



崔永春, 中国医学科学院阜外医院研究员, 硕士生导师, 主要从事心血管常见疾病动物模型研发及病理生理机制研究。现任欧美医师协会转化医学分会委员, 中国食品药品企业质量安全促进会医疗器械分会专家, 中国微循环学会常务委员。主持国家自然科学基金资助项目“Flotillin2介导的胆固醇依赖性外泌体释放影响泡沫细胞脂代谢及斑块稳定性的机制研究”, 北京市自然科学基金资助项目“PINK-Parkin介导的线粒体自噬对心肌重塑的作用及机制研究”, 中央高水平医院临床科研业务攻关项目“载荷Tgfb β 基因修饰外泌体的小口径人工血管的安全性和有效性研究”, 心血管植入材料临床前研究评价北京市重点实验室主任基金资助项目“心血管植入材料临床前研发实验用猪生理指标数据库构建的初步探索”。以第一作者或通信作者(含并列)发表SCI和核心期刊论文合计50余篇, 授权专利5项, 自主研发心血管疾病动物模型3个。

叶振, 江苏省人民医院宿迁医院副主任药师, 硕士生导师, 主要从事心血管疾病发病机制及干预靶点研究。任中国微循环学会转化医学专业委员会青年委员、江苏省药师协会药物评价与政策研究分会委员, 担任《中国抗生素杂志》、《现代药物与临床》及《广西医科大学学报》等核心期刊青年编委。入选江苏省卫生国际(地区)交流支撑计划、江苏省重点医学人才等。获淮海科学技术奖三等奖、宿迁市自然科学优秀学术论文三等奖等。获批省市级科研项目5项, 以第一作者或通信作者发表论文20余篇, 授权专利2项。



自主神经调节剂对房颤模型大鼠心房电重塑及组织病理变化的影响

李嘉菲¹, 张朕豪¹, 王硕¹, 田歌¹, 温爽¹, 闫玉雪¹, 崔然¹, 叶振², 崔永春¹

[1. 北京协和医学院/中国医学科学院阜外医院(国家心血管病中心)动物实验中心, 异种器官移植北京市重点实验室, 北京 100037; 2. 江苏省人民医院宿迁医院药学部, 宿迁 223800]

[摘要] **目的** 明确自主神经调节剂[氯化钙(calcium chloride, CaCl₂)-乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)]对大鼠心房电重塑及组织病理变化的影响, 为深入研究自主神经调节失衡诱发房颤的病理机制提供支持。**方法** 10只8周龄雄性SD大鼠随机分为实验组与对照组, 每组5只。实验组每天尾静脉注射CaCl₂-ACh混合溶液, 持续28 d; 对照组则注射等体积生理盐水。每天检测给药前后每只大鼠的体表心电图, 给药28 d后经异氟烷吸入麻醉并行心脏超声检查。在异氟烷麻醉状态下放血法安乐死动物并取材, 称量大鼠体重和心脏质量, 并通过MappingLab多通道电生理标测系统监测大鼠离体心脏的房颤诱发率、电传导速度及离散度等电生理特征参数。HE染色后观察心房肌组织结构和炎症细胞浸润情况。蛋白质印迹法检测各组大鼠心房组织中基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)的表达水平。Masson染色法定量分析胶原纤维和心肌纤维的比例分布, 计算胶原纤维沉积面积, 以评价心肌纤维化程度。麦胚凝集素(wheat-germ agglutinin, WGA)染色法评估心肌细胞形态学变化。二氢乙锭(dihydroethidium, DHE)染色法检测心房肌细胞的氧化应激水平。末端脱氧核糖核苷酸转移酶介导的dUTP缺口末端标记(terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling, TUNEL)法检测心房细胞凋亡情况。**结果** 与对照组相比, 实验组大鼠出现明显的心律失常心电图谱。给药28 d后的超声显示, 实验组大鼠的心房发生明显的结构重构, 左心房前后径明显增大($P < 0.05$), 同时心脏也呈现功能障碍, 左室射血分数和左室短轴缩短分数显著下降($P < 0.01$)。与对照组相比,

[基金项目] 宿迁市科技计划项目“自噬对房颤心肌细胞缝隙连接蛋白结构和功能重塑的作用及机制研究”(K202320/2023SQKJ01)

[第一作者] 李嘉菲(2002—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 心血管疾病基础研究。E-mail: jiafeili2022@163.com。ORCID: 0009-0000-2555-1050; 张朕豪(2001—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 心血管疾病基础研究。E-mail: zhenhao2321@163.com。ORCID: 0009-0006-5001-2140

[通信作者] 叶振(1985—), 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 心血管疾病发病机制及干预靶点研究。E-mail: yezhen2018@126.com。ORCID: 0009-0001-5238-2069; 崔永春(1975—), 女, 博士, 研究员, 研究方向: 心血管疾病基础研究。E-mail: cuiyongchun@fuwai.com。ORCID: 0000-0002-7636-4244

实验组大鼠心体比显著升高 ($P < 0.05$), 房颤诱发率明显增高 ($P < 0.001$), 心房电传导速度明显减慢 ($P < 0.05$), 传导等时图不均匀且方向不规律, 传导离散度明显增大 ($P < 0.01$)。HE 染色显示, 实验组大鼠心房肌细胞排列紊乱, 存在少许炎症细胞浸润。蛋白质印迹显示, 实验组大鼠心房肌组织中 MMP-9 和 IL-1 β 表达水平显著上调 ($P < 0.05$)。Masson 染色显示, 实验组大鼠心房组织中胶原沉积显著增加, 纤维化面积显著增大 ($P < 0.001$)。WGA 染色显示, 实验组大鼠心肌细胞较对照组明显肥大 ($P < 0.05$)。DHE 染色和 TUNEL 染色发现心房肌细胞的氧化应激水平 ($P < 0.001$) 和凋亡率 ($P < 0.01$) 都明显升高。**结论** 连续 28 d 尾静脉注射自主神经调节剂 CaCl_2 -ACh 混合溶液可以成功诱导大鼠发生房颤, 且模型大鼠的心房结构重构、电重构及氧化应激反应显著。

[关键词] 自主神经调节剂; 心房颤动; 结构重构; 电重构; 氧化应激; 组织学变化; 大鼠

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2026)03-0321-11



Effects of Autonomic Neuromodulators on Atrial Electrical Remodeling and Histopathological Changes in a Rat Model of Atrial Fibrillation

LI Jiafei¹, ZHANG Zhenhao¹, WANG Shuo¹, TIAN Ge¹, WEN Shuang¹, YAN Yuxue¹, CUI Ran¹, YE Zhen², CUI Yongchun¹

[1. Beijing Key Laboratory of Xenotransplantation, Animal Experimental Center, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China; 2. Department of Pharmacy, Jiangsu Province (Suqian) Hospital, Suqian 223800, China]

Correspondence to: YE Zhen (ORCID: 0009-0001-5238-2069), E-mail: yezhen2018@126.com;

