

本文引用: 王也, 李国庆, 姜晓亮, 等. 心肌病动物模型: 从分子机制解析到临床转化的核心桥梁[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(4): 277-286. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.04.001.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-04-0277-10

· 专家论坛 ·

# 心肌病动物模型: 从分子机制解析到临床转化的核心桥梁

王也<sup>1</sup>, 李国庆<sup>2</sup>, 姜晓亮<sup>1</sup>, 杨志伟<sup>1,2</sup>

1. 中国医学科学院医学实验动物研究所 国家动物模型技术创新中心 国家人类疾病动物模型资源库 卫健委人类疾病比较医学重点实验室 北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心, 北京市 100021;
2. 中日友好医院(中日友好临床医学研究所) 中国医学科学院 北京协和医学院, 北京市 100029

[专家介绍] 杨志伟, 生理学博士, 中日友好医院临床医学研究所研究员, 中国医学科学院医学实验动物研究所客座研究员, 博士研究生导师, 主要从事心血管疾病发病机制及相关人类疾病动物模型创制研究。在 *Advanced Science*、*Nature Communications*、*Hypertension* 等杂志上共发表 SCI 论文 40 余篇, 主持国家“十四五”重点研发计划、“十一五”和“十二五”科技重大专项、国家自然科学基金国际合作重点项目和面上项目、医科院医学与健康科技创新工程等多项科研课题。主编《比较生理学》, 参与编写《高血压病学》《小鼠基因工程与医学应用》等专业书刊。同时担任中国实验动物学会理事、实验动物模型鉴定与评价工作委员会副主任委员等职务。

[摘要] 心肌病是一组异质性心肌疾病, 是心力衰竭和心源性猝死的主要病因, 因此需要精确的动物模型来解析其复杂的病理生理学机制。本综述系统评估了扩张型心肌病(DCM)、肥厚型心肌病(HCM)、致心律失常型心肌病(ACM)及限制型心肌病(RCM)研究中所使用的关键动物模型, 并指出其科学价值取决于具体的研究目标。以小鼠、斑马鱼为代表的小型动物模型, 凭借繁殖周期短、饲养成本低的特点具备高通量优势, 且依托成熟的遗传编辑技术, 成为解析疾病初始分子机制的重要基础。相比之下, 以猪、犬为代表的大型动物模型, 因心脏生理特征、血流动力学表现及疾病进展过程与人类高度相似, 构成了药物与器械疗效评估的关键临床前研究平台。本综述的分析框架与疾病的病因学紧密结合: 对于主要由单基因突变驱动的 HCM、ACM 和 RCM, 综述重点聚焦于能精确复现人类致病突变的遗传工程模型; 而针对病因异质的 DCM, 则系统梳理了涵盖遗传、药物/化学因素及血流动力学应激等因素的多样化模型。此外, 本综述凸显了猫 HCM 模型和拳师犬 ACM 模型等自发性大型动物模型在模拟疾病自然病程中的独特价值, 并讨论了各类模型的局限性与适用场景。

[关键词] 心肌病; 动物模型; 遗传工程; 临床前研究

[中图分类号] R5;R-332

[文献标识码] A



## Animal models of cardiomyopathy: bridging molecular mechanisms and clinical translation

WANG Ye<sup>1</sup>, LI Guoqing<sup>2</sup>, JIANG Xiaoliang<sup>1</sup>, YANG Zhiwei<sup>1,2</sup>

1. Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & National Center of Technology Innovation for animal model & National Human Diseases Animal Model Resource Center & NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine & Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Critical Diseases, Beijing 100021, China; 2. China-Japan Friendship Hospital (Institute of Clinical Medical Sciences), Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100029, China

[ABSTRACT] Cardiomyopathies, a heterogeneous group of myocardial disorders, represent a principal cause of heart failure and sudden cardiac death, necessitating precise animal models to dissect their complex pathophysiology. This review systematically evaluates the key animal models used in research on dilated cardiomyopathy (DCM), hypertrophic car-

[收稿日期] 2025-09-28

[修回日期] 2025-12-30

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2022YFF0710600); 国家自然科学基金项目(82270289)

[作者简介] 王也, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病的病理机制, E-mail: y936583@163.com. 通信作者杨志伟, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的病理机制, E-mail: yangzhiwei@cnilas.pumc.edu.cn.

diomyopathy (HCM), arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM), and restrictive cardiomyopathy (RCM), and points out that their scientific value depends on specific research objectives. Small animal models, exemplified by mice and zebrafish, serve as the cornerstone for elucidating initial molecular pathogenesis, owing to their short breeding cycles, low husbandry costs, high-throughput screening potential and mature genetic editing systems. In contrast, large animal models, such as swine and canines, constitute a critical platform for preclinical evaluation of pharmacological and device-based therapies, given their high fidelity to human cardiac physiology, hemodynamics, and disease progression. The analytical framework of this review is tightly coupled to disease etiology: for HCM, ACM and RCM, which are predominantly driven by monogenic mutations, this review focuses on genetically engineered models that precisely recapitulate human pathogenic mutations; for the etiologically diverse DCM, this review systematically summarizes a full spectrum of models, including those induced by genetic defects, pharmaceutical/chemical factors, and hemodynamic stress. In addition, this review highlights the unique value of spontaneous large animal models, specifically the feline HCM model and the Boxer dog ACM model, in simulating the natural history of the disease, while also discussing the limitations and specific application scenarios of each model category.

[KEY WORDS] cardiomyopathy; animal models; genetic engineering; preclinical research

心肌病是一组以心肌结构和功能异常为特征的异质性疾病,其临床终点常表现为进行性心力衰竭、恶性心律失常和心源性猝死<sup>[1]</sup>,对全球公共卫生系统构成严峻挑战。心肌病依据心室形态与功能主要分为五类:扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)、肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)、致心律失常型心肌病(arrhythmogenic cardiomyopathy, ACM)、限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy, RCM)及未定型心肌病<sup>[1-2]</sup>。流行病学数据显示,DCM和HCM是最常见的心肌病类型,其中DCM是心脏移植的主要指征,HCM则是青少年猝死的首要原因;而ACM和RCM尽管相对罕见,但其致死率却极高。不同类型心肌病的病因学差异显著,这决定了动物建模策略的不同。DCM的病因极为复杂,约30%~40%由遗传因素驱动,其余则多源于感染、药物/毒性因素或代谢紊乱。HCM主要是一种肌小节疾病,约50%的病例源于MYH7或MYBPC3基因突变。ACM通常被称为“桥粒病”,多由PKP2、DSP等桥粒蛋白基因突变引发,会导致心肌被纤维脂肪组织替代。RCM则与肌小节蛋白突变所致的钙敏感性异常密切相关。

