

胰岛素抵抗动脉粥样硬化小型猪模型的研究

马毅超, 潘永明, 陈亮, 陈方明, 杨涛涛, 陈民利

(浙江中医药大学动物实验研究中心/比较医学研究中心, 杭州 310053)

【摘要】 **目的** 观察高脂诱导对藏猪糖脂代谢和粥样斑块形成的影响, 探讨藏猪胰岛素抵抗动脉粥样硬化模型的病症特点。**方法** 取4~5月龄藏猪随机分为正常对照组4只饲喂普通饲料、AS模型组共8只饲喂高脂饲料, 连续造模24周。检测造模前、造模后4、8、12、16、20、24周的空腹血糖、果糖胺、血脂、血清胰岛素含量测定和糖耐量试验, 并计算动脉硬化指数(AI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素敏感指数(HOMA-IS)。造模后24周, 测定麻醉状态下动脉血压和左心室功能指标, 并取主动脉进行大体观察和HE染色及油红“O”染色。**结果** 与正常对照组比, AS模型组从第16周开始空腹血糖显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$), 果糖胺从第4周起即发生显著升高($P < 0.01$)血脂水平亦在造模第4~24周时升高显著($P < 0.01$), AS模型组藏猪在第4~24周期间AI显著上升($P < 0.05$, $P < 0.01$), 造模第16~24周HOMA-IR亦显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$), HOMA-IS则显著降低($P < 0.05$)。第24周时, AS模型组MBP和SBP显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$), LVEDP、 $+dp/dt_{max}$ 、 $-dp/dt_{max}$ 较正常组均发生显著性改变($P < 0.05$, $P < 0.01$), 病理学观察显示模型组出现明显的脂质沉积和粥样硬化形成。**结论** 藏猪高脂饲料诱导后能形成明显的动脉粥样硬化, 并伴有高血压、高血脂、糖耐量异常等胰岛素抵抗症状, 是研究的胰岛素抵抗动脉粥样硬化的理想的实验动物。

【关键词】 藏猪; 胰岛素抵抗; 动脉粥样硬化; 高血压; 高脂诱导

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 01-0012-06

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2014.001.004

The research of the insulin resistance atherosclerosis model of mini-swine

MA Yi-chao, PAN Yong-ming, CHEN Liang, CHEN Fang-ming, YANG Tao-tao, CHEN Min-li

(Laboratory Animal Research Center, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

【Abstract】 **Objective** To observe the effect of high fat diet on the lipid metabolism and the formation of atherosclerosis in Tibetan Pig in order to discuss the characteristics of the insulin resistance atherosclerosis model of Tibetan Pig. **Method** Several 4-5 months age Tibetan Pigs were randomly divided into normal group 4 ones which were fed with common diet and AS model group 8 ones which were fed with high fat diet for 24 weeks. At the time of before the modeling and the 4th, 8th, 12th, 16th, 20th, 24th week blood was regularly taken from precaval vein, then measured fasting plasma glucose, fructosamine, blood lipid and serum insulin level and conduct glucose tolerance test, calculated the atherogenic index(AI), insulin resistance index(HOMA-IR), insulin sensitivity index(HOMA-IS). Animals were anesthetized to measure arterial blood pressure and indices of left ventricular function. Abdominal aortic was taken to observe the plaque, HE staining and oil red “O” staining was conducted to observe the pathological changes. **Result** Controlled with normal group, the fasting plasma glucose of AS model group increased significantly since 16th week ($P < 0.05$, $P < 0.01$), the fructosamine increased significantly since 4th week ($P < 0.01$), the lipid level also increased significantly from 4-24th

【基金项目】 浙江省自然科学基金(LY12C04002); 浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目。

【作者简介】 马毅超(1989-), 男, 硕士生, 研究方向: 中药药理与比较医学。E-mail: OvOsp1@163.com。

【通讯作者】 陈民利(1963-), 女, 教授、硕士, 研究方向: 实验动物与比较医学, E-mail: cmli991@aliyun.com。

week, atherogenic index (AI) increased significantly from 4 – 24th week. During the 16 – 24th week the HOMA-IR of the model group was significantly high and the HOMA-IS was significantly low ($P < 0.05, P < 0.01$). At the 24th week, controlled with the normal group, the MBP and SBP of the model group was significantly high ($P < 0.05, P < 0.01$) while the LVEDP, + dp/dtmax, - dp/dtmax was significantly changed ($P < 0.05, P < 0.01$). Pathological observation showed that in the AS model group there is lipid deposition and atherosclerosis appeared. **Conclusion** Tibetan Pig induced by high fat diet can appear obvious atherosclerosis and insulin resistance, hypertension, hyperlipidemia, impaired glucose tolerance, which is an ideal experimental animal of the study of insulin resistance atherosclerosis.