CUI Yongchun (ORCID: 0000-0002-7636-4244), E-mail: cuiyongchun@fuwai.com

[ABSTRACT] Objective To elucidate the effects of autonomic neuromodulators [calcium chloride (CaCl_2)-acetylcholine (ACh)] on atrial electrical remodeling and histopathological changes in rats, thereby providing evidence for further investigation into the pathological mechanisms by which autonomic imbalance induces atrial fibrillation (AF). **Methods** Ten 8-week-old male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into experimental and control groups, with 5 rats in each group. The experimental group received daily tail vein injections of a CaCl_2 -ACh mixed solution for 28 days, while the control group received an equal volume of saline. Surface electrocardiograms were recorded before and after daily administration. On day 28 of administration, under isoflurane inhalation anesthesia, echocardiography was performed, and then the rats were euthanized by exsanguination under isoflurane anesthesia for tissue collection. Body weight and heart weight of rats were measured, and electrophysiological parameters including AF inducibility, conduction velocity, and conduction dispersion in isolated rat hearts were monitored using the MappingLab multichannel electrophysiological mapping system. HE staining was performed to evaluate atrial tissue architecture and inflammatory cell infiltration. The expression levels of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and interleukin-1 beta (IL-1 β) were analyzed by Western blotting. Masson staining was used to quantitatively analyze the proportional distribution of collagen fibers and myocardial fibers, and to calculate the area of collagen deposition, thereby evaluating the degree of myocardial fibrosis. Wheat germ agglutinin (WGA) staining was used to evaluate morphological changes of cardiomyocytes. Dihydroethidium (DHE) staining was used to detect the level of oxidative stress in atrial myocytes. Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) staining was used to detect atrial cell apoptosis. **Results** Compared with the control group, the experimental group showed obvious arrhythmias on electrocardiograms. Echocardiography after 28 days of administration revealed significant structural remodeling in the experimental group, with a marked increase in left atrial anteroposterior diameter ($P < 0.05$), and also showed cardiac dysfunction, with significant decreases in left ventricular ejection fraction and left ventricular fractional shortening ($P < 0.01$). Compared with the control group, the experimental group showed a significantly increased heart weight-to-body weight ratio ($P < 0.05$), a markedly higher AF inducibility ($P < 0.001$), a significantly slowed atrial conduction velocity ($P < 0.05$), an

uneven isochronal map with irregular directions, and a significantly increased conduction dispersion ($P < 0.01$). HE staining showed that atrial myocytes in the experimental group were disorganized, with slight inflammatory cell infiltration. Western blotting showed that the expression levels of MMP-9 and IL-1 β in the atrial tissue of the experimental group were significantly upregulated ($P < 0.05$). Masson staining showed a significant increase in collagen deposition and a significant increase in fibrosis area in the atrial tissue of the experimental group ($P < 0.001$). WGA staining showed that cardiomyocytes in the experimental group were significantly hypertrophied compared with the control group ($P < 0.05$). DHE staining and TUNEL staining revealed that the level of oxidative stress in atrial myocytes ($P < 0.001$) and the apoptotic rate ($P < 0.01$) were both significantly increased. **Conclusion** Daily tail vein injections of the autonomic neuromodulator CaCl₂-ACh mixed solution for 28 days can successfully induce AF in rats, accompanied by significant atrial structural remodeling, electrical remodeling, and oxidative stress.

[Key words] Autonomic neuromodulators; Atrial fibrillation; Structural remodeling; Electrical remodeling; Oxidative stress; Histological changes; Rats

心脏自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 包括交感神经和迷走神经, 在心肌细胞电生理活动和机械功能调节中起关键作用^[1]。交感神经兴奋后通过 β 肾上腺素能受体促进Ca²⁺通道开放, 加强心肌自律细胞4期自动除极, 导致心房肌细胞自律性增强、兴奋性增加、传导速度加快, 缩短心房有效不应期^[2]。迷走神经兴奋通过释放乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh), 激活K⁺通道, 促进K⁺外流, 缩短动作电位时程和有效不应期, 增加心房有效不应期离散度, 提高房颤易感性^[3]。本研究将联合使用交感神经调节剂氯化钙 (calcium chloride, CaCl₂) 和迷走神经调节剂ACh构建ANS紊乱所诱发的大鼠心房颤动 (简称房颤) 动物模型, 并对模型大鼠心房电生理特性和组织细胞学特征进行评估, 以期对房颤发病机制研究及新诊疗方法的研发提供实验条件和数据支持。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选用10只8周龄SPF级雄性SD大鼠, 体重约200~250 g, 由北京华阜康生物科技股份有限公司 [SCXK (京) 2024-0003] 提供, 实验动物质量合格证号为No.110322251100812761。动物饲养于中国医学科学院阜外医院动物实验中心 [SYXK (京) 2022-0020] 的标准化动物饲养设施, 饲养环境保持12 h光照/12 h黑暗的明暗循环, 室温控制在22~24 °C, 相对湿度维持在60%~70%。大鼠分笼饲养, 每笼不超过3只, 均自由采食和饮水。本研究方案经中国医学科学院阜外医院实验动物管理和使用委员会批准 [0108-7-110-ZX (X) -017], 所有实验操作均严格遵循动物实验伦理规范和相关法律法规。

1.2 试剂及仪器

CaCl₂ (ST365)、含DAPI的抗荧光淬灭封片液 (P0131)、RIPA裂解液 (P0013B)、通用型蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合液 (P1045) 购自上海碧云天生物技术有限公司; 稳定的ACh即氯乙酰胆碱 (A6625)、改良Krebs-Henseleit缓冲液 (K3753)、氯化钙二水合物 (C7902)、碳酸氢钠 (S8761) 和麦胚凝集素 (wheat-germ agglutinin, WGA) (L4895) 购自美国Sigma-Aldrich公司; 改良Masson三色染色试剂盒 (G1346) 购自北京索莱宝科技有限公司; 二氢乙锭 (dihydroethidium, DHE) (HY-D0079) 购自美国MedChemExpress公司; 异氟烷 (20250403) 购自瑞普生物股份有限公司; GAPDH兔单克隆抗体 (A19056) 购自武汉爱博泰克生物科技有限公司; 基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 多克隆抗体 (10375-2-AP)、 α -辅肌动蛋白 (α -Actinin) 单克隆抗体 (66895-1-Ig)、CoraLite594标记的山羊抗小鼠二抗 (SA00013-3)、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗 (SA00001-2) 购自美国Proteintech公司; 白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β) 抗体 (ab283818) 购自英国Abcam公司; 10 $\times$ 电泳缓冲液 (B1005)、组织冰冻切片包埋剂 (C1400) 购自北京普利莱基因技术有限公司; Omni-Flash[™]免冰浴快速转膜缓冲液 (PS201S) 购自上海雅酶生物医药科技有限公司; 末端脱氧核苷酸转移酶介导的dUTP缺口末端标记 (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL) 法原位细胞凋亡检测试剂盒 (11684795910) 购自瑞士Roche公司; PVDF转印膜 (IPVH00010) 购自美国Merck Millipore公司; 增强型化学发光底物 (34590) 购自美国Thermo Fisher

Scientific 公司; 柠檬酸盐修复液 (ZLI-9065) 购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 肝素钠注射液 (152511113A) 购自常州千红生化制药股份有限公司。