基于2020—2024年相关文献的计量学回顾,啮齿类动物(小鼠和大鼠)在心肌病基础研究模型中仍占据绝对主导地位。这主要归因于基因编辑技术(如CRISPR/Cas9技术)的普及,使构建携带特定致病基因突变的转基因小鼠成为可能。与此同时,斑马鱼凭借其与人类高达82%的疾病基因同源性,以及高通量筛选优势,在药物发现和发育生物学研究中的应用呈现指数级增长,已成为连接体外实验与哺乳动物模型的关键桥梁。相比之下,猪、犬等大型动物模型虽然在数量上占比少,但在临床转化研

究(尤其是缺血性心肌病和器械评价领域)中应用持续增长,特别是在模拟复杂临床表型(如射血分数保留型心力衰竭)和评估新型疗法安全性方面,其重要性正逐年提升。

面对严峻的临床挑战,迫切需要深入解析心肌病发病机制,而构建能精确模拟人类心肌病理生理过程与临床表型的动物模型<sup>[3-4]</sup>,正是连接临床观察与基础科学发现的核心桥梁。动物模型的选择并非追求一个完美复刻人类疾病的“复制品”,而是在科学目标与现实限制之间进行战略性权衡。这其中存在一个核心的平衡点:大型动物的高生理保真度与小型啮齿动物的遗传可操作性和高通量优势之间的取舍。若追求猪、犬等大型动物模型所具备的高生理保真度,通常需承担高昂的饲养成本与较低实验通量;反之,选择小型啮齿类动物虽能获得极佳的遗传操作便利性,却往往要以牺牲部分生理学相似性为代价。本综述旨在基于这一核心逻辑,系统性梳理当前心肌病研究领域中最重要的小型与大型动物模型,重点阐述其构建方法、病理生理特征、科学应用价值及固有局限性,并对该领域的未来发展方向开展展望。

## 1 小型动物模型:遗传操作性与机制解析的利器

小型动物模型主要包括啮齿类(小鼠、大鼠等)、兔和斑马鱼等。其中,啮齿类动物凭借与人类基因组的高度同源性、较短的繁殖周期、较低的饲养成本,以及成熟的基因编辑技术,已成为研究心肌病分子机制的“首选模式生物”。此外,斑马鱼凭借体外受精、胚胎透明及发育快速的特点,在早期

心脏发育研究与高通量药物筛选领域展现出独特优势,尤其适用于探究早期心脏发育过程和电生理功能。兔作为介于啮齿类与大型动物之间的中型动物模型,在心肌病研究领域同样占有重要地位。相较于小鼠,兔的心肌兴奋-收缩偶联机制及肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MHC)异构体组成更接近人类,因此在涉及心肌电生理特性及钙稳态失衡的研究中,兔模型常被用于弥补小鼠模型的局限性。然而,小型动物模型与人类在心脏生理学方面存在显著差异,例如小鼠心率可达 500 ~ 600 次/分的极快水平、心肌肌球蛋白亚型不同以及钙离子处理机制的差异<sup>[5]</sup>,这些都可能限制研究结果向临床转化的可靠性。例如,在大型动物细胞移植研究中观察到的心律失常现象,在小型动物中因心率过快而未能被发现。此外,小型动物因体型较小的特点,也给复杂外科手术的実施和长期器械的植入带来了技术上的挑战<sup>[4,6-7]</sup>。

### 1.1 DCM 模型

DCM 的病因异质性催生了多样化的动物模型,每种模型都为特定致病途径的研究提供了独特视角。

1.1.1 遗传工程模型 遗传因素是 DCM 的关键驱动因素。目前已有 50 余个致病相关基因被发现,这些基因主要编码肌小节、细胞骨架、核膜及肌浆网等关键结构蛋白<sup>[8]</sup>。借助基因编辑技术在动物体内精准模拟人类致病突变,是探究家族性 DCM 发病机制、筛选治疗靶点的核心策略。除了上述结构蛋白外,多种非结构蛋白的突变也可通过复杂的分子通路诱发 DCM。非结构蛋白的功能异常同样能从细胞代谢、信号传导到基因表达等多个层面,引发心肌细胞功能障碍与心脏重构。这种多通路、多机制的致病模式,为 DCM 的病理生理学研究及治疗靶点开发提供了更广阔的思路。

(1)肌节蛋白突变模型。肌节作为心脏的收缩单元,其相关基因的突变是 DCM 最主要的病因之一。其中,编码肌联蛋白的 *TTN* 基因突变尤为关键,约 25% 的特发性 DCM 与此相关,DCM 也因此被称为一种“肌小节疾病”<sup>[9-10]</sup>。除 *TTN* 外,其他肌节蛋白基因如 *TNNT2* 的突变模型也成功复现了 DCM 表型。例如,携带 *TNNT2* 基因特定缺失突变  $\Delta K210$  小鼠,肌丝对钙离子的敏感性降低,并迅速发展为重度左心室扩张,这与携带相同突变的人类家族表型高度一致<sup>[11-12]</sup>。

(2)核纤层蛋白突变模型。核纤层蛋白(lamin A/C, LMNA)基因是仅次于 *TTN* 的第二大 DCM 致病

基因,约 6% ~ 10% 的特发性 DCM 由其突变引发<sup>[13-14]</sup>。为模拟这一常见病因,研究者借助 CRISPR/Cas9 技术构建了携带 *LMNA* 基因点突变的基因敲入小鼠模型<sup>[15]</sup>。这些模型成功再现了心室扩张、收缩功能障碍等典型 DCM 病理特征,为探究 *LMNA* 相关心肌病的“核信号-细胞力学传导”异常机制提供了有力工具。

(3)细胞骨架及相关蛋白突变模型。维持心肌细胞结构完整性与力学传导的细胞骨架系统,同样是 DCM 研究的焦点。利用组织特异性 Cre-LoxP 重组酶系统,研究者构建了多种关键基因的心脏特异性敲除小鼠模型。例如,通过在心肌细胞中特异性敲除含山梨醇和 SH3 结构域蛋白 2(Sorbin and SH3 domain-containing protein 2, SORBS2),成功建立了 *SORBS2* 基因敲除小鼠模型。该模型中,心肌细胞内的微管聚合功能受损,导致细胞骨架发生不良重塑,最终引发心室扩张与充血性心力衰竭<sup>[16]</sup>。通过心脏特异性敲除或诱导性敲除细丝蛋白 C(*FlnC*)、肌动蛋白结合蛋白(*Nexn*)及环化酶相关肌动蛋白细胞骨架调节蛋白 2(*Cap2*)等基因,均成功诱导出了 DCM 样病理表型<sup>[17-18]</sup>。这些模型极大地推动了研究者对细胞骨架稳定性影响心脏功能机制的理解。

(4)非肌节蛋白相关分子机制模型。一些非结构蛋白的异常可通过复杂的分子通路,从细胞代谢、信号传导到基因表达等多个层面,导致心肌细胞功能障碍与心脏重构,最终引发 DCM。例如,心肌细胞特异性 *Drd5* 基因敲除小鼠模型,为研究非结构蛋白在 DCM 中的作用提供了新视角。该模型中活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量产生,激活 NADPH 氧化酶并导致线粒体功能障碍,进而引发心脏肥大和心力衰竭。研究发现,使用抗氧化剂治疗可以显著逆转这种心脏肥大和心肌纤维化,这证实了 *Drd5* 基因缺陷诱导线粒体氧化应激导致心力衰竭的重要作用<sup>[19]</sup>。心肌蛋白磷酸化异常也是 DCM 的重要致病机制之一。例如,本研究团队构建了心肌细胞特异性敲除 *PPM1K* 小鼠模型,通过诱导心肌结构蛋白磷酸化异常,导致心肌结构紊乱并快速进展为 DCM(未发表的数据),为模拟临床急性心力衰竭提供了重要工具。

