6] 阿霉素诱导 SD 大鼠心肌纤维化的性别差异及剂量依赖性研究[J].中国细胞生物学学报.
- [7] 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 LCZ696 通过上调心房利钠肽改善心脏病大鼠的心功能[J].
- [8] 心房纤颤模型电生理及病理学的研究[J].2008.
- [9] Large animal models of atrial cardiomyopathy and atrial fibrillation[J].Europace.
- [10] Enalapril prevents perpetuation of atrial fibrillation by suppressing atrial fibrosis and over-expression of connexin43 in a canine model[J].