动物心电图采集与解析系统 (SP2006) 购自北京软隆生物技术有限公司; 超高分辨率小动物超声成像系统 (Vevo 2100) 及其配套 MX250 型号探头购自加拿大 Fujifilm VisualSonics 公司; 矩阵式多通道电生理标测系统 (EMS64-USB-1003) 购自英国 MappingLab 公司; 烤片机 (HI12201) 和常规荧光倒置显微镜 (DMIL LED) 购自德国 Leica 公司; 全自动数字切片扫描分析系统 (Pannoramic 250Flash II) 购自匈牙利 3D HISTECH 公司; 三维冷冻研磨仪 (JXCL-3K) 购自上海净信实业发展有限公司。

1.3 实验分组

10 只 SD 大鼠适应性观察 1 周后, 进行个体编号, 随机分为实验组和对照组, 每组 5 只。实验组每日通过尾静脉注射 CaCl_2 (10 mg/mL) 和 ACh (66 $\mu\text{g/mL}$) 混合溶液 (溶剂为生理盐水), 剂量为 0.1 mL/100 g 体重, 连续给药 28 d。对照组每天接受等体积的生理盐水尾静脉注射, 持续 28 d。

1.4 心电图检测

每天给药前 1 min 到给药后 5 min, 每只大鼠都进行心电图检测。通过 3% 异氟烷吸入法麻醉实验动物, 并将其以仰卧位固定于保温垫上, 四肢自然伸展, 避免过度牵拉。在 2% 异氟烷维持麻醉状态下备皮, 用 4 个注射器针头穿过动物四肢皮肤, 将钳式导联线按照放大器上的标识分别连接在 4 个针头上。启动动物心电图采集与解析系统, 待动物心电图稳定后开始采集心电图。使用前校正仪器, 确保信号稳定无噪声。

1.5 心脏超声检测

给药 4 周后, 通过 3% 异氟烷吸入法麻醉每只动物, 利用超高分辨率小动物超声成像系统及其配套 MX250 型探头进行长轴切面和胸骨旁短轴切面超声图像的采集。采用 B 超模式获取图像, 用于测量左房前后径; 采用 M 超模式记录左心室运动曲线, 用于测量左室射血分数、左室短轴缩短分数、左室舒张末内径和左室收缩末内径。然后每组随机选取 3 只大鼠用于后续离体心脏电生理检测, 其余大鼠直接称量体重后以放血法安乐死, 并立即摘取心脏, 冲洗后称取心脏质量。

1.6 离体心脏的心房电信号传导速度和离散度检测

超声结束后, 每组随机选取 3 只大鼠, 利用矩阵式多通道电生理标测系统检测。根据大鼠体重, 腹腔

注射肝素钠 5 U/g, 15 min 后经 3% 异氟烷深度麻醉后称量体重, 随后放血法安乐死。快速打开胸腔, 摘取心脏并找到主动脉, 迅速将主动脉连接并固定于灌流针上, 随后与灌流管路相连; 待心脏稳定跳动, 无残血泵出后, 开始循环灌流反应罐中的改良 Krebs-Henseleit 缓冲液 (每升改良 Krebs-Henseleit 缓冲液中添加 0.373 g 氯化钙二水合物和 28 mL 碳酸氢钠溶液)。将心电图电极置于心脏两侧, 监测心脏状态。将笔式电极紧贴于心脏左右心房, 刺激电极置于左心房给予起搏刺激。先给予 8 Hz 的起搏频率, 通过 EMapScope 5 多通道数据采集和分析软件获取基线电生理参数 (含电传导速度和传导离散度) 以及等时图 (含传导时间和离散时间)。然后以 50 Hz 起搏 2 s, 共进行 5 次起搏, 间隔时间 30 s, 观察离体心脏的心电图变化。以导致房颤发作的突发性起搏的百分比, 计算房颤诱发率。房颤诱发率 (%) = $[\text{50 Hz 诱发房颤的刺激次数} \div \text{总刺激次数 (5 次)} \times 100\%]$ 。实验结束后称取心脏质量。

1.7 蛋白质印迹检测心房肌纤维化和炎症相关蛋白

冻存每组 3 只大鼠的心房组织, 每只取 20 mg, 用研磨仪进行匀浆研磨, 组织裂解后提取蛋白, 随后进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 80 V 电压下电泳 25 min 后转为 120 V 电压 1 h。电泳结束后以 400 mA 恒流转膜 1 h, 随后用封闭液 (5% 脱脂奶粉) 在室温下封闭 1 h。TBST 洗涤后加入 GAPDH、MMP-9 或 IL-1 β 一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。TBST 洗涤后, 加入二抗并室温孵育 1 h。再次用 TBST 洗涤后, 加入增强型化学发光液进行曝光显影。使用 ImageJ 软件分析各条带灰度值, 以目的蛋白灰度值/GAPDH 灰度值表示目的蛋白的相对表达水平。对照组作均一化处理。

1.8 HE 染色观察心脏形态及组织病理变化

取每组 2 只大鼠的心脏组织, 平行心耳纵切, 将心脏一分为二, 一半心脏组织于 4% 多聚甲醛溶液固定 48 h 后, 流水冲洗 30 min, 经全自动脱水机脱水, 石蜡包埋, 5 μm 连续切片, 42 $^{\circ}\text{C}$ 展片, 用防脱载玻片捞片, 晾干备用。石蜡切片放置烤片机上 68 $^{\circ}\text{C}$ 烘烤 45 min, 随后进行脱蜡处理。苏木精染色后, 用盐酸乙醇溶液分化, 再用伊红染色, 最后脱水透明, 封片。通过全自动数字切片扫描分析系统观察心肌细胞的形态、排列情况以及组织结构完整性, 判断心肌细胞是否存在排列紊乱等病理变化, 同时观察有无炎症细胞浸润。

1.9 Masson 染色评估心房肌纤维化水平

将1.8节制备的石蜡切片烘烤、脱蜡后,置于苏木精染液中染色5 min,用盐酸乙醇溶液分化1 s后冲洗返蓝;丽春红染色10 min后自来水冲洗;1%磷钼酸溶液分化,随后苯胺蓝染液滴染,最后脱水透明,封片。在光学显微镜下观察胶原纤维的沉积情况,胶原纤维呈蓝色,肌纤维呈粉红色,细胞核呈蓝色。心房肌纤维化水平(%)=(胶原纤维染色阳性面积÷心肌组织总面积)×100%。每张切片随机选取5个以上高倍视野进行定量分析,每组选取3张切片进行统计。

1.10 WGA 染色观察心房肌细胞面积

将1.8节制备的石蜡切片进行烘烤脱蜡后,用柠檬酸盐修复液进行抗原修复。滴加含有0.3% Triton-X的山羊血清封闭液封闭30 min后,加入 α -Actinin抗体4℃孵育过夜,第2天室温孵育荧光二抗1 h。随后加入WGA染液(20 μ g/mL),37℃避光孵育1 h,PBS洗涤后滴加DAPI,封片。使用ImageJ软件测量心肌细胞面积,手动勾画每个心肌细胞的边界,测量其横截面积。每组选取3张切片进行统计,每张切片测量不少于20个细胞,取平均值作为该张切片的代表值。