能量代谢与脂质代谢紊乱在 DCM 中也扮演着重要角色。例如,肌营养不良蛋白缺陷所致的杜氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)大鼠模型,呈现出双心室收缩功能受损及心肌纤维化的特征,这与人类疾病表型高度相似<sup>[20]</sup>。脂质代谢紊乱在 DCM 发病机制中的作用具有双向性,既可能

是疾病的根本诱因,也可能是结构性缺陷引发的继发性后果。脂肪酸氧化缺陷(fatty acid oxidation defect, FAOD)是心肌病已知的代谢性病因之一。编码脂肪酸 $\beta$ -氧化过程中关键酶或转运蛋白的基因突变,如中链酰基辅酶 A 脱氢酶(medium chain acyl CoA dehydrogenase, MCAD)、线粒体三功能蛋白(mitochondrial trifunctional protein, MTP)及极长链酰基辅酶 A 脱氢酶(very long chain acyl CoA dehydrogenase, VLCAD)的编码基因发生突变,会阻碍能量生成,并导致特定脂肪酸及其衍生物在组织中产生毒性积累<sup>[21]</sup>。由 FAOD 引发的 DCM 在儿童群体中尤为常见,其中 MTP 与 VLCAD 缺陷的严重程度与有毒代谢物的积累存在直接关联<sup>[22]</sup>。

此外,转录调控异常与核膜完整性受损同样是 DCM 的重要致病原因。例如, RNA 结合基序蛋白 20(RNA-binding motif protein 20, RBM20)突变是人类 DCM 的关键致病因素,其基因缺陷大鼠模型不仅会出现心肌纤维化,还伴有电生理异常,容易引发心律失常甚至猝死<sup>[23]</sup>。RBM20 主要参与心肌细胞中转录本的剪接,其突变会导致多种心肌蛋白的错误表达<sup>[24]</sup>。而 LEM 结构域蛋白 2(LEM domain-containing protein 2, LEMD2)基因功能缺失则会引发 DNA 损伤依赖性心肌病,这揭示了核膜相关蛋白在维持心肌细胞稳态中的关键作用<sup>[25]</sup>。这些多样化的非结构蛋白模型极大地拓展了 DCM 研究的广度与深度,为探索其复杂多样的发病机制及开发靶向治疗策略提供了新的思路。

**1.1.2 诱导模型** 诱导模型是通过外源性因素(如化学药物或病原体感染)干预机体,从而在体内重现心肌损伤及功能异常的实验模型,主要包括药物诱导和病毒感染两大类。

(1) 药物诱导的心肌病模型。阿霉素是一种临床广泛应用的化疗药物,其心脏毒性是限制其临床应用的主要因素<sup>[26]</sup>。阿霉素诱导模型是模拟化疗相关心肌病的经典范式。阿霉素通过抑制拓扑异构酶 II $\beta$ 、产生 ROS 以及破坏线粒体功能,导致心肌细胞空泡化、肌原纤维溶解和间质纤维化,最终引发 DCM 和心力衰竭。通过调整阿霉素的累积剂量,可以分别诱导出急性或慢性心脏毒性模型,为测试心脏保护药物提供了极具临床相关性的平台<sup>[26-28]</sup>。在该类模型中,兔因其血管管径适中且对阿霉素的毒性反应稳定,常被用于构建慢性心力衰竭模型以评估药物疗效。该模型是研究化疗相关心肌病的经典模型。

(2) 病毒感染诱导的心肌炎及 DCM 模型。柯

萨奇病毒 B3 感染是病毒性心肌炎最常见的病因之一,部分患者病情迁延不愈,最终可发展为 DCM<sup>[29]</sup>。该模型能完美模拟从急性病毒感染到慢性炎症性心肌病的病理进程,其发病机制通常分为三个阶段:病毒对心肌细胞的直接损伤、宿主针对病毒及心肌自身抗原的自身免疫反应,以及持续性炎症引发的慢性心肌重构与纤维化<sup>[30]</sup>。这一模型是研究病毒-宿主相互作用、免疫介导的心肌损伤,以及抗病毒和免疫调节疗法的宝贵工具。需要特别注意的是,此类造模操作必须在动物生物安全水平二级实验室中进行,以防止病原泄漏。

## 1.2 HCM 模型

HCM 绝大多数是由编码心肌肌节蛋白的基因突变引发的遗传性疾病<sup>[31-32]</sup>。在遗传学研究中,目前已发现超过 1 400 种突变分布于至少 11 个肌节蛋白基因中,其中 *MYH7* 和 *MYBPC3* 基因突变最为常见<sup>[33]</sup>。HCM 的临床表现具有高度异质性,从完全无症状到出现严重的呼吸困难、胸痛、晕厥等症状不等。值得注意的是, HCM 是导致年轻人和运动员心源性猝死的最常见原因<sup>[34]</sup>。

**1.2.1 肌节突变的基因工程模型** 这类模型最能反映 HCM 的原发性发病机制<sup>[35]</sup>。通过转基因或基因敲入技术,在小鼠体内表达携带人类致病突变的肌节蛋白,是研究 HCM 的基础。例如,携带 *MYH6 R404Q* 突变的小鼠,表现出心肌肥厚和心脏收缩能力增强的表型<sup>[34]</sup>;而 *MYBPC3* 基因敲除小鼠,则表现心室扩张伴室壁增厚的特征,并伴有先天性心力衰竭<sup>[35]</sup>。这些模型成功复现了心肌肥厚、纤维化及舒张功能障碍等核心病理特征,且均表现出肌丝对钙离子的敏感性增加。这种变化被认为是 HCM 发病的核心始动环节,会导致心肌过度收缩与舒张障碍,而这类功能性改变通常早于心肌肥厚的发生<sup>[32]</sup>。这些模型对于理解 HCM 表型的多样性、开发针对特定突变的药物具有重要意义。

**1.2.2 手术诱导的压力超负荷模型** 主动脉弓缩窄(transverse aortic constriction, TAC)模型是目前应用最广泛的诱导压力超负荷型心肌肥厚的模型<sup>[36]</sup>。通过外科手术结扎小鼠主动脉弓,增加左心室后负荷,以此刺激心肌发生代偿性肥厚。若压力负荷持续存在且程度足够严重,代偿性肥厚会逐渐向失代偿性心力衰竭转变,同时伴随心室扩张与心肌纤维化加重。TAC 不仅是研究心脏重构的工具,还会伴随多脏器损伤。研究发现,在 TAC 诱导的心力衰竭大鼠模型中, Notch 信号通路的激活与心肌

