

# 动态分析沙鼠非酒精性脂肪肝病形成及生化影响

李 巍, 石巧娟, 郭红刚, 楼 琦, 卢领群, 萨晓婴

(浙江省医学科学院, 浙江省实验动物中心 杭州 310013)

**【摘要】** 目的 分析高脂饮食导致的沙鼠 NAFLD 疾病进展中脂质代谢、肝功能、抗氧化等方面的变化, 探讨沙鼠 NAFLD 的形成机理。方法 雄性沙鼠 120 只 随机分为对照组和模型组。对照组给予普通饲料, 模型组高脂饮食建立 NAFLD 模型。分别于 1、2、4、6、8、16 周每组各处死 10 只动物, 观察肝脏病理变化, 计算肝指数, 检测血清 CHO、TG、LDL-C、HDL-C、GOP、GPT 及肝组织的 SOD、GSH-PX、CAT 活性和 FFA 含量。结果 模型组病理观察 2 周形成单纯性脂肪肝, 6 周动物门管区有轻度炎症, 8 周出现腺泡 III 带局灶性窦周/细胞周纤维化, 16 周肝脏中度纤维化; 模型组第 1、2、4、6、8、16 周时 CHO、HDL-C、LDL-C 及 FAA 波动性升高, 但均高于同期对照组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), TG 在 1、2、4 周高于同期对照组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 16 周末 GOT、GPT 出现了显著性升高 ( $P < 0.01$ )。抗氧化酶 GSH-PX、CAT、SOD 活性模型组在第 8~16 周显著性降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论 高脂饮食使沙鼠 2 周形成单纯性脂肪肝模型后, 随饲喂时间延长, 16 周末可发展为中度肝纤维化。脂质代谢紊乱与氧化应激在沙鼠 NAFLD 进展中的发挥了不同的作用。

**【关键词】** 沙鼠; 高脂饮食; 模型 动物; 非酒精性脂肪肝; 单纯性脂肪肝; 肝纤维化

**【中图分类号】** R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2011)08-0044-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2011.08.011

## Dynamic Analysis of the Pathogenesis and Biochemistry of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Gerbils

LI wei, SHI Qiao-juan, GUO Hong-gang, LOU Qi, LU Ling-qun, SA Xiao-ying

(Zhejiang Academy of Medical Sciences, Zhejiang Center of Laboratory Animals, Hangzhou 310013, China)

**【Abstract】 Objective** To Investigate the pathogenetic mechanism of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in gerbils, the changes in the lipid metabolism, liver function and antioxidation in its development caused by high fat diet. **Methods** One hundred and twenty gerbils were divided randomly into 2 groups: the model group fed with high fat diet and control group fed with normal diet. Ten gerbils were killed at 1, 2, 4, 6, 8 and 16 weeks after the start of diet, respectively. The pathological changes of the liver were examined, and the liver index, serum CHO, TG, LDL-c, HDL-c, GOP, GPT, the liver SOD, GSH-PX, CAT, FFA were determined. **Results** In the model group, simple fatty liver was observed at 2 weeks, mild inflammation in the hepatic portal areas at 6 weeks, focal perisinusoidal fibrosis/pericellular fibrosis of acini band at 8 weeks, and moderate liver fibrosis at 16 weeks after the start of diet. CHO, HDL-C, LDL-C and FAA were obviously elevated ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) at 1, 2, 4, 6, 8, 16 weeks, TG was raised at 1, 2, 4 weeks ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), GOT and GPT were Significantly increased after 16 weeks ( $P < 0.01$ ), GSH-PX, CAT and SOD were Significantly decreased after 8 weeks ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusions** Gerbil models of simple fatty liver can be developed at 2 weeks after high fat diet feeding, and moderate liver fibrosis after 16 weeks. Lipid metabolic disorders and

[基金项目]“十一五”科技支撑计划重点项目(2009BAI83B02),浙江省实验动物与安全性评价重点实验室(2008F3021)。

[作者简介]李巍(1980-),女,研究实习员,硕士,研究方向:实验动物肝脏疾病模型的研究。E-mail: vivilab@163.com。

[通讯作者]萨晓婴(1952-),男,研究员,研究方向:实验动物学。E-mail: saxiaoyin@163.com。

oxidative stress play different roles in the development of nonalcoholic fatty liver disease.