1.11 DHE 染色评估心肌细胞氧化应激水平

将1.8节纵切剩余的另一半心脏组织(每组2只大鼠)用冰冻切片包埋剂包埋后,于-20℃冰冻切片机中连续切片,厚度8~10 μ m,防脱载玻片贴片后室温暂置1 h,然后置于-80℃保存。-80℃冰冻切片经纯水洗涤后,滴加含有0.3% Triton-X的山羊血清封闭液封闭30 min,随后用DHE染料(5 μ mol/L)37℃避光孵育30 min。PBS洗涤后滴加DAPI,封片。使用ImageJ软件测量每个视野的平均红色荧光强度,以此反映细胞氧化应激水平。相对荧光强度=(实验组平均荧光强度)/(对照组平均荧光强度)。每张切片随机选取5个以上高倍视野进行定量分析,每组选取3张切片进行统计。

1.12 TUNEL 染色评估细胞凋亡水平

将1.8节制备的石蜡切片进行烘烤、脱蜡后,用柠檬酸钠进行抗原修复。滴加含有0.3% Triton-X的柠檬酸钠溶液破膜10 min,按照原位细胞凋亡检测试剂盒说明书配制TUNEL反应混合液,滴加于样本上,37℃避光孵育1 h。PBS洗涤后滴加DAPI,封片。细胞凋亡率(%)=(TUNEL阳性细胞数÷DAPI阳性总细胞数)×100%。每张切片随机选取5个以上高倍视野进行定量分析,每组选取3张切片进行统计。

1.13 统计学处理

采用GraphPad Prism 8.0软件进行统计学分析。每组实验均重复3次以上,各组间数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。数据满足正态分布时,两组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CaCl_2 -ACh 诱导大鼠发生房颤及心肌电传导离散度改变

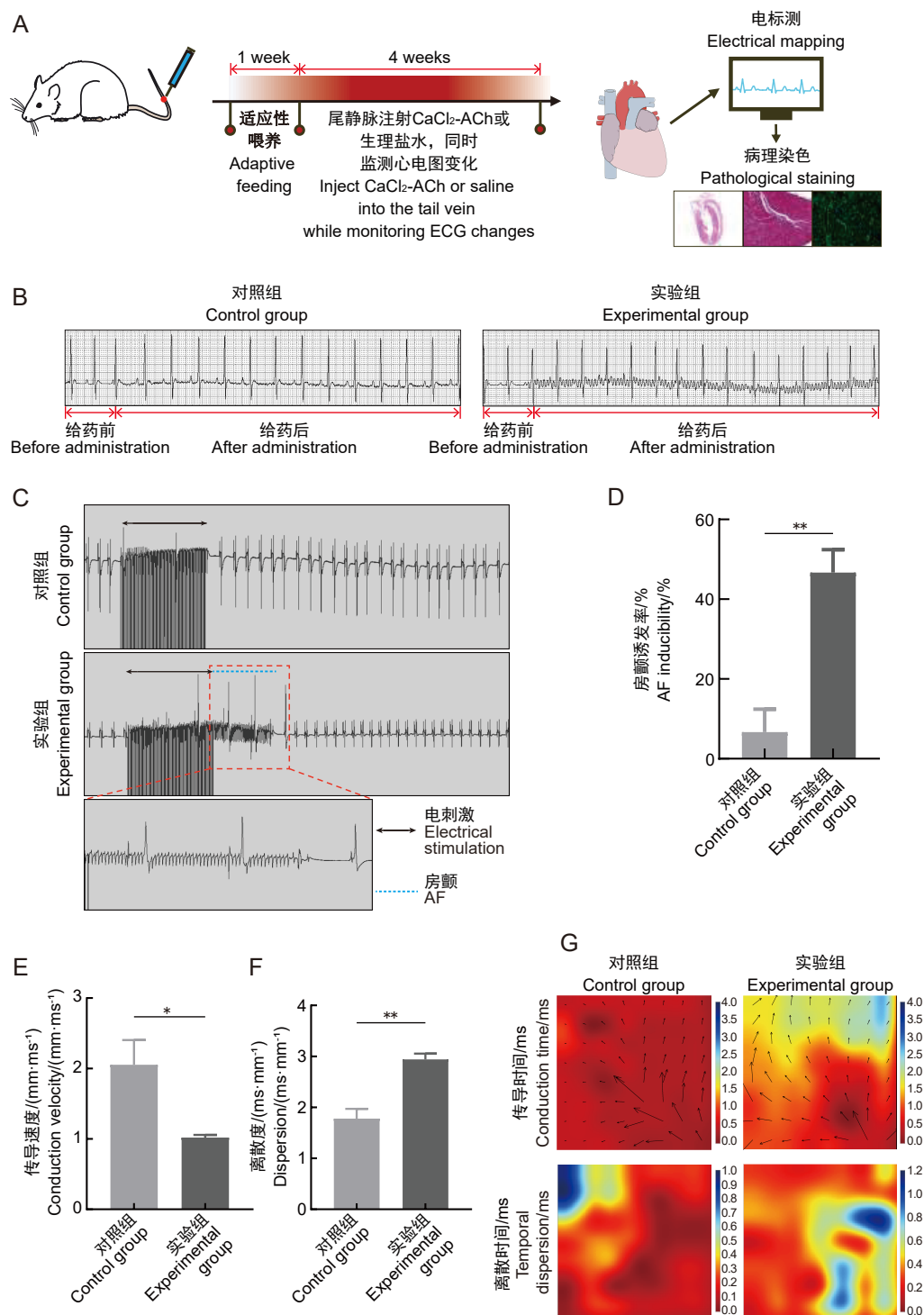
在连续尾静脉注射 CaCl_2 -ACh混合溶液28 d后,通过大鼠体表心电图采集与解析系统和体外电刺激记录大鼠房颤诱发率(图1A)。体表心电图显示,实验组大鼠尾静脉注射 CaCl_2 -ACh后,即刻出现典型的房性心律失常心电图谱,即P波逐渐变得低矮、模糊,甚至消失,取而代之的是形态不规则、大小不等的f波,且f波频率快速而不规则,持续时间超过1 s,与文献报告^[4]的房颤心电图特征相一致;而对照组大鼠未出现上述变化,仍保持正常的窦性心律,P波形态正常、规律(图1B)。

利用MappingLab矩阵式多通道电生理标测系统检测离体心脏的房颤易感性,结果表明,对照组和实验组大鼠在单次50 Hz起搏2 s的电刺激下,房颤诱发率分别为6.7%和46.7%(图1C~D)。传导等时图显示,与对照组相比,实验组大鼠的心房电传导时间明显延长,电信号在心房内的传导速度减慢[(2.05±0.35) mm/ms vs (1.02±0.04) mm/ms, $P<0.05$](图1E和G)。离散等时图显示,实验组大鼠心房电传导方向不规律,电信号传导的不均匀性和离散度显著增加[(1.78±0.19) ms/mm vs (2.94±0.11) ms/mm, $P<0.01$](图1F~G),提示心房内不同区域的电活动存在明显差异,房颤易感性增强。

2.2 CaCl_2 -ACh 对大鼠心房组织结构的影响

心房组织结构是其电生理活动的基础。给药28 d后,超声检查结果显示,与对照组相比,实验组大鼠的左心房前后径明显增大($P<0.05$),左心室功能障碍,具体表现为左室射血分数和左室短轴缩短分数显著下降($P<0.01$),而左室舒张末内径和左室收缩末内径虽然有所增加,但差异并不显著(表1、图2A)。

