

代谢综合征动物诱发模型的研究进展

★ 何勇¹ 陈晓雯² (1. 安徽中医学院 2007 级硕士研究生 合肥 230031; 2. 安徽中医学院第一附属医院 内分泌科 合肥 230031)

摘要:按照模型的建立方法,代谢综合征动物诱发模型可分为三种:食物诱发、食物加药物诱发及药物诱发型。三种模型均具有代谢综合征特点,该类模型复制成功率高、稳定、可靠,同时复制方法简单、价格低廉、周期相对短等,在国内得到广泛应用。该模型最能模拟人类不健康的生活方式,出现人类代谢综合征的基本特征,但与人类代谢综合征的实际情况尚有一定的差距。

关键词:代谢综合征;动物诱发模型

中图分类号:R-332 **文献标识码:**

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是由于存在肥胖(尤其是腹型)、糖调节受损或2型糖尿病、高血压和血脂紊乱、胰岛素抵抗、微量白蛋白尿及高尿酸血症等,以引起多种物质(糖、脂、蛋白质)代谢异常为基础的病理生理改变,促发动脉粥样硬化等多种危险因素的聚集,最终导致各种心脑血管疾病的发生和发展的临床综合征。

目前普遍认为MS是由于先天的遗传因素与后天的环境因素共同作用的结果,究其基础在于胰岛素抵抗(insulin resistance)。MS已成为心脑血管疾病的一个主要的危险因素群。

MS相关模型的建立对于深入研究代谢综合征对心脑血管疾病的影响具有十分重要的意义,目前的代谢综合征动物模型以鼠类模型为主,按照建立的方法不同可以分为遗传性模型、诱发模型和基因改造模型。诱发模型根据诱发物质的不同又可分为食物诱发模型、喂养+药物诱发模型、药物诱发模型,本文对近年来国内外MS动物诱发模型作一综述。

1 食物诱发模型

这类模型多以正常鼠及有遗传性高血糖或高血压特征动物(KK小鼠、C57BL/6J小鼠、SHR大鼠等)为造模对象,通过喂养特殊的膳食减少其活动,使其发生肥胖、高脂血症、高血糖及高胰岛素血症,从而制作成代谢综合征动物模型。常用的膳食类型有高糖、高脂、高糖高脂、高脂高盐、高糖高脂高盐饮食等。

1.1 高糖饮食 高糖饮食一般选用果糖,动物多以雄性SD大鼠为主;高蔗糖饮食诱导Wistar大鼠制备MS模型,文献也有报道。

李氏^[1]等采用高果糖饲料喂养雄性SD大鼠造模,大鼠

分为对照组和高果糖组。对照组大鼠普通饲料(碳水化合物60%、脂肪11%、蛋白质29%)喂养;模型组大鼠以高果糖饲料(碳水化合物75%其中果糖60%、脂肪11%、蛋白质14%)喂养。4周后显示:高果糖组大鼠2周后血压升高,4周后除血压升高外血胰岛素、甘油三酯较对照组明显升高,胰岛素敏感指数降低,而体重、每天平均饲料摄入量两组间无显著差异。结论:高果糖饲料喂养的SD大鼠,具有典型的胰岛素抵抗伴高血压的特点,是研究胰岛素抵抗和高血压理想的动物模型。

汪氏等^[2]则采用正常饮食加10%果糖的饮水喂养雄性SD大鼠,两周后可诱导产生高血压模型,并出现高胰岛素血症和高甘油三酯血症,也具备MS动物模型的特点。

1.2 高脂饮食

1.2.1 Wistar大鼠 闫氏等^[3]用健康8周龄雄性Wistar大鼠高脂饮食(脂肪49%、蛋白质21%、碳水化合物30%、盐2%)。高脂饲料中脂肪主要为熟猪油)喂养24周,大鼠体重、内脏脂肪、血压、血浆甘油三酯(TG)显著增加($P < 0.05$),且存在严重的胰岛素抵抗和糖耐量减退,具有典型的MS特征。