【Key words】 Tibetan pig; Insulin resistance; Atherosclerosis; Hypertension; High fat induced

随着社会经济的高速发展,近年来我国糖尿病的发病率呈流行、上升趋势;据报道,我国成年人糖尿病的患病率高达 11.6%,约 1.14 亿人,几乎占据了全世界总患病人数的一半,糖尿病的治疗与防治已成为我国的重大公共卫生问题之一,研究还表明,我国每年以胰岛素抵抗为发病基础的 2 型糖尿病的发病率以 12% 的增长率显著上升,且是患者致残致死的重要因素^[1]。同时,已有研究证实,2 型糖尿病致死的主要原因可能与其伴随发生严重的动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)有关^[2]。因此,建立理想的胰岛素抵抗动脉粥样硬化疾病动物模型对于促进 2 型糖尿病病因或疾病机制的研究具有重要意义。

目前,糖尿病动脉粥样硬化模型的建立大多采用转基因小鼠或大鼠进行,但单基因敲除的动物和鼠类对高脂具有抗性,很难形成 AS 等特点,使其不能完全模拟人类疾病多基因作用的发病特点和动脉粥样硬化的程度不高等缺点^[3]。因此,寻找和筛选理想的实验动物并建立相应的动物模型,对于发病机制和临床前药物的评价研究具有重要的支撑作用。已有研究发现,小型猪的心脏大小和冠脉循环与人类相似,特别适合运用于心血管疾病方面的研究^[4]。中国小型猪资源丰富,包括有藏猪、五指山小型猪、巴马小型猪、贵州香猪等;本研究团队前期研究发现,藏猪[*Sus scrofa*]高脂诱导后发生血管脂质沉积同时出现高血压和糖耐量异常现象,是一种建立胰岛素抵抗 AS 模型的理想实验动物。为此,本研究通过观察高脂诱导后藏猪的糖脂代谢和胰岛素敏感性的变化,探讨藏猪胰岛素抵抗 AS 模型的病症特点。

1 材料和方法

1.1 实验动物

普通级 4 ~ 5 月龄雄性藏猪,体重为 12 ~ 16 kg,12 只,由南方医科大学实验动物中心提供

【SCXK(粤)2011 - 0015】;饲养于浙江中医药大学动物实验研究中心普通级小型猪实验室[SYXK(浙)2008-0116],环境温度:22 ± 1℃,相对湿度:40% ~ 65%,自由饮水,12 h/12 h 明暗交替。

1.2 仪器与试剂

日立 7020 型全自动生化仪(日本日立公司)、Nikon 生物倒置显微镜(日本 Nikon 公司)、冰冻切片机(德国 Leica 公司)、自动染色机(德国 Leica 公司)、大动物无创生物信号遥测系统(法国 EMKA 公司)、50% 葡萄糖注射液,购自上海信宜金朱药业有限公司,高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、总胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、血糖(Glu)果糖胺(FMN)试剂盒购自购自上海申能德赛诊断技术有限公司,猪胰岛素 ELISA 试剂盒、血清胰岛素试剂盒购自上海信然有限公司。

1.3 动物分组及 AS 模型的建立

藏猪适应性饲养观察后,行前腔静脉穿刺取血,测定血液生化和血常规等各项指标无异常者后,开始正式实验。将藏猪按其体重和糖脂代谢水平分成正常对照组和 AS 模型组,正常对照组 4 只,AS 模型组 8 只,正常对照组饲喂基础饲料,AS 模型组饲喂高脂饲料(高脂饲料配方:1.5% 胆固醇、15% 油脂、10% 蛋黄粉、0.5% 食盐、73% 基础饲料),各组均按体重 2.5% 饲喂饲料,每 2 周称重调整饲喂量,连续造模 24 周后处死,行组织形态学观察。