HE染色结果显示,实验组大鼠心房肌组织结构和细胞排列紊乱,且心脏较大,存在少许炎症细胞浸润(图2B)。实验组心体比(心脏质量与体重的比值)较对照组显著升高($P<0.05$,图2C)。蛋白质印迹结果显示,实验组心房组织中促纤维化因子MMP-9和促炎因



注：A，实验流程图；B，大鼠体表心电图的代表性图片；C，大鼠离体心脏单次50 Hz起搏2 s后的心电图，红框内为代表性心房颤动心电图谱；D-F，离体心脏电生理检测房颤诱发率、心房电传导速度和心房传导离散度 ($n=3$)；G，左心房电活动传导代表性等时图 (含传导时间和离散时间)。ECG，心电图；AF，房颤。与对照组相比，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

Note: A, Experimental flowchart; B, Representative images of rat surface electrocardiograms; C, Electrocardiograms of isolated rat heart after a single 50 Hz burst pacing for 2 s, with the red box indicating a representative atrial fibrillation tracing; D-F, *Ex vivo* cardiac electrophysiological assessment of atrial fibrillation inducibility, atrial conduction velocity, and atrial conduction dispersion ($n=3$); G, Representative isochronal maps of left atrial electrical activity conduction (including conduction time and dispersion). ECG, electrocardiogram; AF, atrial fibrillation. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with the control group.

图1 自主神经调节剂诱发大鼠心房电生理特征变化

Figure 1 Autonomic neuromodulators induce changes in atrial electrophysiological characteristics in rats

表1 各组大鼠心脏超声检查指标比较

Table 1 Comparison of echocardiographic parameters among groups of rats

参数 Parameter	对照组 Control group (n=5)	实验组 Experimental group (n=5)
	($\bar{x}\pm s$)	
LAD/mm	4.04±0.19	4.89±0.08*
LVEF/%	81.47±1.19	71.57±1.31**
FS/%	52.40±1.78	42.14±1.15**
LVEDD/mm	6.86±0.23	7.31±0.15
LVESD/mm	3.35±0.05	3.87±0.27

注：LAD，左房前后径；LVEF，左室射血分数；FS，左室短轴缩短分数；LVEDD，左室舒张末内径；LVESD，左室收缩末内径。与对照组相比，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

Note: LAD, left atrial anteroposterior diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; FS, left ventricular short-axis fractional shortening; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVESD, left ventricular end-systolic diameter. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, compared with the control group.

子IL-1 β 蛋白表达水平平均明显增高 ($P<0.05$)，提示心房纤维化程度和炎症反应加剧 (图2D~F)。Masson染色结果表明，实验组大鼠心房组织中胶原纤维沉积显著增加 (图2G)，纤维化面积显著大于对照组 [(29.89±1.86) % *vs* (12.03±0.51) %， $P<0.001$] (图2H)，进一步提示实验组大鼠出现心房纤维化。

2.3 CaCl₂-ACh对大鼠心房细胞形态和氧化应激功能的影响

WGA染色结果显示，实验组大鼠心房肌细胞肥大，细胞横截面积比对照组增加了约36.21 μm^2 [(215.04±8.44) μm^2 *vs* (178.83±4.20) μm^2 ， $P<0.05$] (图3A、C)。DHE染色结果显示，实验组大鼠心房组织反映活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平的红色荧光信号显著增强 ($P<0.001$)，说明自主神经调节剂可显著提高心房肌细胞的氧化应激水平 (图3B、D)。TUNEL染色发现，实验组心房细胞凋亡率显著高于对照组 ($P<0.01$ ，图3B、E)。

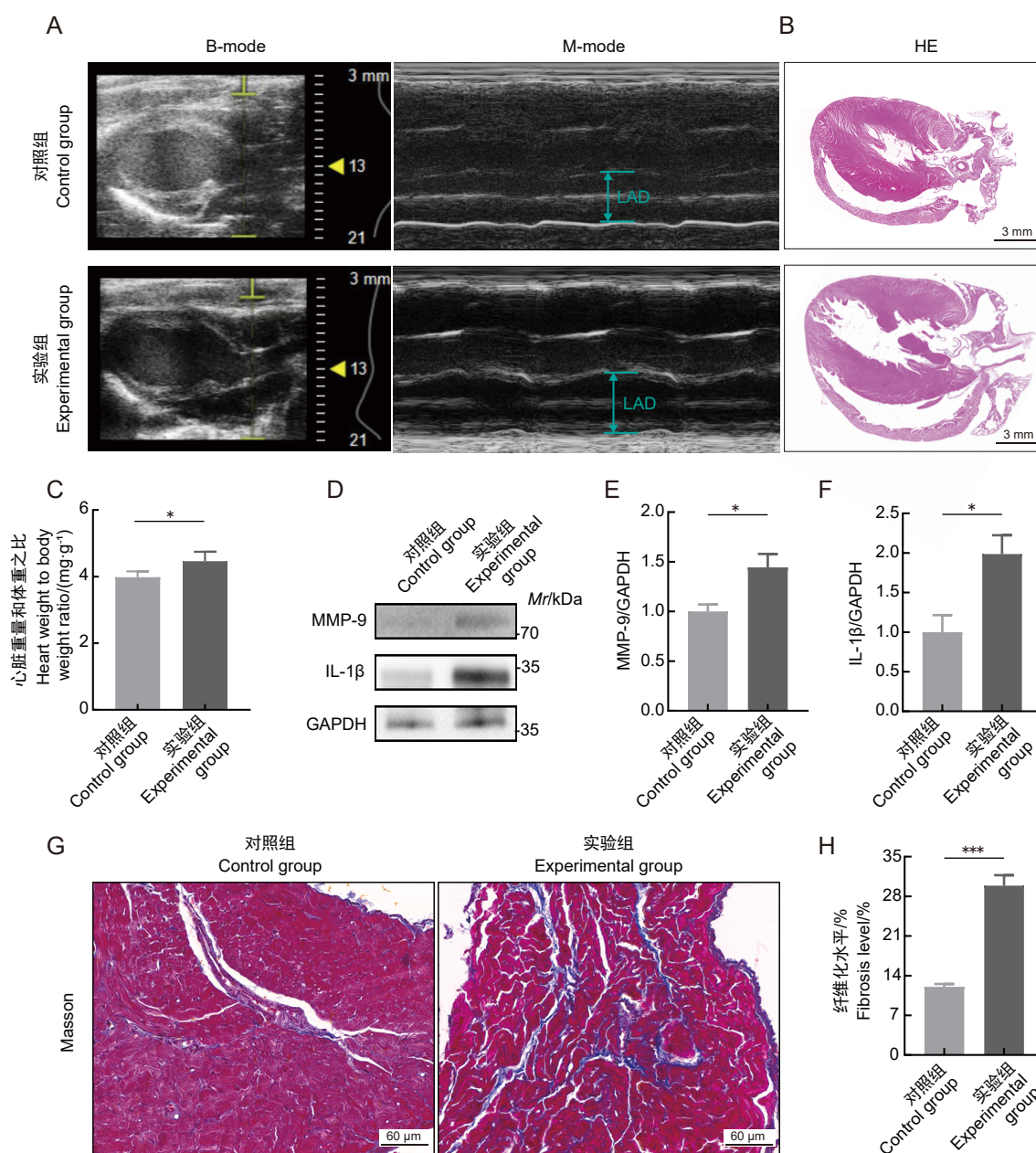
3 讨论

房颤是临床上最常见的心律失常类型之一，其患病率随着全球人口老龄化加重以及生活方式的改变逐年上升 [5-6]。目前，房颤已成为心血管领域的重大公共卫生问题，给患者带来沉重负担，也对医疗资源造成巨大消耗 [7]。房颤的发生发展机制尚未完全明确，近期有研究发现神经体液调节失衡在房颤发生发展中