1.2.2 SD大鼠 高脂饲料能否成功地诱发MS动物模型,与饲料的脂肪构成、饲料的加工方式、动物摄入总热量、动物模型形成时间、实验动物品系、性别差异以及有无化学物质辅助诱导等诸因素有关^[4]。

卜氏等^[5]采用脂肪含量为59%的饲料喂养SD大鼠,方法:选用8周龄雄性SD大鼠分为正常饲养组(NC)和高脂饲养组(HF),经过高脂饲料(碳水化合物20%、蛋白质21%、脂肪59%其中脂肪主要来自红花油)喂养,自24周龄

至 36 周龄时, HF 组体重大于 NC 组, 并逐渐表现出腹型肥胖的特征; HF 组空腹游离脂肪酸、空腹血糖、空腹胰岛素均明显高于 NC 组, 表现为明显的高胰岛素血症、体重增加和内脏脂肪堆积, 提示大鼠具有 MS 的表现。

而黄氏等^[6]则在基础饲料的基础上加脂肪喂养 SD 大鼠, 方法是采用清洁级雄性 6 周龄 SD 大鼠, 正常对照组大鼠以普通标准饲料(碳水化合物 60%、脂肪 11%、蛋白质 29%)喂养; 代谢综合征模型组大鼠以高脂饲料(78.8% 基础饲料、1% 胆固醇、10% 蛋黄粉、10% 猪油、0.2% 胆盐)喂养 8 周, 代谢综合征组胰岛素敏感性指数值明显降低, 血清甘油三酯水平、体质量、内脏脂肪和血清胰岛素水平明显升高。糖肾胶囊能改善代谢综合征大鼠模型的胰岛素抵抗和高胰岛素血症, 同时改善了大鼠脂质代谢。

1.3 高糖高脂饮食

1.3.1 Wistar 大鼠 文献^[7]报道以高脂肪高葡萄糖的食物喂养成年雄性 Wistar 大鼠, 16 周后, 与正常膳食组相比, 体重和内脏脂肪显著增加、血浆瘦素和脂联素水平升高、血脂尤其是甘油三酯和 NEFA(非饱和脂肪酸)明显升高; 但葡萄糖和胰岛素浓度无变化, 提示该大鼠具备了部分 MS 的特征。

苏氏等^[8]选用 Wistar 雄性大鼠, 采用高脂和蔗糖(10% 猪油, 10% 蔗糖, 5% 胆固醇, 75% 普通饲料)喂养, 同时结合应激刺激(足底电击 + 噪声刺激)建立 MS 模型。6 周后, 高脂高糖喂养 + 应激组的大鼠可引起脂质异常、高血压、轻微高血糖及明显糖耐量异常, 具备 MS 特征的动物模型。这种模型不是单因素致病模型的简单相加, 而具有多因素的协同作用特点。

1.3.2 C57BL/6J 小鼠 刘氏等^[9]在探讨代谢综合征 C57BL/6J 小鼠肝脏过氧化物增殖体受体共同作用因子 1(PGC-1)表达时采用 6~8 周龄的雌性 C57BL/6J 小鼠, 模型组喂以高脂高蔗糖饮食(每 100 g 食物中含 35.5 g 脂肪, 主要是猪油、36.6 g 碳水化合物主要是蔗糖)16 周, 结果模型组小鼠腹部脂肪量、血清甘油三酯和空腹血糖均明显高于正常组。结论: 高脂高糖食 C57BL/6J 小鼠可作为代谢综合征动物模型。其存在脂肪肝, 肝脏的 PGC-1 蛋白表达量升高, 可能其参与脂肪肝的形成。

1.3.3 贵州小香猪 席氏等^[10]用雄性贵州小香猪, 3~4 月龄, 正常对照组喂普通猪饲料; 实验组喂高脂高蔗糖饲料, 8 个月后与正常对照组比较: 实验组空腹血糖值明显升高, 血清总胆固醇、血浆游离脂肪酸、甘油三酯水平升高, 高密度脂蛋白胆固醇的浓度逐渐降低, 脂肪细胞肥大, 腹膜后、大网膜、肠系膜以及总脂肪重量有明显增加, 出现胰岛素抵抗, 并且主动脉出现脂纹, 内膜增厚, 肝脂肪样变性, 符合代谢综合征动物模型。

