



# 几类高脂血症动物模型的比较

刘雪梅, 吴符火

(福建中医学院中药药理教研室, 福建 福州 350003)

[摘要] 目的: 为高脂血症的预防和治疗选择理想的高脂血症动物模型。方法: 对近十几年国内外较常用的鼠类、鸟类、兔等高脂血症动物模型及其特点进行比较。结果: 金黄地鼠和豚鼠在脂质代谢方面与人有较多相似之处, 在实验研究中有独特优势; 而大鼠、小鼠、鸟类高脂血症模型与人类差异较大; 兔在调脂新药和动脉粥样硬化实验研究中是首选的动物模型之一。结论: 选择最符合所作实验各项要求的动物模型, 应从实验要求时间、实验指标、实验经费、模型形成时间等多因素全面考虑。

[关键词] 实验动物模型; 高脂血症; 比较

[中图分类号] R-332; R589.21 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2004)02-0132-03

## Comparison of animal models of hyperlipidemia

LIU Xue-Mei, WU Fu-Huo

(Department of Pharmacology for Chinese Materia Medica, Fujian College of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian Province 350003, China)

ABSTRACT Objective: To select the proper experimental animal model for research on prevention and treatment of hyperlipidemia. Method: Hyperlipidemia models of mouse, rat, golden hamster, guinea pig, rabbit, pigeon and quail often used in the last ten years were compared. Results: Golden hamster and guinea pig models are similar to human beings in lipid metabolism and have unique superiority in experimental study, while the models of rat, mouse, pigeon and quail have significant difference as compared with human beings. Rabbit is one of the best animal models in studying new drugs for regulating lipid and treating arteriosclerosis. Conclusion: Factors such as the required time, indexes, the duration of making models, and the cost and feeding of animals should be considered in selecting animal models according with the experimental requirements.

KEY WORDS experimental animal models; hyperlipidemia; comparative

J Chin Integr Med, 2004, 2(2): 132-134

大量的流行病学调查和研究表明, 高脂血症是动脉粥样硬化和冠心病发病的最重要的脂类危险因素。寻找高脂血症的发病原因, 探讨高脂血症的预防和治疗已成为目前国内外学者研究的热点和难点, 选择理想的高脂血症动物模型是研究脂质代谢紊乱的关键。10 余年来, 国内外的学者们应用鸟类、鼠类、兔、猪、非人灵长类动物等进行实验性高脂血症的研究取得了重大进展, 某些模型动物因与人类发病有较大差异, 已逐渐不被使用。用于建立高脂模型的动物, 在血清脂蛋白构成上以及肝脏胆固醇和脂蛋白代谢酶的调节方面, 应尽可能与人类相近。为此 Kris-Etherton 和 Dietschy 建议适宜选作高脂模型的动物有: 金黄地鼠、豚鼠、悬猴、非洲绿猴以及恒河猴等<sup>[1]</sup>。本文就几类国内外较常用的高脂血症动物模型及其特点比较如下。

### 1 大鼠

大鼠是目前国内研究人类脂质代谢使用最多的实验动物。其优点有易于饲养管理, 抵抗力较强, 采

样方便, 血量丰富, 便于一次较多指标的检测, 并且能够明显地反映出实验处理的影响, 能够通过研究不同品系的差异来探讨血胆固醇的遗传控制。但是, 在国外高血脂研究中, 大鼠的使用呈逐渐减少的趋势, 因为大鼠血清中高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 是血浆胆固醇的主要载体, 且大鼠具有对抗动脉粥样硬化形成的能力<sup>[2]</sup>。

过去的实验研究大多是用高脂饲料喂养大鼠, 但由于饲料中掺入了胆固醇、猪油等油腻的高脂物品, 使饲料性质发生改变, 有异味, 动物易出现“厌食”; 而且不易于掌握精确的饲料用量。刘明<sup>[3]</sup>等曾用自制的高脂乳剂(10% 胆固醇, 20% 猪油, 2% 胆酸钠和 1% 甲基硫氧嘧啶), 7 d 即可建立起 Wistar 大鼠高脂血症模型。用进口之胆酸钠价格昂贵, 采用蛋黄粉取代, 并稍加大猪油用量, 8 d 亦可成模型<sup>[4]</sup>。然上述造模方法效果虽令人满意, 但高脂乳剂黏稠, 不易抽取, 需花费较多的人力、物力, 用药耗资较大。