发挥重要作用 [8-10]。本研究参考文献 [11]，利用尾静脉注射自主神经调节剂的方法成功建立了大鼠房颤模型，并重点分析了实验组大鼠在心房电重塑、组织、细胞方面的病理变化，这对于深入研究房颤的发生机制、探索新的治疗方法具有极为重要的意义。

本研究采用的自主神经调节剂为CaCl₂和ACh。CaCl₂作为一种常用的化学试剂，能够增加细胞外Ca²⁺浓度，进而导致心肌细胞内钙超载，触发心肌细胞的异常电活动 [12]。ACh则是一种重要的神经递质，可通过激活副交感神经通路，影响心肌细胞的动作电位时程和传导特性 [13]。与既往研究一致，本研究通过尾静脉注射CaCl₂-ACh混合溶液的方式成功建立了大鼠房颤模型；不同之处在于，本研究优化了给药剂量并将造模周期延长至28 d。相比之下，有研究虽采用相同的大鼠品系和给药剂量，且周期长达5周，但未系统分析心房电传导速度与离散度等电生理指标 [14]；另有研究使用小鼠模型，但给药剂量较低 (CaCl₂ 5 mg/mL，ACh 25 $\mu\text{g/mL}$ ，总剂量为0.1 mL/10 g)、注射时间较短，亦未评估电生理参数 [15]。针对现有模型周期偏短、电生理评估指标单一等不足 [11]，本研究在既往模型基础上优化了造模方案，并从不同层面观察了持续给药28 d后大鼠的心房电生理、心房组织结构、心肌细胞形态及氧化应激水平变化。

在电重构方面，实验组大鼠心房的电传导时间延长，传导方向不规律，传导时间离散度增加，这些电生理特性的改变表明心房电活动稳定性受损。CaCl₂-ACh联合使用引起心肌细胞损伤，导致左室射血分数和左室短轴缩短分数的改变更为显著，也进一步说明了心脏功能的下降。在心房肌组织层面，实验组大鼠的心房组织结构排列紊乱，胶原纤维沉积增多，心脏增厚，而心体比的升高更客观地反映了心脏形态改变。在心房肌细胞层面，实验组大鼠心肌细胞明显肥大，ROS生成量明显增多。心肌细胞肥大通常是心脏对各种病理刺激产生的一种代偿机制，然而，肥大过度可能引起心肌细胞功能障碍，从而对心脏的整体功能产生负面影响。过量的ROS可以通过多种机制对心肌细胞造成损伤，例如诱导脂质过氧化、蛋白质氧化和DNA损伤等 [16]。这些损伤可能导致心肌细胞膜的完整性受损、蛋白质功能丧失以及遗传物质突变，从而影响心肌细胞的正常生理功能。此外，ROS还可以激活炎症信号通路，引发炎症反应，促进心肌细胞的凋亡 [17]。在本研究中，实验组大鼠ROS水平升高，心肌组织凋亡水平增加。已有研究表明，ROS可能会直接



注：A，大鼠超声长轴切面（左图为B超图，右图为M超图）；B，HE染色（比例尺大小为3 mm）；C，大鼠心脏质量与体重的比值（ $n=5$ ）；D，心肌组织中MMP-9和IL-1 β 蛋白质印迹结果；E，心肌组织MMP-9蛋白质印迹定量分析（ $n=3$ ）；F，心肌组织IL-1 β 蛋白质印迹定量分析（ $n=3$ ）；G，Masson染色（比例尺大小为60 μ m）；H，心肌纤维化水平定量分析 [每组2只大鼠共3张切片进行统计学分析（ $n=3$ ）]。LAD，左房前后径；MMP-9，基质金属蛋白酶-9；IL-1 β ，白细胞介素-1 β ；GAPDH为内参蛋白。与对照组相比，* $P < 0.05$ ，*** $P < 0.001$ 。

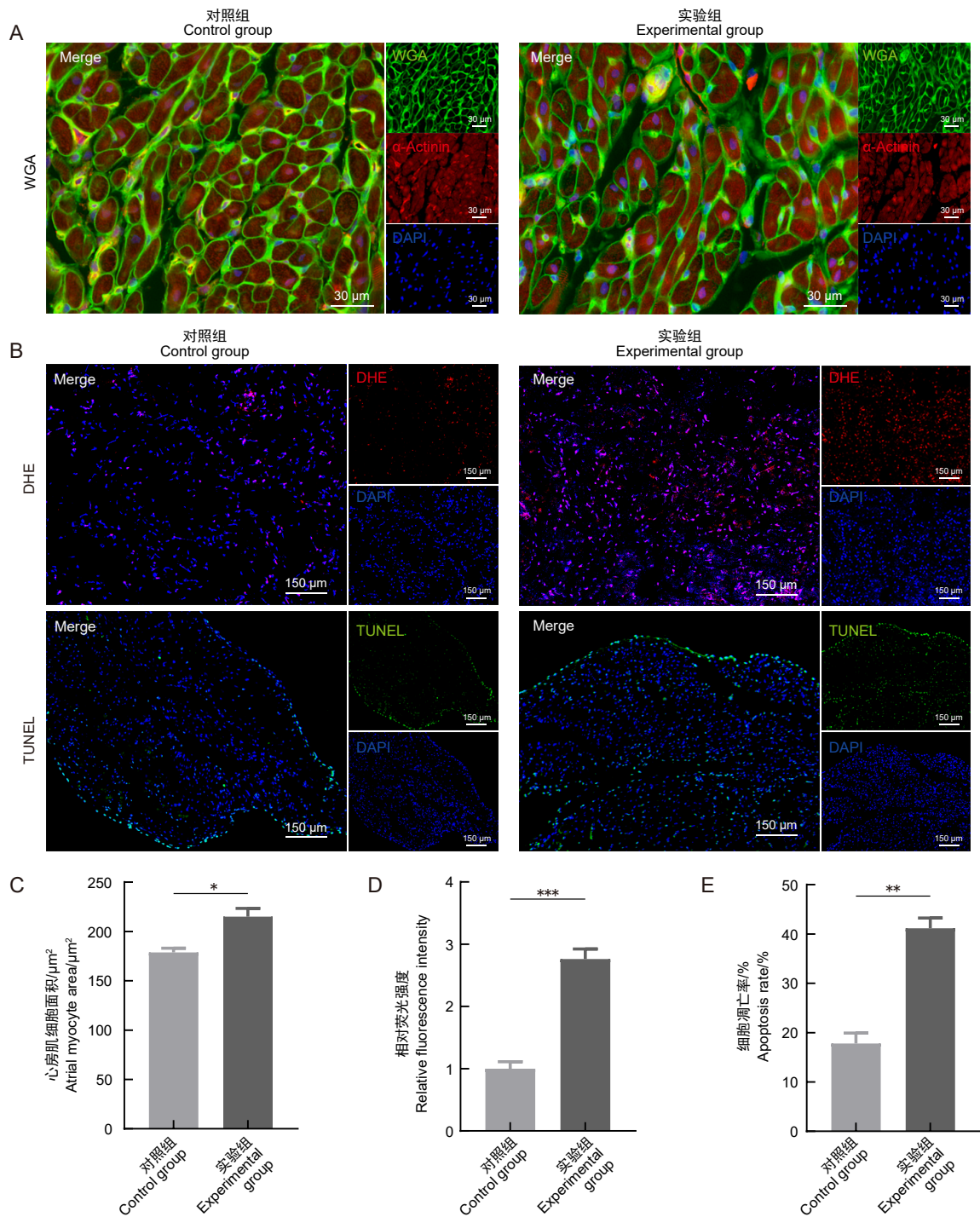
Note: A, Long-axis section of a rat echocardiography (the left image is the B-mode ultrasound chart, and the right image is the M-mode ultrasound chart); B, HE staining (scale bar: 3 mm); C, Rat heart weight to body weight ratio ($n=5$); D, Western blotting images of MMP-9 and IL-1 β proteins in myocardial tissues; E, Quantitative analysis of MMP-9 protein expression in myocardial tissues ($n=3$); F, Quantitative analysis of IL-1 β protein expression in myocardial tissues ($n=3$); G, Masson's staining (scale bar: 60 μ m); H, Quantitative analysis of myocardial fibrosis levels [three sections from two rats per group were subjected to statistical analysis ($n=3$)]. LAD, left atrial anteroposterior diameter; MMP-9, matrix metalloproteinase 9; IL-1 β , interleukin-1 beta; GAPDH is an internal control. * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, compared with the control group.