**【Key words】** Mongolian gerbil; High fat diet; Model animal; Nonalcoholic fat liver disease; Simple fatty liver; Liver fibrosis

非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种无过量饮酒史,以肝实质细胞脂肪蓄积和脂肪变性为特征的临床病理综合症,包括单纯性脂肪肝以及由其演变的脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化。近年来,随着人类生活水平的提高和饮食结构的变化,NAFLD 的发病率呈逐年上升趋势,且发病呈低龄化。然而,由于 NAFLD 病因复杂,确切致病机理至今仍尚未形成定论,对 NAFLD 的预防、诊断、治疗策略也很有限。有关脂肪肝的病因学、预防和治疗的研究具有极其重要的意义,并已经成为研究热点。越来越多的证据表明,部分 NAFLD 并不是一种良性的、静止的病变,它可在较短期内发展为不可逆的肝损害,其肝纤维化的发生率高达 25%,其中约 1.5~8.0% 的患者可进一步发展为肝硬化<sup>[1,2]</sup>。研究非酒精脂肪肝发展过程是澄清脂肪肝病发病机理,开发药物和发展针对性预防和治疗方案的关键所在。

动物模型是研究人类疾病的重要手段,现有的单纯高质饮食诱导的 NAFLD 动物模型与人类疾病的病因、病机及病程发展都存在一定的差别,对模型动物在不同的造模时间所处的组织病理及相关生理生化变化鲜有报道。脂肪肝被认为是代谢综合征在肝脏的表现形式,而长爪沙鼠是研究代谢综合征比较理想的实验动物,目前已建立了长爪沙鼠高胆固醇血症、II 型糖尿病模型及肥胖等代谢综合征模型<sup>[3-6]</sup>。长爪沙鼠的脂代谢有许多特点与人类脂代谢相似<sup>[7,8]</sup>,同时由于其个体小,易于实验的管理和操作,是一个良好的研究脂代谢方面的动物。本研究以单纯高脂饮食建立沙鼠 NAFLD 模型,通过动态分析肝脏病理变化,检测同时期肝组织游离脂肪酸含量、脂质代谢、肝功能、抗氧化等指标,探讨沙鼠 NAFLD 形成及发展的机理,为研究 NAFLD 的发病发展机制和治疗靶点选择提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 主要试剂: 蛋黄粉为浙江省长兴县艾格生物制品有限公司产品。胆固醇、三号胆盐购于华东医药股份有限公司。食用猪油购于超市。天冬氨酸氨基转移酶 (GOT)、丙氨酸氨基转氨酶 (GPT)、胆固醇 (CHO)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-c)

和低密度脂蛋白 (LDL-c) 诊断试剂盒均购自上海丰汇医学科技有限公司。总蛋白定量测试盒、超氧化物歧化酶 (SOD) 测试盒、谷胱甘肽-过氧化物酶 (GSH-PX) 测试盒、过氧化氢酶 (CAT) 测试盒和游离脂肪酸 (FFA) 测试盒均购自南京建成生物工程研究所,并由南京建成生物工程研究所完成盲样检测。

1.1.2 实验仪器: 意大利 Autolab 全自动生化分析仪 PM4000, 日本 Olympus 生物显微镜 SZX7、美国 Media Cybernetics 公司多功能真彩色细胞图象分析管理系统,德国莱卡切片机,低温高速台式离心机 TGLY6G。