[作者简介] 刘雪梅(1979-), 女, 在读硕士研究生。

Correspondence to: Dr. LIU Xue-Mei. E-mail: meizir02@163.com

如仅作为药物初筛,可采用刘凯<sup>[5]</sup>等给雄性 SD 大鼠一次性腹腔注射 75% 蛋黄乳液的方法,次日既可复制出高胆固醇血症模型,于造模第 5 天尚未低至基础水平。这三种造模方法均是由于外源性的胆固醇迅速吸收,可能促进肝脏合成脂蛋白,从而加速外源性胆固醇的转运等因素所致。在人类高脂血症的发病中,外源性的高脂、高热量的饮食固然重要,但内源性的胆固醇代谢紊乱亦是发病的主要因素。因此王禄增等<sup>[6]</sup>使用 L-蛋氨酸给 Wistar 雄性大鼠灌胃 8 周,引起动物血脂明显改变,形成内源性高脂血症动物模型。这是因为 L-蛋氨酸属生糖氨基酸,在体内代谢过程中进一步分解合成脂类及胆固醇,造成血脂升高。

从近几年的高脂血症研究文献看,高脂乳剂的配方大体是类似的,模型的成功与否主要取决于猪油、胆固醇的含量以及给药时间的长短,配方中胆酸盐可促进机体胆固醇的吸收,有利于模型快速短时间内形成。一般认为需要加入抑制甲状腺功能的药物,如甲基硫氧嘧啶或丙基硫氧嘧啶,它能使甲状腺机能减退,减缓胆固醇的氧化和排泄过程而使血胆固醇含量升高。

## 2 小鼠

小鼠在调血脂药临床前研究中应用越来越多。其价格便宜,造模成本低,采样较方便,但是采血量少,限制了指标的检测。杨小毅等<sup>[7]</sup>给予 C57BL/6J 品系小鼠高脂饲料(玉米粉 33.5%,鱼粉 5.0%,胆固醇 2.0%,牛奶粉 4.0%,棕榈油 10.0%,黄豆 16.7% 等多种营养物质),喂养 16 周成功建立了高脂模型,此类模型不仅具有清楚的遗传背景,繁殖力强,模型稳定,而且血脂水平与人类接近,主动脉和冠状动脉均有明显的斑块形成,可用于动脉粥样硬化的实验研究。若需一种小鼠急性高脂蛋白血症的动物模型,可用一种表面活性剂(Triton WR-1339)给昆明种小鼠尾静脉注射,12~24 h 即可诱导出高脂蛋白血症模型<sup>[8]</sup>,可用作初筛新药。Shimano 等<sup>[9]</sup>采用转基因技术首次制成抗食源性高脂血症的转基因小鼠。他将大鼠载脂蛋白 E (apolipoproteins E, APO-E) 基因与小鼠金属硫蛋白启动子 (metallothionein promoter) 融合的质粒,用显微注射法注入小鼠受精卵内,建立了转基因小鼠支系。其中一个高表达力支系的小鼠肝脏中产生了大鼠 APO-E。在 Zn 诱导后,该支系纯合子小鼠的血浆中大鼠 APO-E 含量比未作诱导的对照组小鼠高得多。当喂养高胆固醇饲料时,转基因小鼠未发生高胆固醇血症。这证实了 APO-E 在血浆脂蛋白代谢中起关键性作用,能降低

血胆固醇和甘油三酯水平,阻止外源性高胆固醇血症的发生。

## 3 金黄地鼠和豚鼠

金黄地鼠和豚鼠在胆固醇合成、代谢方面,受体、非受体转运途径的比例与人类较为相近,对食物中脂质和调节血脂功效成分的反应更接近于人,又具成本较低、造模时间较短的优点,因此目前国际上在血脂代谢的研究中趋向于采用豚鼠和(或)金黄地鼠来建立高脂模型。