1.4 高脂高盐饮食 研究表明, 长期食用以脂肪为代表的高热量饮食可导致胰岛素抵抗, 而高盐饮食和高血压的发生密切相关。

沈氏等^[11]采用 8 周龄雄性 Wistar 大鼠分为对照组和模型组, 分别给予普通膳食(脂肪 10%、蛋白质 22%、碳水化合

物 68%, 同时加 0.5% 的食盐)和高脂高盐膳食(脂肪 49%、蛋白质 21%、碳水化合物 30%, 同时加食盐 4%)。24 周后模型组的体重、内脏脂肪、血压、胰岛素、甘油三酯均比对照组显著增加, 并表现出显著的胰岛素抵抗。结论: 给大鼠高脂高盐膳食可诱导出符合或接近临床的代谢综合征。

孙氏等^[12]在普通标准大鼠饲料的基础上加脂肪和盐诱导 SPF 级雄性 Wistar 大鼠建立伴高血压与胰岛素抵抗大鼠模型。用 8 周龄 Wistar 大鼠, 体质量 140 g 左右, 对照组以普通标准大鼠饲料喂养, 胰岛素抵抗组则以高脂高盐饲料(猪油 20%、氯化钠 5% 和普通饲料 75% 混合)喂养, 共 16 周。结果: 与对照组相比, 胰岛素抵抗组尾动脉血压升高($P < 0.01$); 葡萄糖输注速率降低($P < 0.05$); 空腹胰岛素浓度升高($P < 0.05$)。

1.5 高糖高脂高盐饮食

李氏等^[13]用雄性 SD 大鼠造模, 模型组用高糖高脂高盐饲料(食用化猪油 20%、白砂糖 10%、脱脂奶粉 10%、胆固醇 2%、胆盐 0.5%、食用盐 5%, 其余 53.5% 为普通饲料加工而成)喂养。研究结果表明, 模型大鼠 IR、血压增高、血脂紊乱、脂肪含量增加、内脏脂肪系数增高, 提示 MS 模型成功并接近临床实际。

2 喂养 + 药物诱发模型

2.1 高脂饲料 + 腹腔注射小剂量链脲霉素 倪氏等^[14]报道, 用腹腔注射小剂量链脲霉素(STZ 30 mg/kg)处理的新生或青春期 Wistar 雄性大鼠, 用高脂 + STZ 组饲养 6 周; 单纯高脂成年组饲养 8 周。高脂饲料(脂肪 57%、蛋白质 15%、碳水化合物 28%, 高脂饲料中脂肪主要成分为熟猪油)。结果: 高脂 + STZ 组和单纯高脂成年组: 体重、平均动脉压、空腹和餐后血糖、胰岛素均升高并出现血脂全面异常, 表明在成年后将呈现代谢综合征的表现。

2.2 高脂高蔗糖饲料 + 腹腔注射小剂量链脲霉素

田氏等^[15]用两种性别的 SD 大鼠, 模型组用高蔗糖高脂肪饲料喂养, 喂养前腹腔注射小剂量链脲霉素。结果: 给予高蔗糖高脂饲料(饲料热量为 22.1 kJ/g, 糖类热量占 25%, 脂肪热量占 60.65%)6 周, 可诱发实验动物产生以腹型肥胖、糖耐量异常、胰岛素耐量异常、糖异生能力增强、肝脏脂质沉积等为特征的 IR 动物模型。并且高热量饲料的加工方式以及实验动物的性别影响 IR 动物模型的形成, 其中雌性大鼠表现出胰岛素耐量异常。