1.1.3 实验动物: (50 ± 10) g 雄性长爪沙鼠 120 只,由浙江省医学科学院实验动物中心提供(生产许可证号: SCXK(浙)2008-0034; 使用许可证号: SYXK(浙)2008-0114)。

1.1.4 饲料配方: 普通饲料及高脂饲料由浙江省医学科学院实验动物中心加工生产。高脂饲料配方为: 普通饲料 80.5%、蛋黄粉 10%、猪油 7%、胆固醇 2%、三号胆盐 0.5%<sup>[9-12]</sup>。

### 1.2 方法

1.2.1 模型建立: 实验动物适应性饲养 1 周后,按体重随机分为对照组与模型组,每组 60 只。对照组给予普通饲料作为阴性对照,模型组给予高脂饲料建立 NAFLD 模型。于对比饲养第 1、2、4、6、8、16 周末,随机抽选模型组与对照组各 10 只沙鼠,进行标本采集及相应的指标测定。

1.2.2 标本采集及指标测定: 动物称重后用 1% 戊巴比妥钠麻醉,腹主动脉采血方式致死。分离血清,测定 CHO、TG、HDL-c、LDL-c、GOT 及 GPT 的含量。取肝脏称重,以脏器重量/体重 × 100% 计算脏器指数。将取自肝最大叶中部组织用 4% 甲醛固定并制备石蜡切片,进行 HE 染色和 Mallory 三色染色后,用光学显微镜观察病理变化。另切 0.5 g 肝右叶,匀浆后,测定 SOD、GSH-px、CAT、FFA 的含量。

1.2.3 统计学方法: 计量资料以均值 ± 标准差表示,采用 SPSS11.5 统计分析软件分析。各组间比较采用两样本均数的 T 检验。

## 2 结果

### 2.1 肝脏病理学分析

2.1.1 外观特征: 对照组沙鼠肝脏均柔润,暗红色,

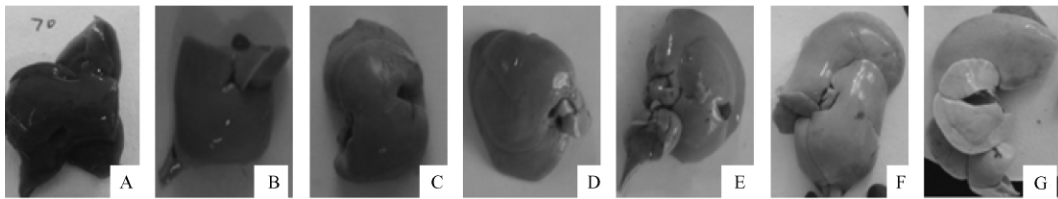


图 1 随高脂饲喂时间的延长沙鼠的肝脏外观变化(图中由 A 到 G 依次为对照组, 1, 2, 4, 6, 8, 16 周)

Fig. 1 Gross appearance of the livers at different time points(A to G : control , 1 , 2 , 4 , 6 , 8 , 16 weeks)

有光泽(图 1 A)。模型组(图 1 B~G)随饲喂时间延长,肝脏色泽逐渐由暗红变成赭色(2 周)、土褐色(6 周)和奶黄色(16 周);肝脏边缘由尖锐逐渐变为圆钝,包膜越来越紧张,肿胀程度逐步加剧。这表明,模型组沙鼠脂肪肝程度随时间加剧。