纤维化及巨噬细胞极化存在密切关联<sup>[37]</sup>。然而,该模型的主要局限在于,手术造成的急性、剧烈压力变化无法模拟人类高血压或主动脉瓣狭窄所导致的缓慢、渐进性压力负荷增加过程。此外,模型的表型在不同品系、不同年龄的小鼠中存在显著差异,对实验结果的解释需格外谨慎<sup>[36]</sup>。例如,C57BL/6N 亚系相较于 6J 亚系,对压力超负荷更为敏感,更易快速进展为心力衰竭和心室扩张,因此在实验设计时需明确注明具体亚系。

### 1.3 继发性心力衰竭与心室重塑模型

临床上 DCM 的定义通常排除了明确的缺血性心脏病,但在动物实验中,缺血性损伤和容量超负荷常被用于构建具有“心室扩张和收缩功能障碍”表型的模型,主要用于模拟继发性心力衰竭。

**1.3.1 缺血性损伤模型** 这是模拟人类缺血性心脏病最直接的方法。最常用的技术是冠状动脉结扎,尤其是永久性结扎左前降支,能够在大鼠、小鼠等动物体内形成可预测的梗死区域,数周后引发心力衰竭与心室重塑,最终发展为 DCM 表型。此外,通过皮下注射异丙肾上腺素等药物,也可诱导心肌缺血性损伤,导致左心室扩张、功能下降及心肌纤维化等可重复的病理改变<sup>[38]</sup>。

**1.3.2 容量超负荷模型** 通过外科手术在动物(通常为大鼠)体内构建主动脉-下腔静脉瘘,造成动静脉分流,使心脏长期处于容量超负荷状态。为应对回心血量的增加,心肌会发生离心性肥厚与心室扩张,最终因失代偿而发展为 DCM<sup>[38-39]</sup>。

### 1.4 ACM 模型

ACM 是一种以心肌细胞丢失、进行性纤维脂肪组织替代为特征的遗传性心肌病,主要累及右心室,也可表现为左心室或双心室受累。其最主要的临床危害是引发恶性室性心律失常和心源性猝死,尤其在年轻人群和运动员群体中更为突出。ACM 常被称为“桥粒病”,因为其致病基因大多编码心脏桥粒蛋白<sup>[40]</sup>。

ACM 最常见的致病原因是编码桥粒核心蛋白的基因突变,例如桥粒斑蛋白(desmoplakin, DSP)、桥粒芯蛋白 2(plakoglobin 2, PKP2)和桥粒胶蛋白 2(desmoglein 2, DSG2)的编码基因<sup>[41]</sup>。利用 Cre-loxP 系统构建心脏特异性基因敲除或敲入小鼠模型,已成为研究 ACM 病理机制的关键工具。例如,心脏特异性杂合性 DSP 基因敲除小鼠,在未出现明显纤维脂肪替代的情况下,即可表现出与人类 ACM “隐匿期”相似的室性心律失常及心电传导延迟特征。研究发现,桥粒功能缺陷不仅会破坏心肌细胞

间的机械连接,进而引发细胞死亡与结构重构,还会导致 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路受抑、Hippo 信号通路激活等一系列信号通路失调,而这些通路异常被认为是驱动纤维脂肪替代的关键因素<sup>[17,42]</sup>。此外,桥粒蛋白的缺失还会导致缝隙连接蛋白在闰盘处的定位异常及表达下调,直接破坏心肌细胞间的电耦合,进而形成心律失常的发生基质<sup>[42]</sup>。小鼠模型存在一个关键局限性:绝大多数小鼠模型无法重现人类 ACM 中标志性的心肌脂肪浸润现象。这可能反映了物种间心肌脂肪代谢的根本差异<sup>[43]</sup>。此外,斑马鱼凭借体外受精、快速发育及遗传操作便捷等优势,在 ACM 研究中被用作高通量筛选平台,尤其适用于探究心脏早期发育与电生理功能。然而,其仅具两心腔的简单心脏结构,限制了对人类 ACM 中复杂右心室病变的模拟能力<sup>[8,40,43]</sup>。

### 1.5 RCM 模型

RCM 是所有心肌病中最为罕见但预后最差的一种,其核心病理生理改变是心室壁僵硬显著增加,导致心室舒张期充盈严重受限,而心室收缩功能和室壁厚度在疾病早期通常保持正常或接近正常<sup>[44]</sup>。

由于 RCM 主要由遗传因素驱动,因此该疾病的动物模型以基因工程动物模型为主,这类模型也是当前研究其发病机制的关键手段。家族性 RCM 的致病基因主要编码肌节蛋白,其中 *TNN3* 的突变尤为常见,且与表型的严重程度相关<sup>[45-46]</sup>。目前已有的动物模型主要通过在小鼠体内表达携带人类 RCM 相关 *TNN3* 突变的蛋白来构建<sup>[47]</sup>。这些模型成功地揭示了 RCM 的核心分子病理机制:致病突变导致肌丝对钙离子的敏感性显著增高<sup>[45]</sup>。这种钙超敏状态使得心肌在舒张期无法充分松弛,从而导致心室顺应性下降和舒张功能严重障碍,这与临床观察到的病理生理改变完全吻合<sup>[48]</sup>。由于 RCM 本身属于罕见疾病,针对其开发的动物模型数量远少于 DCM 和 HCM<sup>[31]</sup>。这一现状极大地限制了对该疾病的发病机制和临床治疗的深入研究。

## 2 大型动物心肌病模型:连接基础与临床的转化研究平台

大型动物模型因其在心脏解剖结构、生理功能及病理生理过程上与人类的高度相似性,在心血管疾病的转化研究中扮演着不可或缺的角色。本章节将重点阐述不同物种模型的构建方法及其在转化医学领域的特定应用<sup>[38]</sup>。在物种选择方面,非人灵长类动物(如猴类)与人类的基因同源性虽为最

高,但受限於高昂的实验成本、严格的伦理审查要求,以及其心脏体积通常小于成人心脏等因素,其应用范围受到限制。相比之下,猪被公认为在心脏大体解剖和冠状动脉循环特征上与人类最为接近的动物模型:成年猪的心脏大小及心重/体重比与人类高度匹配,适合植入临床规格的医疗器械,如支架、瓣膜或左心室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD);猪与人类均为“冠状动脉优势型”分布且冠状动脉侧支循环稀疏,这与犬类丰富的侧支循环形成鲜明对比,使得猪成为模拟心肌梗死及缺血性心肌病的理想模型<sup>[49]</sup>。因此,猪模型在评估器械疗效及缺血性病变方面具有难以替代的优势。