1.4 指标观察

1.4.1 血液生化指标检测 分别在造模前(0 周)、造模后 2、4、8、12、16、20、24 周时,禁食 12 h 后,取前腔静脉血 2 mL,3000 r/min 离心 10 min,分离血清,测定 TG、CHOL、HDL-C、LDL-C、并计算动脉粥样硬化指数 AI, $AI = (\text{总胆固醇} - \text{高密度脂蛋白}) / \text{高密度脂蛋白}$ 。同样方法测定第 4、8、12、16、20、24 周时 FMN、Glu 含量和血清胰岛素(Ins)含量。

1.4.2 糖耐量试验 分别在造模后 8 周、16 周、20

周、24 周时进行糖耐量试验。各组藏猪禁食 16 h 后,取耳缘静脉血 1 mL,随后从耳缘静脉注射 50% 葡萄糖注射液,注射量为 1 mL/kg,2 min 内注射完毕,检测给糖前(0 min)、给糖后 15、30、60、90 和 120 min 时的血糖变化,并计算血糖曲线下面积(AUC), $AUC = 1/8 \times BG(0 \text{ min}) + 1/4 \times BG(15 \text{ min}) + 3/8 \times BG(30 \text{ min}) + 1/2 \times BG(60 \text{ min}) + 1/2 \times BG(90 \text{ min}) + 1/4 \times BG(120 \text{ min})$ 。

1.4.3 胰岛素抵抗特性评价 利用稳态模型评价(HOMA)指数中的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-IS),评价动物胰岛素抵抗情况。计算公式为 $HOMA-IR = FPG(\text{空腹血糖}) \times FINS(\text{空腹胰岛素})/22.5$, $HOMA-IS = 1/FPG \times FINS$ 。

1.4.4 动脉血压及左心室功能的测定 造模 24 周后,耳缘静脉注射 1 mL/kg 3% 戊巴比妥钠溶液麻醉动物,行股动脉分离术,分离股动脉并导管插管,连接血压换能器,在 EMKA 大动物无创生理信号遥测系统监测藏猪血压的变化,并记录舒张压(DBP)、收缩压(SBP)和平均动脉压(MBP)以及心率(HR)、左心室压(LVSP)、左室最大变化速率($\pm dp/dt_{max}$)、左室舒张期末压(LVEDP)。

1.4.5 腹主动脉大体观察和病理组织学观察

造模结束后,处死藏猪,取腹主动脉、冠状动脉、颈动脉,观察动脉脂质沉积和斑块形成情况,并行油红“O”染色,观察动脉病变程度。腹主动脉血管进行冰冻切片成 4 mm 的薄片,HE 染色,显微镜下观察病理变化并拍照。

1.5 统计学处理

所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并采用 SPSS 17.0 软件统计包处理,两两比较采用 t 检验比较, $P < 0.05$

表示统计学有意义。

2 结果

2.1 高脂诱导后藏猪空腹血糖和果糖胺的变化

高脂诱导后,AS 模型组藏猪的空腹血糖从第 8 周开始高于正常对照组,并在造模后第 16~24 周时显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。另外,AS 模型组藏猪空腹果糖胺含量从第 4 周开始就发生显著性升高,并在整个造模期间内均显著高于正常组($P < 0.01$)。(图 1)。

2.2 高脂诱导后藏猪模型糖耐量试验结果

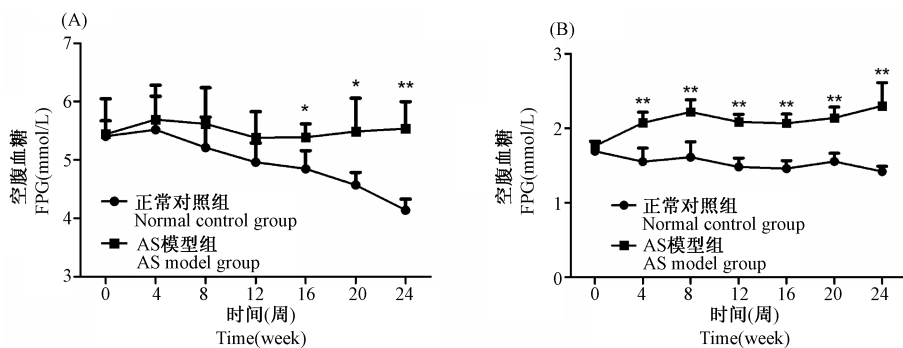
高脂诱导后进行葡萄糖耐量试验发现,造模 8 周后 AS 型组藏猪耳缘静脉注射葡萄糖 2 h 后血糖仍显著高于正常对照组($P < 0.05$),并且糖耐量曲线面积略高于正常对照组($P > 0.05$)。同时,AS 模型组藏猪造模 16~24 周时糖耐量曲线下面积逐渐增高并显著高于正常对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);且在造模第 24 周时 AS 模型组藏猪在 15~90 min 时血糖均显著高于正常对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)(表 1)。