2.1.2 光镜观察: HE 染色和 Mallory 三色染色显示,对照组肝组织结构正常,肝窦清晰可见,肝索排列整齐,小叶结构及汇管区均未见异常,细胞完整(图 2)。模型组 1、2、4、6、8、16 周所有动物肝组织均出现不同程度的肝细胞脂肪变性,而且,NAFLD 进展程度与高脂饮食时间正相关。具体来讲,1 周时肝组织约 10%~30% 的肝细胞发生脂肪变性(图 3),肝索结构尚存;2 周约 30%~40% 肝细胞脂肪变性,肝索结构排列紊乱(图 4),形成单纯性脂肪肝模型;4 周时约 40%~60% 肝细胞脂肪变性,模型动物单纯性脂肪肝进一步加剧(图 5);6 周时 60%~80% 肝细胞脂肪变性,肝细胞排列混乱,部分动物门管区有炎症(图 6),形成脂肪性肝炎模型;8 周肝细胞体积增大,胞质疏松淡染,肝细胞内充满细小泡沫样脂滴空泡,腺泡 III 带局灶性窦周/细胞周纤维化(图 7);16 周时,75%~90% 肝细胞脂肪变性,腺泡 III 带肝细胞内充满大小不一、形态各异的脂滴空

泡(图 8),局灶性或广泛的中度桥接纤维化(图 9),形成脂肪性肝纤维化模型(图 2~9 见彩插 2)。

2.2 肝功能及肝指数指标分析

由图 10 可知,1 周末,模型组沙鼠肝指数已高于对照组( $P < 0.05$ ),在 1~16 周模型组沙鼠肝指数表现出进行性增长趋势,16 周末模型组肝指数达到对照组的 2 倍以上。由表 1 可知 8 周末,GOT、GPT 出现了升高但无显著性;16 周末,GOT、GPT 出现了显著性升高( $P < 0.01$ )。数据说明,8 周末开始模型组动物出现肝细胞破损。

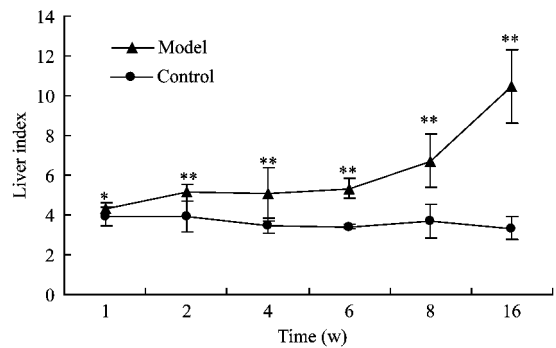


图 10 沙鼠肝指数的变化 (n = 10)

Fig. 10 Changes of liver index of the gerbils (n = 10)

表 1 沙鼠血清 GOT 及 GPT 肝指数的变化

Tab.1 Changes of serum GOT and GPT levels and liver indexes of the gerbils (n = 10)

处死时间(周) Killing time, wk	组别 Group	天冬氨酸氨基转氨酶 GOT( U/I)	丙氨酸氨基转氨酶 GPT( U/I)
1	模型组 Model	175.000 ± 34.756	68.400 ± 6.348
	对照组 Control	171.300 ± 36.344	76.900 ± 16.842
2	模型组 Model	285.556 ± 131.618	83.667 ± 17.713
	对照组 Control	233.700 ± 53.471	126.700 ± 63.063
4	模型组 Model	190.500 ± 22.775	120.500 ± 25.026
	对照组 Control	226.444 ± 49.442	108.222 ± 27.151
6	模型组 Model	208.625 ± 29.621	133.625 ± 36.170
	对照组 Control	187.700 ± 36.902	110.800 ± 22.389
8	模型组 Model	287.143 ± 143.259	218.714 ± 141.452
	对照组 Control	209.375 ± 41.224	129.222 ± 58.758
16	模型组 Model	347.000 ± 72.613**	325.600 ± 91.971**
	对照组 Control	164.600 ± 19.271	82.900 ± 13.412

与对照组比较,\*  $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

表 2 沙鼠血清 CHO、TG、LDL-C 和 HDL-C 的变化  
**Tab. 2** Changes of serum CHO, TG, LDL-C, HDL-C levels of the gerbils (n = 10)