### 2.1 DCM 大型动物模型

根据 DCM 的诱因及构建策略不同,大动物模型主要分为快速起搏诱导模型、药物诱导模型和基因工程模型三类,它们在模拟 DCM 病理过程方面各具优点与局限性。

**2.1.1 快速起搏诱导模型** 该模型是目前应用广且技术较为成熟的 DCM 大型动物模型。其方法是通过在猪、犬或羊等动物体内植入心脏起搏器,以远高于生理水平的频率进行持续数周的心室起搏<sup>[50]</sup>。这种长期的心脏负荷过载,能够稳定且可重复地诱导出一系列与人类终末期心力衰竭高度相似的病理生理改变,包括进行性心室扩张、心肌收缩力显著下降,以及明显的血流动力学紊乱和神经-内分泌系统激活<sup>[51]</sup>。由于该模型表型稳定,且与临床终末期心力衰竭高度吻合,已被广泛认可为研究心力衰竭血流动力学及心室重塑机制的经典模型。尤其是在评估 LVAD、心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)等先进医疗器械的疗效时,该模型因能精准模拟终末期心力衰竭的血流动力学环境,具有不可替代的重要地位<sup>[52]</sup>。然而,该模型也存在固有的局限性,因为其病因并非源于心肌原发性病变,且在解除起搏后心脏功能呈现出一定程度的可逆性,这与多数由遗传因素驱动的 DCM 所特有的渐进性、不可逆性病理进程存在本质差异。除心肌原发性病变外,炎症因子在心肌损伤及修复过程中的作用同样不可忽视,尤其在急性应激状态下,炎症因子的动态变化对心功能评价具有重要参考价值<sup>[53]</sup>。

**2.1.2 药物诱导模型** 与小型动物模型相似,药物诱导模型的典型代表是阿霉素诱导毒性模型。通过在猪等大型动物体内给予累积剂量的阿霉素,可精准模拟化疗患者的心脏损伤过程,诱发心肌细胞凋亡、坏死及纤维化,最终导致左心室功能进行

性恶化,呈现出 DCM 样表型<sup>[54]</sup>。因此,该模型是研究药物心脏毒性分子机制、探讨氧化应激等特定病理环节,以及作为筛选和评估心脏保护性药物的关键平台<sup>[55]</sup>。但其不足在于,该模型模拟的是特定外源性因素导致的继发性心肌损伤,损伤机制较为单一,因此难以全面复现原发性 DCM 由多种内源性因素驱动的复杂病理网络和慢性进展特征。

**2.1.3 基因工程模型** 研究者成功构建了携带 *LMNA* 基因致病突变的非人灵长类(食蟹猴)模型。该模型不仅在心脏结构与功能方面高度再现了人类患者的复杂表型,如左心室扩张、传导阻滞及进行性心力衰竭,更因其在病因学上与人类遗传性 DCM 的高度相关性,为从根源上探究疾病遗传机制、开发基因治疗等颠覆性疗法,提供了极具临床转化潜力的宝贵研究平台<sup>[49,56]</sup>。这类模型的最大优势在于能够模拟由特定基因突变驱动的疾病全过程,为评估心律失常治疗设备及心力衰竭治疗设备的有效性提供了全新工具。同时,针对 *TTN* 等其他关键 DCM 致病基因的大型动物模型也正在积极开发中<sup>[57]</sup>。尽管基因工程模型具备无可比拟的优势,但其技术壁垒高、模型构建周期漫长且成本极为昂贵,是制约其当前大规模应用的主要因素。

### 2.2 HCM 大型动物模型

目前,HCM 大型动物模型主要包括自发突变模型、基因工程模型以及外科手术诱导模型,不同模型各具特点,在疾病机制解析与治疗策略评价中发挥着互补作用。

**2.2.1 自发突变模型** 自发突变模型为 HCM 研究提供了宝贵的天然范例。其中,缅甸猫、布偶猫等特定品种的猫科动物,因携带 *MYBPC3* 基因的自发突变,HCM 发病率显著较高<sup>[58-59]</sup>。作为一种中型动物模型,猫的心脏尺寸、左心室流出道梗阻(left ventricular outflow tract obstruction, LVOTO)的血流动力学特征,以及对新型药物的药理反应,均与人类 HCM 患者表现出高度相似性<sup>[60]</sup>。因此,该模型在 LVOTO 病理生理学研究、猝死风险评估及创新药物筛选中具有重要价值<sup>[61]</sup>。尽管该模型在模拟疾病自然进程方面优势显著,但物种间的生理差异以及模型来源的有限性,仍限制了其推广应用。

**2.2.2 基因工程模型** 基因编辑技术已成为 HCM 研究的前沿领域,通过在猪体内精准引入人类 HCM 的关键致病基因突变,已成功构建出可再现心肌细胞肥大、肌纤维排列紊乱及舒张功能障碍等核心病理特征的猪模型<sup>[62-63]</sup>。这类模型凭借清晰的遗传背景与较强的可控性,为解析分子发病机制、

评估基因治疗或抗纤维化治疗等前沿疗法提供了理想平台<sup>[64]</sup>。不过,其构建成本极为高昂,且在模拟动态性梗阻等特定临床表现方面可能仍存在不足。

**2.2.3 外科手术诱导模型** 外科手术诱导模型主要用于模拟继发性心肌肥厚。其中,压力超负荷模型常通过在猪、羊等大型动物体内实施主动脉缩窄术,人为增加左心室后负荷,进而诱导适应不良性心肌重构<sup>[65]</sup>。该模型技术成熟,可稳定诱导心肌肥厚,主要用于研究心脏从适应性肥厚向心力衰竭转化的病理生理机制及相关信号通路<sup>[7]</sup>。但需明确的是,该模型模拟的是由血流动力学应激驱动的继发性改变,其初始触发因素与由基因突变驱动的原发性遗传性 HCM 存在本质区别。

### 2.3 RCM 大型动物模型

RCM 是以心室壁僵硬增加和舒张功能严重受损为核心病理生理特征的一类心肌疾病,同时也是所有心肌病中最为罕见且预后最差的一类<sup>[66-67]</sup>。目前,针对 RCM 的动物模型研究大多局限于间接或不完整的模拟。研究者通过在大型动物体内诱发心脏淀粉样变性或特定的纤维化疾病,虽能在一定程度上观察到心室顺应性下降、舒张功能障碍等类似 RCM 的表型,但这些模型本质上模拟的是继发性或浸润性病损,无法准确复现由原发性心肌细胞缺陷驱动的内源性病理过程<sup>[45]</sup>。利用基因编辑技术,在与人类心血管系统更为接近的猪等大型动物体内定点引入已知的 RCM 关键致病基因突变,被认为是建立首个真正意义上的遗传性 RCM 大型动物模型的必由之路<sup>[68]</sup>。这将为开发和验证直接靶向心肌纤维化与舒张功能的候选药物提供一个前所未有的平台,对 RCM 的治疗研究具有里程碑式的意义。

### 2.4 ACM 大型动物模型

ACM 是一种遗传性心肌疾病,其核心病理特征为心肌细胞被进行性纤维脂肪组织替代,病变通常以右心室受累为主,是引发年轻人恶性室性心律失常及心源性猝死的重要原因之一<sup>[69-70]</sup>。在 ACM 的动物模型研究中,自发突变的犬类模型为该领域研究提供了不可或缺的工具。