唐世英等<sup>[10]</sup>选 6~8 周龄的雄性金黄地鼠,喂以高脂饲料(含蛋白质 25%,脂肪 20%,胆固醇 0.2%) 后第 1 周血浆总胆固醇即开始升高,第 3、4 周指标趋于稳定,与正常组比较,高脂组动物总胆固醇升高了近 2 倍,甘油三酯升高近 1 倍。实验发现金黄地鼠的脂代谢与人更为接近,而且可用胆固醇含量较低的饲料在较短的时间内建立起稳定的高脂血症模型。用金黄地鼠高脂模型与 SD 大鼠、Wistar 大鼠相比较<sup>[11]</sup>,经过 5 周喂养后金黄地鼠的血清总胆固醇水平较其它两种大鼠高得多。在研究中金黄地鼠的高脂饲料中胆固醇含量为 0.2%,大鼠饲料中则高达 1.285%,但金黄地鼠的血清和肝脏胆固醇升高幅度均大于大鼠,这提示大鼠在高胆固醇摄入时可以通过某些机制来维持体内胆固醇平衡。此外,大鼠和小鼠血浆胆固醇转运更多地依赖于 HDL<sup>[12]</sup>,而金黄地鼠体内胆固醇代谢介于两者之间,更接近于人类。但金黄地鼠也存在一些问题,如血量少、尾部采血困难,性情不如大鼠、小鼠温顺等。

高脂血症的发病人群多为中老年人,老年人因机体各器官逐渐老化,又可能患有多种慢性疾患,因此用药应慎重。在实验研究高脂血症药时,也应选择老龄鼠以符合临床用药。李文雄等<sup>[13]</sup>给予 2~3 年龄以上健康秘鲁种豚鼠高脂饲料(6% 猪油,1% 胆固醇,5% 酪蛋白,1% 食盐和 87% 的基础饲料),喂饲 3 周即成老年豚鼠高脂模型<sup>[13]</sup>。

## 4 兔

早在 20 世纪初期,Saltykow 等<sup>[14]</sup>通过实验发现家兔是喂饲富含高胆固醇食物引起高脂血症和动脉粥样硬化病变的敏感动物。朱燕等<sup>[15]</sup>给予大耳白家兔高脂饲料(含 25% 酪蛋白,75% 基础饲料),2 个月后血胆固醇水平升高达稳定状态,这是由于酪蛋白的加入,促使肝脏加速合成胆固醇,并不受食物中高胆固醇和高脂肪的影响,故称内源性兔高脂模型;若改用含有 15% 蛋黄粉,0.5% 胆固醇,5% 猪油的高脂饲料,喂养 2 个月即成外源性高脂血症模型。

张勇等<sup>[16]</sup>用高胆固醇饲料喂养法与免疫反应损伤法结合制备兔高脂蛋白血症模型。选日本大耳白兔作一次性静脉注射牛血清白蛋白(250 mg/kg), 即日开始用高脂饲料(30% 胆固醇, 10% 猪油, 2% 脱氧胆酸钠和 2% 丙基硫氧嘧啶)灌胃, 3 周后模型处于动脉粥样硬化早期, 6 周后除血脂继续升高外, 肉眼及光镜下均见动脉壁有明显的动脉粥样硬化斑块, 但不影响兔的生长发育。由此可见, 家兔高脂模型极易形成, 动物很快发展成动脉粥样硬化; 其缺点是形成时间较长, 耗费饲料, 动物成本较高, 兔灌胃给药操作不便, 易造成死亡, 兔病变部位与人类不同, 兔血清中超低密度脂蛋白占总胆固醇的比例过高, 且兔为草食动物, 其脂代谢与人差异较大。然而, 在无理想的动物模型的情况下, 目前有关调脂新药和抗动脉粥样硬化药物的研究仍然选用兔<sup>[17]</sup>。

## 5 鸽与鹌鹑

家鸽对食源性诱发高脂血症极为敏感, 喂少量的胆固醇, 血脂有增长, 并可出现明显动脉病变。鹌鹑也是抗动脉粥样硬化新药研究中被推荐的模型之一。喂以含 1% 胆固醇和 14% 猪油的高脂饲料, 2~3 周即可形成高脂血症, 8~10 周可形成粥样硬化斑块。