处死时间(周) Killing time, wk	组别 Group	胆固醇 CHO( mmol/L)	甘油三酯 TG( mg/dl)	低密度脂蛋白 LDL-C( mmol/L)	低密度脂蛋白 HDL-C( mmol/L)	高密度脂蛋白 HDL-C/CHO
1	模型组 Model	12.314 ± 2.88**	109.740 ± 32.962*	9.436 ± 3.083**	3.57 ± 0.634**	0.29
	对照组 Control	3.352 ± 0.306	71.033 ± 13.862	1.777 ± 0.169	1.211 ± 0.068	0.36
2	模型组 Model	12.801 ± 2.477**	218.450 ± 64.547**	10.902 ± 3.393**	3.587 ± 0.987**	0.28
	对照组 Control	2.991 ± 0.405	104.850 ± 25.709	1.851 ± 0.365	1.246 ± 0.349	0.42
4	模型组 Model	11.756 ± 3.522**	179.533 ± 64.231**	9.445 ± 3.534**	3.322 ± 1.015**	0.28
	对照组 Control	2.931 ± 0.47	71.656 ± 15.864	1.542 ± 0.287	1.211 ± 0.219	0.41
6	模型组 Model	5.943 ± 1.272**	97.863 ± 35.045	3.905 ± 0.88**	2.160 ± 0.635**	0.36
	对照组 Control	2.632 ± 0.457	79.400 ± 22.594	1.522 ± 0.25	1.162 ± 0.141	0.44
8	模型组 Model	8.494 ± 2.061**	51.000 ± 31.462	5.439 ± 1.688**	3.391 ± 2.227*	0.40
	对照组 Control	2.720 ± 0.532	57.225 ± 38.887	1.243 ± 0.515	1.127 ± 0.296	0.41
16	模型组 Model	19.157 ± 6.731**	60.130 ± 22.147*	13.645 ± 2.645**	3.242 ± 0.606**	0.17
	对照组 Control	1.737 ± 0.214	41.460 ± 13.272	1.045 ± 0.106	0.995 ± 0.072	0.57

与对照组比较, \* P < 0.05, \*\*P < 0.01

### 2.3 血脂分析(CHO、TG、LDL-C、HDL-C)

由表 2 可知,与同期对照组相比,模型组沙鼠 1 周末血清 CHO、TG、LDL-C、HDL-C 均已有显著性升高 (P < 0.05, P < 0.01), 6 周时血脂水平有所回落;除 TG 外,其余三项在 8 周时均有所回升,持续升高到 16 周末。此数据表明沙鼠在不同阶段出现了不同程度的血脂紊乱。模型组沙鼠 HDL-C 虽有显著性升高,但各阶段 HDL-C/CHO 比值均低于对照组,表明沙鼠血浆中的胆固醇转运与人类相同,即更多的依赖于低密度脂蛋白。

### 2.4 肝游离脂肪酸含量分析

由表 3 可知,与同期对照组相比,模型组 1 周后肝组织 FFA 含量即出现了显著升高 (P < 0.01), 6 周时有所回落, 8 周时回升持续升高到 16 周末。表明了沙鼠在高脂饮食 1 周后肝内即有过量的 FFA 堆积。

表 3 沙鼠肝组织 FFA 含量的变化  
**Tab. 3** Changes of FFA content in liver tissue of the gerbils (n = 10)

处死时间(周) Killing time /wk	组别 Group	游离脂肪酸 FFA( μmol/gprot)
1	模型组 Model	392.359 ± 154.52**
	对照组 Control	284.109 ± 59.106
2	模型组 Model	422.051 ± 104.069**
	对照组 Control	194.909 ± 52.739
4	模型组 Model	535.465 ± 176.514**
	对照组 Control	280.599 ± 110.219
6	模型组 Model	442.223 ± 101.448**
	对照组 Control	226.386 ± 36.659
8	模型组 Model	464.082 ± 105.922**
	对照组 Control	150.958 ± 26.384
16	模型组 Model	324.859 ± 77.448**
	对照组 Control	165.925 ± 51.446