康氏等^[16]只选用雄性 SD 大鼠用基础饲料加脂肪和蔗糖喂养, 方法: 清洁级雄性 SD 大鼠, 体重 180~210 g, 模型组采用高蔗糖高脂饲料(基础饲料加 10% 炼猪油、20% 蔗糖、3% 蛋黄、1.5% 胆固醇、0.5% 胆盐制成)喂养 6 周, 加小剂量链脲佐菌素(STZ)腹腔注射, 再喂养 4 周成模。结果显示: 全蛋粉能显著降低模型组大鼠 FPG、TC、TG、LDL-C、FFA 和 Home-IR, 升高 HDL-C($P < 0.05$), 并能有效地改善高胰岛素血症状态。说明该模型基本具有代谢综合征的特点。

2.3 高脂高蔗糖和果糖饲料 + 腹腔注射小剂量链脲霉素

陶氏等^[17]采用两种性别的 SD 大鼠腹腔注射小剂量链脲霉素 25~30 mg/kg·d, 每日 1 次, 并以高脂高热饲料(总热量

21.3 kJ/g,将61%基础饲料加4%果糖、20%炼猪油、15%蛋黄粉)和饮用10%蔗糖水42 d,造成血脂紊乱、糖耐量减退、胰岛素抵抗(IR)的MS-T2DM大鼠模型;葛根素对MS-T2DM大鼠能改善高胰岛素血症、提高胰岛素敏感性以及降糖和调节血脂等效应,并具有抗氧化活性。

3 药物诱发模型

药物诱发模型是通过注射特殊的药物制作MS动物模型。该类模型与食物诱导模型相似,同样具有复制方法简单、模型成功率高的优点,国内外广泛应用于药效学和胰岛素抵抗机制的研究中。

3.1 金硫葡萄糖 谭氏等^[18]用雄性KM小鼠,体重20~24 g,将小鼠禁食16 h后,腹腔注射8%金硫葡萄糖溶液800 mg/kg一次,以诱导产生肥胖。结果小鼠体重、Lee's指数增加,血糖、胰岛素显著升高,甘油三酯含量亦有升高的趋势。表明该模型具有MS的特点。

3.2 L-谷氨酸钠 孙氏等^[19]用新生ICR小鼠出生第二天皮下注射L-谷氨酸钠(MSG)4 g/kg,连续7 d。基础饲料喂养4月,选择雄性MSG小鼠具有明显胰岛素抵抗者检测,结果显示:MSG模型组体重、Lee's指数、腹腔脂肪重量系数、腹围、胰岛素、葡萄糖耐量均高于对照组,具有MS模型特点。

3.3 地塞米松 Korach-Andre等^[20]用地塞米松成功诱导出胰岛素抵抗模型。结果显示,大鼠血糖增加一倍,血脂中饱和脂肪酸也明显增加。研究发现,地塞米松可破坏糖代谢途径,并引起胰岛素抵抗的发生,但不引起内脏脂肪的增多,其模型已部分具备代谢综合征的特点。

4 诱发模型的总结与展望

大多数学者认为,诱发模型复制成功率高、稳定、可靠,同时复制方法简单、价格低廉、周期相对短等,较适用于胰岛素抵抗干预的研究,该模型最能模拟人类不健康的生活方式,出现人类代谢综合征的基本特征,在国内得到广泛应用。相比之下,食物诱发型存在造模时间长的缺点;药物诱发型模型因其操作方便而显示出良好的开发前景,但是由于胰腺破坏并不完全等同于2型糖尿病,这就对模型的制备提出了更高的要求;而喂养+药物诱发模型具有造模时间短、性状统一、来源方便、价格低廉、饲喂简单和便于管理的特点,已越来越广泛地被接受。而目前的动物模型与人类代谢综合征的实际情况尚有一定的差距。

MS是由多基因与多后天环境因素共同控制的结果,由于后天的环境因素导致的MS发病率明显增加,环境因素诱导使体内多个系统改变,涉及的关键基因和神经体液因素尚不明确,增加了病因学和病理生理机制分析的复杂性,因此研究还需不断深入并要结合多项分子生物学技术,为探索各种候选基因在MS中的确切意义及后天环境因素在MS的发生与发展中所起作用提供更确切的证据,从而有助于MS患者的早期发现和进行针对性的防治,这些研究都需要更多更稳定的动物模型,面对日益严峻的MS全球流行趋势,相信将有更多、实用性更好的模型制备方法出现,为阐明胰岛素抵抗发生机制以及MS相关疾病的预防和治疗作出更大的贡献。