拳师犬模型是经典且具有转化价值的 ACM 大型动物模型。特定品系的拳师犬存在自发性 *STRN* 基因突变,导致其 ACM 发病率极高。该模型在多个层面与人类 ACM 表现出高度相似性,包括临床表现、心电图特征、影像学改变以及标志性的组织病理<sup>[71]</sup>。得益于拳师犬作为大型动物,其心脏电生理特性与人类高度吻合,该模型为深入研究 ACM 的

电生理基质、心律失常触发机制,以及评估植入式心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)、导管消融等治疗策略的有效性提供了优质平台<sup>[72]</sup>。然而,该模型存在局限性:其遗传背景相对单一,且在模型获取与标准化饲养方面面临一定挑战。未来的研究热点将聚焦于运用基因编辑技术,在猪等大型动物体内敲除桥粒蛋白相关的关键基因,以建立具有可控性和特定遗传背景的 ACM 模型。这类模型将为靶向抗纤维化或抗脂肪化新疗法的开发提供理想的验证工具。

## 3 总结、挑战与未来展望

本综述系统回顾了心肌病动物模型的研究现状,以定性方式比较不同模型的特征、优缺点及应用场景(表 1),指出理想模型选择是多维权衡,需综合病因学与病理生理相似度及成本、周期和伦理等因素。第一,建模策略需与病因学耦合:DCM 病因多源(遗传、环境、药物/化学因素等)决定模型多样化,而 HCM、ACM 和 RCM 因遗传背景明确,以基因工程模型为主。第二,不同物种在“保真度”与“可行性”间互补:啮齿类动物成本低、周期短,适于机制研究但生理相似性有限;大型动物虽成本高、周期长,但更接近人类,适用于临床前评估。

从技术发展看,心肌病模型经历了由“表型”向“人源化”的演进。早期依赖随机诱变或外源转基因策略,随后条件性敲除提升了时空特异性。近年来 CRISPR/Cas9 推动“原位人源化”,通过引入人类致病突变(尤其在大型动物中)实现高保真模拟,提高了转化价值。值得注意的是,随着人源诱导多能干细胞和心肌类器官技术的发展,体外模型正在与动物模型形成互补验证关系。类器官模型在解析致病突变的细胞自主性效应及早期分子事件方面具有独特优势,而基因敲入动物模型则能验证这些机制在完整心脏结构、血流动力学环境及长期疾病进程中的真实作用。二者构成的“体外机制解析-体内功能验证”双向研究范式,正成为心肌病机制研究与精准治疗开发的重要趋势。

### 3.1 核心挑战与局限

心肌病动物模型为基础研究带来了显著进展,但将动物模型的研究成果有效转化为临床应用仍面临重大挑战,其核心在于模型保真度的局限性。动物模型往往无法完整复现人类疾病的所有病理特征。例如,绝大多数 ACM 小鼠模型都无法重现人类患者中标志性的心肌脂肪浸润,这严重限制了对

纤维脂肪替代机制的研究。同样,通过手术诱导的急性压力超负荷,也难以模拟人类高血压等导致的慢性、渐进性心肌重构过程。此外,物种间在心脏生理学(如心率、离子通道、能量代谢)上的固有差异,始终是转化医学的根本障碍。例如,小鼠与人

类在心肌脂肪代谢上的不同,可能是导致 ACM 模型表型差异的原因之一。另外,对于 RCM 这类罕见病,由于病例稀少且研究投入有限,相关动物模型的数量和种类远不及 DCM 和 HCM,这极大地阻碍了对该致命疾病的深入探索和疗法开发。

表 1. 常用心肌病动物模型特征、优缺点及应用场景汇总

Table 1. Summary of characteristics, advantages, limitations and application scenarios of common animal models for cardiomyopathy

模型分类	代表性模型	制作方法	关键病理特征	优点	局限性	主要应用场景
遗传工程模型	<i>TNNT2-ΔK210</i> 小鼠	基因敲入	心室扩张、收缩力下降	机制明确,模拟家族性 DCM	小鼠生理差异(高心率)	分子机制解析、靶点筛选
	<i>MYBPC3</i> 敲除小鼠	基因敲除	心肌肥厚、舒张功能障碍	复现 HCM 核心表型	缺乏部分临床症状	肥厚信号通路研究
诱导模型	阿霉素毒性模型	腹腔/静脉注射	心肌空泡化、纤维化、ROS 升高	模拟化疗心脏毒性	损伤机制单一,非遗传性	心脏保护药物筛选
	快速起搏模型(猪/犬)	高频心室起搏	泵衰竭、神经-内分泌激活	血流动力学与人高度相似	停止起搏后可逆,非渐进性	LVAD、CRT 器械评价
	压力超负荷模型	外科结扎	压力负荷性肥厚/心力衰竭	可重复性好,技术成熟	急性应激,不同于慢性高血压	心肌肥厚代偿机制研究
自发突变模型	拳师犬 ACM	自发 <i>STRN</i> 突变	右心室扩大、脂肪浸润、猝死	自然复现脂肪浸润的大动物	遗传背景单一,来源受限	心律失常机制、消融评估
	缅因猫 HCM	自发 <i>MYBPC3</i> 突变	LVOTO	天然模拟人类 HCM 病程	饲养标准难统一	舒张功能障碍药物评价

### 3.2 未来展望与前沿方向

应对上述挑战,未来的心肌病动物模型研究将朝着更加精准化、系统化的方向发展。(1)构建更精准的复杂疾病模型。例如,构建“二次打击”模型(如在遗传易感动物中引入高血压或糖尿病等合并症),并致力于攻克关键技术难题,如在 ACM 模型中实现纤维脂肪替代。(2)采用多平台整合的研究策略。理想的研究范式将整合多个平台的优势,利用斑马鱼等模型开展高通量药物筛选,在小鼠模型中进行深度机制解析,最终在与人类生理特征最接近的猪等大型动物模型中完成临床前验证,形成高效的研究链路。此外,随着技术进步,人类诱导多能干细胞分化的心肌细胞及心脏类器官作为体外研究系统,正成为动物模型的重要补充。它们虽能在培养皿中复现患者特异性遗传表型,但无法替代动物模型在整体器官水平的复杂生理验证。(3)构建临床-体外-体内闭环研究体系(表 2)。未来的终极目标是建立临床观察、体外人源化模型与在体动物模型间的迭代验证闭环体系。该体系通过多平台间的数据反馈与相互印证,将最大限度提升临床前研究的预测准确性,从而真正加速心肌病创新疗法的研发进程。

表 2. 临床研究问题与推荐动物模型的对应关系

Table 2. Correspondence between clinical research questions and recommended animal models

临床研究场景	研究目的	推荐模型
家族性 HCM 致病突变	机制解析	基因敲入小鼠
新型药物疗效评估	转化研究	猪 HCM 模型
化疗相关心肌病	药物毒性	阿霉素诱导模型
心律失常风险	电生理机制	ACM 小鼠模型