2.3 高脂诱导后藏猪 HOMA-IR 和 HOMA-IS 指数的变化

高脂诱导后,AS 模型组藏猪 HOMA-IR 指数在造模 4 周开始出现升高,并在造模第 16~24 周时升高显著($P < 0.05$, $P < 0.01$),而 HOMA-IS 指数则在造模 4 周后开始降低,并在造模后第 20~24 周时显著低于正常组($P < 0.05$)(图 2)。

2.4 高脂诱导后藏猪血脂水平和 AI 指数的变化

高脂诱导后,藏猪 AS 模型组血清 CHOL、HDL-C 和 LDL-C 水平均从造模第 2~24 周时均显著高于正常对照组($P < 0.01$)并在第 4 周达到峰值,而



注:与正常对照组比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

图 1 造模期间藏猪空腹血糖(FPG)及果糖胺(FMN)检测结果

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. vs. control values.

Fig. 1 Results of fasting plasma glucose and fructosamine in Tibet pigs during modeling

TG 水平在造模过程中与正常对照组无明显差异 ($P > 0.05$) (图 3)。另外, 高脂诱导后 AS 模型组在造

模期间 AI 指数均显著高于正常对照组, 其中造模第 4 ~ 24 周时差异显著 ($P < 0.05, P < 0.01$) (表 2)。

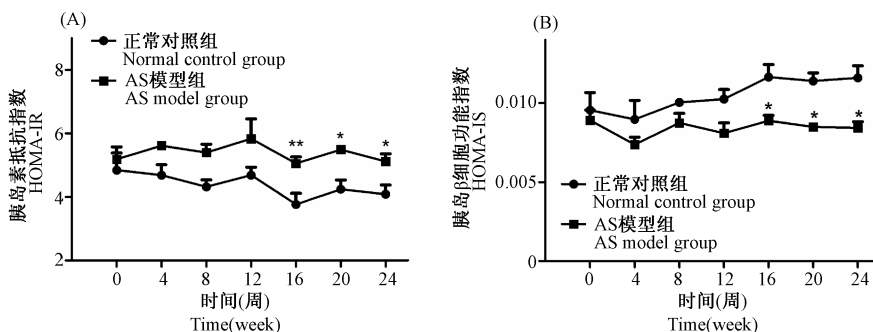
表 1 造模期间藏猪糖耐量试验结果 (mmol/L)

Tab. 1 The result of Tibetan pig glucose tolerance test during the modeling (mmol/L)

造模时间 (周) Modeling time(weeks)	组别 (Group)	给糖前 (0min) Before giving glucose	给糖后 (min) After giving glucose					曲线下面积 (mmol/L·h) AUC
			15	30	60	90	120	
8	正常对照组 Control	4.23 ± 0.63	9.04 ± 0.70	4.92 ± 2.58	4.24 ± 0.82	4.06 ± 0.35	4.63 ± 0.40	9.57 ± 1.63
	AS 模型组 Model	5.25 ± 0.90	11.84 ± 2.17	7.88 ± 2.92	4.65 ± 1.75	4.69 ± 0.79	5.38 ± 0.56 *	12.59 ± 2.37
16	正常对照组 Control	2.87 ± 0.68	9.67 ± 1.86	4.48 ± 0.64	3.52 ± 0.40	4.50 ± 1.29	4.64 ± 0.67	9.62 ± 1.47
	AS 模型组 Model	3.91 ± 1.03	14.63 ± 1.37	7.07 ± 2.68	4.73 ± 1.28	4.61 ± 0.77	4.58 ± 0.85	12.61 ± 2.94 *
20	正常对照组 Control	3.36 ± 0.88	9.64 ± 3.02	5.59 ± 1.03	3.82 ± 1.36	4.05 ± 0.53	4.07 ± 0.55	9.88 ± 1.16
	AS 模型组 Model	4.00 ± 0.81	19.48 ± 6.43 *	8.63 ± 2.10	4.84 ± 2.08	4.56 ± 1.18	5.56 ± 2.02	14.21 ± 3.06 *
24	正常对照组 Control	3.20 ± 0.70	9.35 ± 3.07	3.32 ± 1.74	3.53 ± 1.74	3.57 ± 0.25	4.09 ± 0.61	8.55 ± 1.58
	AS 模型组 Model	3.91 ± 0.91	15.21 ± 3.76 *	7.79 ± 2.15 **	4.86 ± 1.31 *	4.19 ± 0.34 *	4.25 ± 0.41	12.74 ± 2.14 **