图2 自主神经调节剂诱发大鼠心房肌组织结构变化

Figure 2 Autonomic neuromodulators induce structural changes in rat atrial myocardium

攻击线粒体，导致线粒体呼吸链功能障碍，从而诱导细胞凋亡^[18]。ROS引发DNA损伤会激活p53，p53作

为转录因子可上调多种促凋亡基因的表达，进一步促进细胞凋亡^[19]。这种状态进一步加剧了心房的电重构



注：A，心房肌细胞WGA染色代表性图片；B，心房肌组织DHE染色代表性图片及TUNEL染色代表性图片；C，心肌细胞横截面积定量分析；D，心房肌组织DHE染色的荧光强度定量分析；E，细胞凋亡率对比分析。WGA，麦胚凝集素； α -Actinin， α 辅肌动蛋白；DHE，二氢乙锭；TUNEL，末端脱氧核苷酸转移酶介导的dUTP缺口末端标记；DAPI，4',6-二脒基-2-苯基吲哚。每组2只大鼠共3张切片进行统计学分析（ $n=3$ ）；与对照组相比，* P < 0.05，** P < 0.01，*** P < 0.001。

Note: A, Representative images of WGA staining of atrial cardiomyocytes; B, Representative images of DHE staining and TUNEL staining of atrial myocardial tissues; C, Quantitative analysis of cardiomyocyte cross-sectional area; D, Quantitative analysis of the fluorescence intensity of DHE staining in myocardial tissues; E, Comparative analysis of apoptosis rate. WGA, wheat-germ agglutinin; DHE, dihydroethidium; TUNEL, terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling. DAPI, 4', 6-diamidino-2-phenylindole. Three sections from two rats per group were subjected to statistical analysis ($n=3$). * P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001, vs the control group.

图3 自主神经调节剂诱发大鼠心房肌细胞形态和氧化应激水平变化

Figure 3 Autonomic neuromodulators induce morphological and oxidative stress changes in rat atrial cardiomyocytes

与结构重构, 促进房颤的发生发展, 使房颤长期持续^[20-21]。

目前, 房颤模型的制备方法多样, 包括利用乌头碱等药物诱导法, 刺激迷走神经、快速心房起搏等电刺激起搏法, 二尖瓣反流法, 急性心房缺血等创伤法, 缺氧法, 基因编辑法等, 但均存在一定的缺陷和不足^[11, 22]。其中, 药物诱导法操作便利, 模型建立相对较快, 但稳定性欠佳, 且乌头碱等药物毒性较强, 可能会对机体造成其他不良影响^[23]。电刺激起搏法具有较高的成功率, 但其操作复杂、机制不明确, 且异位起搏具有偶然性及不确定性, 对设备和技术要求较高, 较难控制^[24]。其余方法也存在模型稳定性欠佳、操作复杂、成本较高等缺点。相比而言, 尾静脉注射自主神经调节剂的方法操作简单, 对动物整体生理状态影响较小, 可通过调节细胞外 Ca^{2+} 浓度和激活副交感神经通路, 触发心肌细胞的异常电活动, 从而稳定诱导心房电重构和结构重构; 除大鼠之外, 该方法还可应用到实验兔上^[25]。

需要指出, 本研究仅在大鼠上进行评价, 未与其他已有的房颤动物模型进行对比验证。尽管该模型在一定程度上模拟了房颤的电重构和结构重构, 但动物模型与人类房颤模型在解剖结构、生理功能和疾病机制等方面仍存在差异, 还需要结合更多指标进一步评估其对人体临床房颤的模拟程度和研究价值。本研究采用心体比反映心脏肥厚程度, 但该指标易受28 d实验周期内大鼠体重波动的影响。尽管同期对照可部分抵消组间差异, 但相较于心脑比, 心体比仍存在一定局限性。此外, 本研究每组仅纳入5只大鼠, 样本量较小, 可能导致统计效能不足, 从而影响结果的稳定性, 因此本研究设计中严格把控了动物的来源、批次、饲养条件及实验操作, 以尽量减小个体差异。未来本研究组将进一步扩大样本量, 以更充分评估该模型的可靠性和可重复性。另外, 本研究主要聚焦于给药后28 d这一时间点, 旨在评估模型在该节点的有效性与稳定性。后续研究将进一步拓展至多个时间节点, 以动态追踪房颤发生发展过程, 弥补当前单时间点观察的局限。

综上所述, 连续28 d给予自主神经调节剂(CaCl_2 -ACh混合液)能够有效诱导大鼠房颤发生。本研究获取的实验大鼠心房电生理、心肌组织、细胞层面的数据将为研究房颤发生机制、筛选抗房颤药物以及探索房颤相关信号通路提供可靠的数据支持。

[医学伦理声明 Medical Ethics Statement]

本研究涉及的所有动物实验均严格遵循动物实验伦理规范和相关法律法规, 并通过中国医学科学院阜外医院实验动物管理和使用委员会批准[批号: 0108-7-110-ZX(X)-017]。

All animal experiments in this study strictly adhered to the ethical guidelines for animal research and relevant laws and regulations, and were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences [Approval No. 0108-7-110-ZX(X)-017].