#### [参考文献]

- [1] ARBELO E, PROTONOTARIOS A, GIMENO J R, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies [J]. Eur Heart J, 2023, 44(37): 3503-3626.
- [2] GROENEWEG J A, VAN DALEN B M, COX M P G J, et al. 2023 European Society of Cardiology guidelines on the management of cardiomyopathies [J]. Neth Heart J, 2025, 33(5): 148-156.
- [3] HOUSER S R, MARGULIES K B, MURPHY A M, et al. Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circ Res, 2012, 111(1): 131-150.
- [4] MILANI-NEJAD N, JANSSEN P M. Small and large animal models in cardiac contraction research: advantages and disadvantages [J]. Pharmacol Ther, 2014, 141(3): 235-249.
- [5] ZI M, STAFFORD N, PREHAR S, et al. Cardiac hypertrophy or failure? A systematic evaluation of the transverse aortic constriction model in C57BL/6NTac and C57BL/6J substrains [J]. Curr Res Physiol, 2019, 1: 1-10.
- [6] CAMACHO P, FAN H, LIU Z, et al. Small mammalian animal models

- of heart disease[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2016, 6(3): 70-80.
- [7] TAN W, LI X, ZHENG S, et al. A porcine model of heart failure with preserved ejection fraction induced by chronic pressure overload characterized by cardiac fibrosis and remodeling[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 677727.
- [8] JIANG D S, WEI X, ZHANG X F, et al. IRF8 suppresses pathological cardiac remodelling by inhibiting calcineurin signalling[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3303.
- [9] WARE J S, COOK S A. Role of titin in cardiomyopathy: from DNA variants to patient stratification[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(4): 241-252.
- [10] HUYNH K. Truncated titin proteins in the pathophysiology of DCM[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(1): 6.
- [11] JORDAN E, PETERSON L, AI T, et al. Evidence-based assessment of genes in dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2021, 144(1): 7-19.
- [12] YE L, LIU J, LEI W, et al. Disruption of cTnT-mediated sarcomere-mitochondrial communication results in dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2025, 152(6): 397-415.
- [13] NICOLAS H A, AKIMENKO M A, TESSON F. Cellular and animal models of striated muscle laminopathies[J]. *Cells*, 2019, 8(4): 291.
- [14] ROBSON A. Lovastatin improves endothelial cell function in LMNA-related DCM[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(10): 613.
- [15] YANG L, SUN J, CHEN Z, et al. The LMNA p. R541C mutation causes dilated cardiomyopathy in human and mice[J]. *Int J Cardiol*, 2022, 363: 149-158.
- [16] TIMMER L T, DEN HERTOEG E, VERSTEEG D, et al. Cardiomyocyte SORBS2 expression increases in heart failure and regulates integrin interactions and extracellular matrix composition[J]. *Cardiovasc Res*, 2025, 121(4): 585-600.
- [17] ORTIZ-GENGA M F, CUENCA S, DAL FERRO M, et al. Truncating FLNC mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(22): 2440-2451.
- [18] ASPIT L, LEVITAS A, ETZION S, et al. CAP2 mutation leads to impaired actin dynamics and associates with supraventricular tachycardia and dilated cardiomyopathy[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(4): 228-235.
- [19] JIANG X, SHAO M, LIU X, et al. Reversible treatment of pressure overload-induced left ventricular hypertrophy through *Drd5* nucleic acid delivery mediated by functional polyaminoglycoside[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(5): 2003706.
- [20] NELSON C E, HAKIM C H, OUSTEROUT D G, et al. *In vivo* genome editing improves muscle function in a mouse model of duchenne muscular dystrophy[J]. *Science*, 2016, 351(6271): 403-407.
- [21] ANTOZZI C, ZEVIANI M. Cardiomyopathies in disorders of oxidative metabolism[J]. *Cardiovasc Res*, 1997, 35(2): 184-199.
- [22] VOCKLEY J, CHARROW J, GANESH J, et al. Triheptanoin treatment in patients with pediatric cardiomyopathy associated with long chain-fatty acid oxidation disorders[J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 119(3): 223-231.
- [23] SCHNEIDER J W, OOMMEN S, QURESHI M Y, et al. Dysregulated ribonucleoprotein granules promote cardiomyopathy in RBM20 gene-edited pigs[J]. *Nat Med*, 2020, 26(11): 1788-1800.
- [24] RADKE M H, BADILLO-LISAKOWSKI V, BRITTO-BORGES T, et al. Therapeutic inhibition of RBM20 improves diastolic function in a murine heart failure model and human engineered heart tissue[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(622): eabe8952.
- [25] CHEN R, BUCHMANN S, KROTH A, et al. Mechanistic insights of the LEMD2 p. L13R mutation and its role in cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2023, 132(2): e43-e58.
- [26] BOSMAN M, KRÜGER D, VAN ASSCHE C, et al. Doxorubicin-induced cardiovascular toxicity: a longitudinal evaluation of functional and molecular markers[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(15): 2579-2590.
- [27] CHATTERJEE K, ZHANG J, HONBO N, et al. Doxorubicin cardiomyopathy[J]. *Cardiology*, 2010, 115(2): 155-162.
- [28] SCHIRONE L, D'AMBROSIO L, FORTE M, et al. Mitochondria and doxorubicin-induced cardiomyopathy: a complex interplay[J]. *Cells*, 2022, 11(13): 2000.
- [29] YUAN Y, QIAN L, MIAO Y, et al. Targeting viperin prevents coxsackievirus B3-induced acute heart failure[J]. *Cell Discov*, 2025, 11(1): 34.
- [30] CARAI P, GONZÁLEZ L F, VAN BRUGGEN S, et al. Neutrophil inhibition improves acute inflammation in a murine model of viral myocarditis[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17): 3331-3345.
- [31] FREEMAN L M, RUSH J E, STERN J A, et al. Feline hypertrophic cardiomyopathy: a spontaneous large animal model of human HCM[J]. *Cardiol Res*, 2017, 8(4): 139-142.
- [32] SHEPHARD R, SEMSARIAN C. Role of animal models in HCM research[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2009, 2(4): 471-482.
- [33] LIEBREGTS M, VRIESENDORP P A, MAHMOODI B K, et al. A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes after septal reduction therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(11): 896-905.
- [34] ZHANG F, ZHOU H, XUE J, et al. Deficiency of transcription factor Sp1 contributes to hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2024, 134(3): 290-306.
- [35] SEEGER T, SHRESTHA R, LAM C K, et al. A premature termination codon mutation in MYBPC3 causes hypertrophic cardiomyopathy via chronic activation of nonsense-mediated decay[J]. *Circulation*, 2019, 139(6): 799-811.
- [36] 杨梦, 胡思远, 梁昊, 等. 巨噬细胞极化在心肌纤维化中的作用及 Notch 信号通路相关研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(10): 905-912.
- YANG M, HU S Y, LIANG H, et al. Role of macrophage polarization in myocardial fibrosis and its relationship with the Notch signaling pathway[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(10): 905-912.
- [37] DEALMEIDA A C, VAN OORT R J, WEHRENS X H. Transverse aortic constriction in mice[J]. *J Vis Exp*, 2010(38): 1729.
- [38] PILZ P M, WARD J E, CHANG W T, et al. Large and small animal models of heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Circ Res*, 2022, 130(12): 1888-1905.
- [39] LIU C, LIM S T, TEO M H Y, et al. Collaborative regulation of LRG1 by TGF- $\beta$ 1 and PPAR- $\beta$ / $\delta$  modulates chronic pressure overload-induced cardiac fibrosis[J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(12): e005962.
- [40] VENCATO S, ROMANATO C, RAMPAZZO A, et al. Animal models and molecular pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy associated with pathogenic variants in intercalated disc genes[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6208.