注: 与正常对照组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. vs. control values.

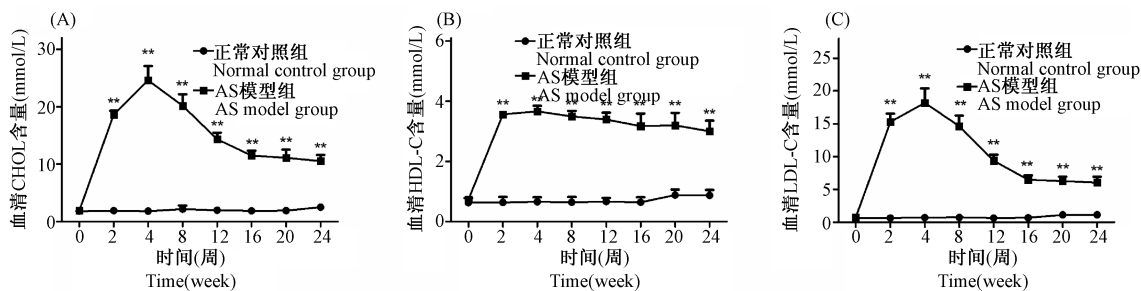


注: 与正常对照组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 2 造模期间藏猪 HOMA 指数检测结果

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. vs. control values.

Fig. 2 The results of Tibetan pig HOMA index during modeling



注: 与正常对照组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 3 造模期间藏猪血脂含量测定结果

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. vs. control values.

Fig. 3 The results of the levels of serum lipids in Tibetan pig

表 2 造模期间藏猪 AI 指数检测结果

Tab. 2 The results of Tibetan pig AI index during modeling

组别 (Group)	造模时间(周) Modeling time(weeks)							
	0	2	4	8	12	16	20	24
正常对照组 Control	1.82 ± 0.35	1.54 ± 0.33	1.76 ± 0.34	1.28 ± 0.98	2.01 ± 0.81	1.92 ± 0.45	1.76 ± 0.08	1.74 ± 0.14
AS 模型组 Model	1.59 ± 0.28	4.65 ± 1.10**	5.76 ± 2.07**	4.74 ± 1.53**	3.20 ± 0.86*	3.30 ± 0.94*	2.37 ± 0.96*	2.13 ± 0.64

注:与正常对照组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. vs. control values.

表 3 藏猪血压测定值(mmHg)

Tab. 3 The result of Tibetan pig blood pressure(mmHg)

组别 Group	SBP	DBP	MBP
正常对照组 Control	158.23 ± 3.34	115.37 ± 7.69	135.11 ± 9.58
AS 模型组 Model	185.94 ± 20.13*	129.84 ± 13.94	157.00 ± 15.85**

注:与正常对照组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. vs. control values.

表 4 藏猪左心室功能指标的测定结果

Tab. 4 The result of the indices of left ventricular function in Tibetan pig

组别 Group	HR(beats/min)	LVEDP(mmHg)	LVESP(mmHg)	+ dp/dt _{max} (mmHg/s)	- dp/dt _{max} (mmHg/s)
正常对照组 Control	110.35 ± 4.19	6.14 ± 1.46	119.56 ± 12.87	1837.41 ± 217.67	-1744.78 ± 322.38
AS 模型组 Model	125.57 ± 7.44	19.61 ± 4.8**	115.44 ± 3.08	2707.93 ± 407.45*	-2801.72 ± 433.17**

注:与正常对照组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. vs. control values.