[作者贡献 Author Contribution]

李嘉菲和张朕豪负责研究设计、实验操作、数据分析和撰写论文;

王硕和田歌负责数据整理和文献调研;

温爽、闫玉雪和崔然负责协助实验;

叶振和崔永春提出研究思路, 指导研究和修改论文。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] SINGH J P, KANDALA J, CAMM A J. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(2): 77-85. DOI: 10.1093/eurheartj/eh436.
- [2] HERRING N, KALLA M, PATERSON D J. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias: current concepts and emerging therapies[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(12): 707-726. DOI: 10.1038/s41569-019-0221-2.
- [3] 赵庆彦, 黄从新. 迷走神经对心房颤动影响的离子通道基础[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2005, 19(2): 147-149. DOI: 10.13333/j.cnki.cjcpe.2005.02.026.
ZHAO Q Y, HUANG C X. Ion channel basis of vagus nerve on atrial fibrillation[J]. *Chin J Card Pacing Electrophysiol*, 2005, 19(2): 147-149. DOI: 10.13333/j.cnki.cjcpe.2005.02.026.
- [4] FU Y P, JIANG T N, SUN H K, et al. Necroptosis is required for atrial fibrillation and involved in aerobic exercise-conferred cardioprotection[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(17): 8363-8375. DOI: 10.1111/jcmm.16796.
- [5] KORNEJ J, BÖRSCHER C S, BENJAMIN E J, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights[J]. *Circ Res*, 2020, 127(1): 4-20. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.
- [6] 雷力, 戴磊, 张秋霞, 等. 基于国家基本公共卫生服务项目构建与评价新发心房颤动风险列线图[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(3): 216-221. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2022.03.011.
LEI L, DAI L, ZHANG Q X, et al. Development and evaluation of a nomogram for incident atrial fibrillation based on national basic public health service project[J]. *J Clin Cardiol*, 2022, 38(3): 216-221. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2022.03.011.
- [7] TANG J, ZHANG Q W, PENG S X, et al. Differences in global, regional, and national time trends in disability-adjusted life years for atrial fibrillation and flutter, 1990-2019: an age-period-cohort analysis from the 2019 global burden of

- disease study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1401722. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1401722.
- [8] TAKAHASHI Y, YAMAGUCHI T, OTSUBO T, et al. Histological validation of atrial structural remodelling in patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(35): 3339-3353. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad396.
- [9] ZHENG D L, WU Q R, ZENG P, et al. Advanced glycation end products induce senescence of atrial myocytes and increase susceptibility of atrial fibrillation in diabetic mice[J]. *Aging Cell*, 2022, 21(12): e13734. DOI: 10.1111/ace1.13734.
- [10] REBECCHI M, DE RUVO E, SGUEGLIA M, et al. Atrial fibrillation and sympatho-vagal imbalance: from the choice of the antiarrhythmic treatment to patients with syncope and ganglionated plexi ablation[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2023, 25 (Suppl C): C1-C6. DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suad075.
- [11] GONG Q, LE X, YU P C, et al. Therapeutic advances in atrial fibrillation based on animal models[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2024, 25(2): 135-152. DOI: 10.1631/jzus.B2300285.
- [12] 黄燕, 黄从新. 钙离子通道与心房颤动关系的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(13): 2353-2356. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.13.019.
- HUANG Y, HUANG C X. Research advance of the relationship between Ca^{2+} channels and the occurrence of atrial fibrillation[J]. *Med Recap*, 2015, 21(13): 2353-2356. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.13.019.
- [13] XIE D Y, XIONG K, DONG N G, et al. An endogenous cholinergic system controls electrical conduction in the heart [J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(13): 1232-1246. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae699.
- [14] SHI S Q, MAO X X, LV J Y, et al. Qi-Po-Sheng-Mai granule ameliorates Ach- $CaCl_2$ -induced atrial fibrillation by regulating calcium homeostasis in cardiomyocytes[J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155017. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155017.
- [15] 张婷, 陈帅, 刘星, 等. 氯化钙-乙酰胆碱混合液诱导小鼠心房颤动心房纤维化模型的构建[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2023, 15 (4): 440-442. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2023.04.11.
- ZHANG T, CHEN S, LIU X, et al. Model of atrial fibrosis induced by mixed $CaCl_2$ -Ach solution in mice with atrial fibrillation[J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2023, 15(4): 440-442. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2023.04.11.
- [16] RODRIGO R. Prevention of postoperative atrial fibrillation: novel and safe strategy based on the modulation of the antioxidant system[J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 93. DOI: 10.3389/fphys.2012.00093.
- [17] QUAGLIARIELLO V, DE LAURENTIIS M, REA D, et al. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 150. DOI: 10.1186/s12933-021-01346-y.
- [18] MESUBI O O, ANDERSON M E. Atrial remodelling in atrial fibrillation: CaMK II as a nodal proarrhythmic signal[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(4): 542-557. DOI: 10.1093/cvr/cvw002.
- [19] YU L M, DONG X, HUANG T, et al. Inhibition of ferroptosis by icariin treatment attenuates excessive ethanol consumption-induced atrial remodeling and susceptibility to atrial fibrillation, role of SIRT1[J]. *Apoptosis*, 2023, 28(3-4): 607-626. DOI: 10.1007/s10495-023-01814-8.
- [20] YUAN Y, MARTSCH P, CHEN X H, et al. Atrial cardiomyocyte-restricted cleavage of gasdermin D promotes atrial arrhythmogenesis[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(13): 1250-1262. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf024.
- [21] SRIDHAR A, DESANTIAGO J, CHEN H N, et al. Modulation of NOX2 causes obesity-mediated atrial fibrillation[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(18): e175447. DOI: 10.1172/JCI175447.
- [22] SCHÜTTLER D, BAPAT A, KÄÄB S, et al. Animal models of atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 2020, 127(1): 91-110. DOI: 10.1161/circresaha.120.316366.
- [23] YANG L, XIE G H, WANG Y G, et al. Metabolic behaviors of aconitum alkaloids in different concentrations of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and effects of aconitine in healthy human and long QT syndrome cardiomyocytes[J]. *Molecules*, 2022, 27(13): 4055. DOI: 10.3390/molecules27134055.
- [24] 张冬, 张敏, 朱瑾彦, 等. 自发持续性心房颤动物实验模型的探索研究[J]. *实验动物科学*, 2023, 40(3): 61-70. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2023.03.010.
- ZHANG D, ZHANG M, ZHU J Y, et al. Experimental study on animal models of spontaneously persistent atrial fibrillation [J]. *Lab Anim Sci*, 2023, 40(3): 61-70. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2023.03.010.
- [25] 冯凯, 杨蕾熙, 成祎琳, 等. 乙酰胆碱合并氯化钙静脉注射致免和大鼠房颤模型的比较[J]. *实验动物与比较医学*, 2019, 39(5): 371-376. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5817.2019.05.006.
- FENG K, YANG L X, CHENG Y L, et al. Comparison on rabbit and rat atrial fibrillation models induced by intravenous injection of acetylcholine-calcium chloride mixed solution[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2019, 39(5): 371-376. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5817.2019.05.006.

(收稿日期: 2025-07-25 修回日期: 2025-12-05)

(本文编辑: 张俊彦, 杨雨诺)

[引用本文]

李嘉菲, 张朕豪, 王硕, 等. 自主神经调节剂对房颤模型大鼠心房电重塑及组织病理变化的影响[J]. *实验动物与比较医学*, 2026, 46(3): 321-331. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2025.125.

LI J F, ZHANG Z H, WANG S, et al. Effects of autonomic neuromodulators on atrial electrical remodeling and histopathological changes in a rat model of atrial fibrillation[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2026, 46(3): 321-331. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2025.125.