- [41] GERULL B, BRODEHL A. Genetic animal models for arrhythmogenic cardiomyopathy[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 624.
- [42] LYON R C, MEZZANO V, WRIGHT A T, et al. Connexin defects underlie arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in a novel mouse model[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(5): 1134-1150.
- [43] RISATO G, BRAÑAS CASAS R, CASON M, et al. *In vivo* approaches to understand arrhythmogenic cardiomyopathy: perspectives on animal models[J]. *Cells*, 2024, 13(15): 1264.
- [44] CHINTANAPHOL M, ORGIL B O, ALBERSON N R, et al. Restrictive cardiomyopathy: from genetics and clinical overview to animal modeling[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, 23(3): 108.
- [45] JEAN-CHARLES P Y, LI Y J, NAN C L, et al. Insights into restrictive cardiomyopathy from clinical and animal studies[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2011, 8(3): 168-183.
- [46] HASEGAWA M, MIKI K, KAWAMURA T, et al. Gene correction and overexpression of TNNI3 improve impaired relaxation in engineered heart tissue model of pediatric restrictive cardiomyopathy[J]. *Dev Growth Differ*, 2024, 66(2): 119-132.
- [47] MOGENSEN J, KUBO T, DUQUE M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(2): 209-216.
- [48] ISHIDA H, NARITA J, ISHII R, et al. Clinical outcomes and genetic analyses of restrictive cardiomyopathy in children[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2023, 16(4): 382-389.
- [49] LUO X, JIA H, WANG F, et al. Primate model carrying LMNA mutation develops dilated cardiomyopathy[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2024, 9(3): 380-395.
- [50] SHIRASAKA T, MIYAGAWA S, FUKUSHIMA S, et al. A slow-releasing form of prostacyclin agonist (ONO1301SR) enhances endogenous secretion of multiple cardiotherapeutic cytokines and improves cardiac function in a rapid-pacing-induced model of canine heart failure[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(2): 413-421.
- [51] VERGARO G, GENTILE F, MEEMS L M G, et al. NT-proBNP for risk prediction in heart failure: identification of optimal cutoffs across body mass index categories[J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(9): 653-663.
- [52] FILOMENA M C, BANG M L. In the heart of the MEF2 transcription network: novel downstream effectors as potential targets for the treatment of cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(11): 1425-1427.
- [53] 杨启娟, 苏晓灵. 炎症因子与急性心肌梗死的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(7): 639-644.  
YANG Q J, SU X L. Research progress on inflammatory factor and acute myocardial infarction[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(7): 639-644.
- [54] YU C, LI D, LI Z, et al. Effect of sacubitril/valsartan on inflammation and oxidative stress in doxorubicin-induced heart failure model in rabbits[J]. *Acta Pharm*, 2021, 71(3): 473-484.
- [55] MEDINA-HERNÁNDEZ D, CÁDIZ L, MASTRANGELO A, et al. SGLT2i therapy prevents anthracycline-induced cardiotoxicity in a large animal model by preserving myocardial energetics[J]. *JACC CardioOncol*, 2025, 7(2): 171-184.
- [56] KO T, KOMURO I. A valuable genetically engineered nonhuman primate model of dilated cardiomyopathy[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2024, 9(3): 396-398.
- [57] ROSENBAUM A N, AGRE K E, PEREIRA N L. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(5): 286-297.
- [58] MEURS K M, SANCHEZ X, DAVID R M, et al. A cardiac myosin binding protein C mutation in the maine coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(23): 3587-3593.
- [59] SILVERMAN S J, STERN J A, MEURS K M. Hypertrophic cardiomyopathy in the Sphynx cat: a retrospective evaluation of clinical presentation and heritable etiology[J]. *J Feline Med Surg*, 2012, 14(4): 246-249.
- [60] GAIA DE SOUSA F, MENDES A C R, CARVALHO L P, et al. Clinical-diagnostic and therapeutic advances in feline hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Vet Sci*, 2025, 12(3): 289.
- [61] GREEN E M, WAKIMOTO H, ANDERSON R L, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice[J]. *Science*, 2016, 351(6273): 617-621.
- [62] WANG J, XU K, LIU T, et al. Production and functional verification of 8-gene (GGTA1, CMAH,  $\beta$ 4GalNT2, hCD46, hCD55, hCD59, hTBM, hCD39)-edited donor pigs for xenotransplantation[J]. *Cell Prolif*, 2025, 58(9): e70028.
- [63] DEL RIO C L, HENZE M P, WONG F L, et al. A novel mini-pig genetic model of hypertrophic cardiomyopathy: altered myofilament dynamics, hyper-contractility, and impaired systolic/diastolic functional reserve *in vivo*[J]. *Circulation*, 2017, 136(Suppl\_1): A20770.
- [64] MONTAG J, PETERSEN B, FLÖGEL A K, et al. Successful knock-in of hypertrophic cardiomyopathy-mutation R723G into the MYH7 gene mimics HCM pathology in pigs[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4786.
- [65] MEGHERBI N, TAKDEMT W, BENGHEZEL S, et al. TCTAP A-122 gender differences in outcomes after primary angioplasty versus thrombolysis in acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16 Supplement): S14.
- [66] RAPEZZI C, AIMO A, BARISON A, et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(45): 4679-4693.
- [67] ZALETA-RIVERA K, DAINIS A, RIBEIRO A J S, et al. Allele-specific silencing ameliorates restrictive cardiomyopathy attributable to a human myosin regulatory light chain mutation[J]. *Circulation*, 2019, 140(9): 765-778.
- [68] ZHAO Y, LIU S, MO H, et al. MYH7 mutations in restrictive cardiomyopathy[J]. *JACC Adv*, 2025, 4(5): 101693.
- [69] TE RIELE A S, TANDRI H, BLUEMKE D A. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): cardiovascular magnetic resonance update[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014, 16(1): 50.
- [70] HAUGAA K H, HALAND T F, LEREN I S, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, clinical manifestations, and diagnosis[J]. *Europace*, 2016, 18(7): 965-972.
- [71] MEURS K M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the boxer dog: an update[J]. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2017, 47(5): 1103-1111.
- [72] BASSO C, FOX P R, MEURS K M, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in boxer dogs: a new animal model of human disease[J]. *Circulation*, 2004, 109(9): 1180-1185.