2.5 高脂诱导 24 周后藏猪的血压和左心室功能指标

造模 24 周后, AS 模型组的藏猪 MBP 和 SBP 均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$), DBP 有升高趋势, 但无显著性差异($P > 0.05$) (表 3)。AS 模型组左心室功能指标发生显著性变化, LVEDP、dPdt +、dPdt - 与正常组相比均有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$), AS 模型组的 HR 也有上升趋势, 但无显著性差异($P > 0.05$)。

2.6 藏猪动脉血管大体观察和病理组织学观察结果

造模 24 周后处死动物, 观察腹主动脉、冠状动脉及颈动脉脂质沉积和粥样硬化情况。结果显示藏猪 AS 模型组除颈动脉外, 冠脉和腹主动脉均发生较明显的脂质沉积和粥样硬化, 其中腹主动脉粥样硬化程度更为严重。大体观察和油红“O”染色显示, 正常对照组腹主动脉内皮光滑, 无红色脂质条纹沉积; AS 模型组腹主动脉出现黄白色脂类物质的沉积, 并出现明显的红色脂质条纹染色, 沉积严重者厚度达 1 cm。HE 染色结果显示, 正常对照组腹主动脉内膜光滑, 无明显增厚和炎性细胞浸润, 平滑肌排列整齐; AS 模型组腹主动脉内膜增厚, 有皱褶, 出现大量的炎性细胞浸润和聚集, 平滑肌排列紊乱(彩插 7 图 4)。

3 讨论

临床上, 胰岛素抵抗主要表现为以肥胖、血糖升高、血脂紊乱、糖耐量异常、高血压为特点的代谢综合征^[5]。本实验中, 我们观察了高脂诱导下藏猪在造模 24 周中不同时间点空腹血糖、果糖胺、血脂和糖耐量的变化。图 1 的结果显示, 正常对照组和 AS 模型组在造模初期空腹血糖值较高, 这可能与造模初期藏猪年龄较小在抓取过程中易产生应激有关。在造模中后期, 藏猪年龄增大, 适应了取血环境, 应激变小, 正常对照组血糖降至正常水平, 反观 AS 模型组藏猪血糖仍处于较高水平并显著高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 说明高脂诱导后, 藏猪出现了血糖升高的现象。为进一步确定藏猪血糖的控制状况, 本实验还测定了 24 周中藏猪的 FMN 的变化情况, FMN 的测定被认为是一项简便、快速并能准确反映糖尿病血糖控制的指标。实验发现 AS 模型组的 FMN 从第 4 周开始就发生显著升高($P < 0.01$), 此外 AS 模型组藏猪的糖耐量亦发生明显的异常糖耐量曲线下面积显著升高, 呈现出胰岛素抵抗的特征。

为进一步评价模型胰岛素抵抗的程度, 我们采用了 Matthews 等^[6]提出的稳态模型(HOMA)来测定动物的胰岛素 β 细胞分泌指数, 其中胰岛 β 细胞

分泌指数还可以反应动物对胰岛素的敏感性,此法简单实用,是评价胰岛素抵抗的金标准方法。结果显示,高脂诱导后藏猪的 HOMA-IR 指数的水平上升并在造模后期明显高于正常对照组,同时模型组 HOMA-IS 指数并不增高,后期显著低于正常对照组。综合糖耐量、血脂和 HOMA 指数的结果,高脂诱导藏猪可能发生明显的胰岛素抵抗并伴有胰岛 β 细胞的功能障碍。另外,AS 模型组藏猪血压发生了显著性升高,这可能也与其血清胰岛素水平较高并发生了胰岛素抵抗有关。研究表明,胰岛素抵抗后血清胰岛素升高,易发生高胰岛素血症,高胰岛素会通过不同的方式促进血压的上升,如促进交感神经活动增强,促进血管紧张素 II 的分泌,引起血管平滑肌增生、迁移等^[7-8]。