参考文献

- [1]李洁,薛文鑫,牛龙刚,等.高果糖诱导大鼠胰岛素敏感性及血压改变[J].山西医科大学学报,2007,38(9):786-788.
- [2]汪培华,赵春霞,林立,等.内皮型一氧化氮合酶基因对果糖诱导高血压大鼠的降压效应[J].中华心血管杂志,2003,31(4):289.
- [3]闫振成,王利娟,钟健,等.过氧化物酶体增殖物激活受体在代谢综合征大鼠血管重构和功能改变中的作用[J].中华高血压杂志,2007,15(8):645-650.
- [4]田爱萍,郭赛珊,陈越腾,等.高热量饲料诱发胰岛素抵抗动物模型的实验研究[J].中国药理学杂志,2006,6:827-831.
- [5]卜石,杨文英,王昕,等.长期高脂饲养对大鼠葡萄糖刺激的胰岛素分泌的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2003,19(1):25-28.
- [6]黄飞,闫小光,王凌,等.糖肾胶囊对代谢综合征大鼠模型的影响[J].中华中医药杂志,2008,23(4):310-312.
- [7]Naderali EK,Estadella D,Rocha M,Pickavance LC,Fatani S,Denis RG,etal. A fat-enriched, glucose-enriched diet markedly attenuates adiponectin mRNA levels in rat epididymal adipose tissue [J]. Clin Sci,2003,105(4):403-408.
- [8]苏长海,傅继华,单英,等.应激加高热量膳食致代谢综合征大鼠模型的建立[J].中国药科大学学报,2006,37(1):67-71.
- [9]刘聪,吴波,李莉,等.代谢综合征小鼠肝脏过氧化物增殖体受体 α 共同作用因子-1的表达[J].世界华人消化杂志,2007,15(18):1989-1994.
- [10]席守民,廉馨,王宗保,等.高脂高蔗糖饲料诱导贵州小香猪发生糖尿病和动脉粥样硬化病变[J].中国动脉硬化杂志,2004,12(1):5-10.
- [11]沈成义,闫振成,祝之明. Wistar大鼠代谢综合征动物模型的构建及其特征分析[J].川北医学院学报,2007,22:526-529.
- [12]孙兆峰,王利,赵晓民,等.构建伴高血压与胰岛素抵抗的大鼠模型[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(15):2899-2902.
- [13]李建生,赵敏,余海滨,等.代谢综合征大鼠模型的建立与评价及增龄因素的影响[J].中国老年学杂志,2005,25:1490-1492.
- [14]倪银星,张素华,吴静,等.青春期胰岛素抵抗及青春期2型糖尿病动物模型的特点[J].重庆医科大学学报,2003,28(2):147-150.
- [15]田爱萍,郭赛珊,陈越腾,等.高热量饲料诱发胰岛素抵抗动物模型的实验研究[J].中国药理学杂志,2006,41(11):827-831.
- [16]康小红,黄亦琦,王梅兰,等.全蚕粉对2型糖尿病大鼠胰岛素敏感性的影响[J].福建中医药,2008,(39):49-50.
- [17]陶树高,潘竞锵,邝少松,等.葛根素对代谢综合征-2型糖尿病大鼠胰岛素、血糖、血脂的影响[J].药物研究,2008,17(7):10-12.
- [18]谭正怀,莫正纪,陈珉,等.西布曲明对金硫葡萄糖诱导肥胖动物模型的影响[J].中国药理学学报,2003,19(10):1152.
- [19]孙素娟,沈竹芳,陈越腾,等.结合亚油酸对胰岛素抵抗模型MSG肥胖小鼠的影响[J].药理学学报,2003,38(12):904.
- [20]Korach-Andre M,Gao J,Gounarides JS,et al. Relationship between visceral adiposity and intramyocellular lipid content in two rat models of insulin resistance. Am J Physical Endocrinol Metab,2005,288:E106-E116.

(收稿日期:2008-12-07)