## 6 讨论

选择理想的动物模型是实验研究的中心问题。用于建立高脂模型的动物, 应考虑以下几个条件: (1) 易饲养和繁殖; (2) 个体大小适于实验室要求; (3) 用药量适中, 不会过大; (4) 便于用药、取血和取材; (5) 动物在食物、生理、解剖以及病变情况方面尽可能与人体相似。关于用猪、狗、非人灵长类等动物来作为高脂血症动物模型, 由于动物价格昂贵, 难以饲养, 来源困难和濒危动物保护原则等条件限制, 并且体形较大的动物试验期要求较长, 不便于高脂血症与动脉粥样硬化的快速研究, 因此在研究中较少选用, 本文亦未作比较。目前国内实验室采用大鼠、小鼠为主, 但该两种实验动物内源性胆固醇的合成量与人类差异较大, 而且胆固醇的血浆排除率明显高于人类。豚鼠和金黄地鼠在脂代谢方面与人有许多相似之处<sup>[18]</sup>, 在以后的研究工作中应得到重视和应用。如果想进一步造成动脉粥样硬化模型, 兔、鹌鹑、家鸽都可选用, 而兔模型与家鸽、鹌鹑模型相比, 家兔成本要高很多, 但兔与人类在系统发生中亲缘较近, 应是首选动物之一。总之, 选用高脂血症动物模型, 应从模型的形成、实验指标、实验经费、动物

成本和饲养以及实验要求的时间等多方面进行综合考虑, 选择最符合所作实验各项要求的动物模型。

### [参考文献]

- 1 Kris-Etherton PM, Dietschy J. Design criteria for studies examining individual fatty acid effects on cardiovascular disease risk factors: human and animal studies [J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65(5 Suppl): 1590S-1596S.
- 2 Shefer S, Nguyen LB, Salen G, et al. Differing effects of cholesterol and taurocholate on steady state hepatic HMG-CoA reductase and cholesterol 7 alpha-hydroxylase activities and mRNA levels in the rat [J]. *J Lipid Res*, 1992, 33(8): 1193-1200.
- 3 刘明, 董超仁, 苏静怡. 一种简便实用的大鼠高脂血症模型 [J]. *中国药理学通报*, 1989, 5(2): 119-120.
- 4 杨万章, 万中民, 权志博. 一种简易大鼠高脂血症模型 [J]. *甘肃中医学院学报*, 1996, 13(2): 52-53.
- 5 刘凯, 李传富, 申冬珠. 大鼠高胆固醇血症快速造型法初筛降脂中草药 [J]. *徐州医学院学报*, 1990, 10(4): 260-262.
- 6 王禄增, 张梅英, 季勇, 等. Wistar 大鼠实验性动脉粥样硬化的研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2002, 10(2): 113-115.
- 7 杨小毅, 杨永宗, 谭健苗, 等. 一种纯系小鼠动脉粥样硬化病理模型的建立 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 1996, 4(1): 54-57.
- 8 余艳辉, 文军, 郭兆贵. Triton WR-1339 对小鼠血脂水平的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2002, 18(5): 599-600.
- 9 Shimano H, Yamada N, Katsuki M, et al. Overexpression of apolipoprotein E in transgenic mice: marked reduction in plasma lipoproteins except high density lipoprotein and resistance against diet-induced hypercholesterolemia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(5): 1750-1754.
- 10 唐世英, 胡桂才, 李可基, 等. 金黄地鼠高脂血症动物模型的应用研究 [J]. *承德医学院学报*, 2002, 19(3): 173-175.
- 11 高莹, 李可基, 唐世英, 等. 几种高脂血症动物模型比较 [J]. *卫生研究*, 2002, 31(2): 97-99.
- 12 Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: animal studies [J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65(5 Suppl): 1611S-1616S.
- 13 李文雄, 曲丽芳, 冯雪梅, 等. 中药复方对实验性老年高脂血症 LPO、SOD 和红细胞免疫功能的影响 [J]. *成都中医药大学学报*, 1997, 20(3): 48-50.
- 14 H. G. 沃格尔主编; 杜冠华, 李学军, 张永祥, 等译. *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. 777.
- 15 朱燕, 李长龄, 王银叶. 血脂康对高脂家兔、鹌鹑模型的降脂作用 [J]. *中国药理学杂志*, 1995, 30(11): 656-658.
- 16 张勇, 姜桂予, 钱民章. 建立兔高脂血症模型及动脉粥样硬化斑块的方法 [J]. *遵义医学院学报*, 2001, 24(4): 304-306.
- 17 王文健, 费震宇, 傅晓东, 等. 家兔绝经后动脉粥样硬化模型的建立及补肾治疗对其的影响 [J]. *中西医结合学报*, 2003, 1(2): 113-115.
- 18 Fernandez ML, Vergara-Jimenez M, Conde K, et al. Regulation of apolipoprotein B-containing lipoproteins by dietary soluble fiber in guinea pigs [J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65(3): 814-822.

[收稿日期] 2003-03-13 [本文编辑] 白玉金