本实验还发现,高脂诱导后,血脂发生了明显异常。AS 模型组的藏猪血清 CHOL、HDL-C、LDL-C 的含量从造模第 2 周后已显著高于正常对照组并在第 4 周达到高峰值,说明藏猪对高脂饲料十分敏感。研究发现,血液中的 CHOL 升高后易造成血管壁增厚使白细胞不易通过,无法去杀细菌,同时大量 CHOL 还会沉积在血管壁造成血液循环不良,严重时还会发生血管破裂,形成动脉硬化^[9]。高脂模型组的动脉硬化指数上升符合这一说法,但高脂组模型 AI 在最后一周较正常对照组并没有显著升高,但从解剖结果来看,藏猪动脉已发生了较严重的粥样硬化,这可能与饲养时间长使动物适应了高脂饲料以及动物自身生长需要对脂质的吸收转化为能量供应需求,从而导致血清 CHOL 有所下降有关。值得一提的是,AS 模型组的血清 HDL/C 和 LDL/C 的在第 4 周达到高峰值后便呈现先下降趋势,其中 LDL/C 下降较为明显,其原因可能有两个方面:一是,在第 4 周后,藏猪逐步从高脂血症像动脉粥样硬化炎症发展,藏猪食欲下降,高脂饲料摄入量逐月递减,导致血清 CHOL 相应下降,而 LDL/C 在脂蛋白中所占比例较大,HDL/C 则较小,由于造模时间短,AS 的形成较临床上更快,故 CHOL 的下降首先直接导致了 LDL/C 的下降。二是,有研究表明,动脉粥样硬化斑块中的脂质沉积主要为 LDL/C^[10],同样因为造模时间短的原因,在造模中后期,血管壁上 LDL/C 积极沉积,导致了血清 LDL/C 的下降。心脏血流动力学的指标中,AS 模型组藏猪的 LVEDP 发生了极显著的升高,LVEDP 的上升说明了藏猪的左心室前负荷增加; $\pm dp/dt_{max}$ 的增高也说

明了心脏收缩性能的增强^[11],心脏泵血增强,也从侧面反映了血管可能出现硬化,导致血流不畅。

高脂诱导藏猪发生胰岛素抵抗的同时出现了较为明显的动脉粥样硬化的病变,这与临床上报道的 2 型糖尿病患者有很强的致动脉粥样硬化趋势相符^[12]。徐雷等^[13]研究发现,使用高脂饲料喂糖尿病模型 GK 大鼠后,并未出现明显的动脉粥样硬化;其他一些学者使用小鼠进行造模时,虽然能够出现胰岛素抵抗的症状但都不易发生动脉粥样硬化,HDL-C 也偏高。另外使用小鼠模型时还存在难以反复采血和动脉血管的切开的问题^[14-15]。而本试验使用高脂诱导藏猪模型很好的解决了这些问题,AS 模型组的藏猪动脉粥样硬化斑块明显,HE 染色出现平滑肌增生,排列不规则,出现典型粥样硬化的病理变化。

综上所述,本研究采用高脂诱导建立的藏猪胰岛素抵抗动脉粥样硬化模型,主动脉脂质沉积和粥样硬化程度明显,并伴有明显的高血压、高血脂、糖耐量异常等胰岛素抵抗的代谢综合征,各项指标较其它模型更符合临床表现,是一种研究胰岛素抵抗动脉粥样硬化的理想的模型。

参考文献:

- [1] Yang, Wenying. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *New England Journal of Medicine*, 2010, 262 (12): 1090 - 1101.
- [2] 高玲,陈琴,康丽娜,等. 糖尿病和非糖尿病动脉粥样硬化兔模型的建立[J]. *中国实验动物学报*, 2007, 15(3): 179 - 182.
- [3] Vikramadithyan RK, Hu Y, Noh H, et al. Human aldose reductase expression accelerates diabetic atherosclerosis in transgenic mice[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(9): 2434 - 2443
- [4] 袁进,顾为望. 小型猪作为人类疾病动物模型在生物医学研究中的应用[J]. *动物医学进展*, 2011, 32(2): 108 - 111.
- [5] Vasudevan A. Insulin resistance and atherosclerosis [J]. *Heart Failure Clinics*, 2012, 8(4): 575 - 587.
- [6] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function glucose and insulin concentration in man [J]. *Diabetologia* 1985, 28(7): 412 - 419.
- [7] Takagi M, Tanaka Y, Yamasaki Y, et al. Responsiveness of insulin-induced cardiac sympathetic nerve activation associates with blood pressure regulation in diabetics [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284: 1022 - 1026.
- [8] Stas S. N, El-Atat, Sowers J. R, et al. Pathogenesis of hypertension in diabetes [J]. *Reviews in endocrine&metabolic disorders*, 2004, 5(3), 221 - 225.

- knock-in mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49 (9): 1406 - 1416.
- [4] Sun F, Xie M L, Zhu L J, et al. Inhibitory Effect of Osthole on Alcohol-induced Fatty Liver in Mice [J]. *Digest Liver Dis*, 2009, 41: 127 - 133.
- [5] 薛晓伟, 丰平, 董坤, 等. 槲芪散对小鼠酒精性肝损伤的干预作用[J]. *实验动物科学*, 2010, 27(4): 27 - 32.
- [6] 付萍, 杨铭, 陈颖丽, 等. 玉米肽对小鼠酒精性肝损伤保护作用的研究[J]. *中国中医药科技*, 2008, 15(2): 115 - 116.
- [7] 刘安军, 孙海波, 张国蓉, 等. 硒酸精氨酸对小鼠酒精性肝损伤的保护作用, *中国比较医学杂志*, 2007, 17(9): 533 - 538.
- [8] 牛术仙, 仲云, 李勇. 肝脂清治疗酒精性脂肪肝大鼠的实验研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2011, 21(2): 97 - 98.
- [9] 李晓娟, 张大鹏, 隋丽华, 等. 超声在评价大鼠酒精性脂肪肝模型中的应用[J]. *中国比较医学杂志*, 2013, 23(4): 19 - 22.
- [10] 聂娇, 李鑫, 徐有青. 内毒素在酒精性肝病肠损伤中的作用[J]. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(3): 206 - 208.
- [11] Sung H K, Park O, Zheng M Q, et al. Interleukin - 22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding; Role of STAT3 [J]. *Hepatology*, 2010, 52 (4): 1291 - 1300.
- [12] 廖彩佶, 廖彩仙, 廖欣鑫, 等. 骨髓单个核细胞移植对小鼠酒精性肝纤维化的影响[J]. *临床医学工程*, 2011, 18(1): 13 - 14.
- [13] 郑荣梁, 黄中洋. 自由基生物学[M]. 3 版. 北京: 高等教育出版社, 2007: 95 - 108.
- [14] 朱强, 王科, 钱晓锋, 等. 改良小鼠酒精性肝损伤模型的建立[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2010, 4(9): 1532 - 1536.
- [15] Petrasek J, Dolganiuc A, Csak T, et al. Interferon regulatory factor 3 and Type I interferons are protective in alcoholic liver injury in mice via cross-talk of parenchymal and myeloid cells [J]. *Hepatology*, 2011, 53(2): 649 - 660.
- [16] Tan X, Sun X, Li Q, et al. Leptin deficiency contributes to the pathogenesis of alcoholic fatty liver disease in mice [J]. *The American Journal of pathology* [J]. 2012, 181(4): 1279 - 1286.

[修回日期] 2013-12-04

(上接第 18 页)

- [9] 路倩, 陈五军, 尹凯, 等. 动脉粥样硬化中胆固醇外流的研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(4): 319 - 326.
- [10] Steinberg D, Glass CK, Witztum JL. Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia [J]. *Circulation*, 2008, 118(6): 672 - 677
- [11] 倪艳波, 张丽霞, 杨静, 等. 灰树花多糖对高血压模型大鼠心脏血流动力学的影响[J]. *安徽农业科学*, 2009, 37(25): 12037 - 12038
- [12] 陈康联. 代谢综合征与心血管疾病研究进展[J]. *贵州医药*, 2012, 36(4): 365 - 368.
- [13] 徐雷, 冯波, 王华, 等. 2 型糖尿病大鼠动脉粥样硬化模型不同制备方法探讨[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(9): 707 - 709.
- [14] Moghadasian MH, Frohlich JJ, McManus FB. Advances in Experimental Dyslipidemia and Atherosclerosis [J]. *Lab Invest*, 2001, 81(9): 1173 - 1183
- [15] Moghadasian MH. Experimental atherosclerosis, a historical overview [J]. *Life Sciences*, 2002, 70: 855 - 865.

[修回日期] 2013-11-18