与对照组比较, \* P < 0.05, \*\* P < 0.01

### 2.5 抗氧化相关酶类活性分析

由表 4 可知,1-4 周末模型组 CAT 活性有显著性降低 (P < 0.01); 8-16 周末 GSH-px 活性有显著性降低 (P < 0.01); 4、16 周末 SOD 活性有降低 (P < 0.01),但未出现持续性的变化。16 周末,抗氧化酶活性 (SOD、GSH-PX、CAT) 活性都显著性降低 (P < 0.01),GSH-px、CAT 活性为对照组酶活性的 1/2。不同抗氧化酶在不同时期表现出的显著性降低可能与沙鼠 NAFLD 模型病情的发展相关。

### 3 讨论

人类疾病动物模型是医学研究中建立的具有人类疾病表现的动物模型。人类疾病的发生发展是十分复杂的,应用人类疾病动物模型,可克服复杂因素,并增加方法学上的可比性,有利于更全面地认识疾病的本质。人类疾病动物模型的设计应遵循相似性、重复性、可靠性、适用性和可控性、易行性和经济性等原则,已有的 NAFLD 动物模型尚无法满足上述的设计原则。目前,NAFLD 模型可以分为先天性/诱导遗传突变遗传性脂肪肝和通过理化因素处理而产生的获得性脂肪肝两大类。相比而言,高脂饮食法可克服其他方法存在的或费用昂贵,或材料耗费多、稳定性差、成功率欠高、对动物损伤过重或死亡率过高等弊端,最重要的是高脂饮食法更符合人类膳食习惯与自然发病规律。高脂饮食法 NAFLD 动物模型最常用的实验动物为大鼠,但该模型造模时间较长,TG 血症难以出现或不稳定。临床上 NAFLD 随病情的进展可表现为单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪肝、脂肪性肝纤维化和

表 4 沙鼠肝组织 SOD, GSH-PX, CAT 活性的变化  
Tab. 4 Changes of SOD, GSH-PX and CAT enzyme activity in liver tissue of the gerbils (n = 10)

处死时间(周) Killing time ,wk	组别 Group	超氧化物歧化酶活性 SOD ( U/mg · prot)	谷胱甘肽过氧化酶活性 GSH-PX ( U/mg · prot)	过氧化氢酶活性 CAT( U/mg · prot)
1	模型组 Model	135.296 ± 4.426	277.096 ± 40.213	14.238 ± 1.935 **
	对照组 Control	136.041 ± 7.938	293.554 ± 70.129	19.378 ± 2.461
2	模型组 Model	122.446 ± 9.578 **	287.253 ± 51.324	15.700 ± 2.972 **
	对照组 Control	139.578 ± 7.954	260.571 ± 57.450	19.001 ± 3.714
4	模型组 Model	130.657 ± 26.564	232.603 ± 56.615 **	11.773 ± 2.417 **
	对照组 Control	137.235 ± 16.468	301.702 ± 41.942	15.356 ± 1.621
6	模型组 Model	128.388 ± 9.071	266.883 ± 40.850	14.980 ± 4.659
	对照组 Control	127.781 ± 9.844	251.906 ± 27.710	13.785 ± 1.847
8	模型组 Model	135.341 ± 19.509	269.802 ± 55.471 **	14.149 ± 4.969
	对照组 Control	145.906 ± 18.496	394.344 ± 61.642	13.165 ± 4.273
16	模型组 Model	122.031 ± 20.706 **	206.608 ± 41.557 **	5.893 ± 2.920 **
	对照组 Control	146.813 ± 18.288	432.022 ± 51.094	13.505 ± 3.082

与对照组比较,\* P < 0.05,\*\* P < 0.01

脂肪性肝硬化 4 个阶段,而大鼠 NAFLD 模型停滞在脂肪性肝炎模型阶段,进一步发展为肝纤维化模型则需要辅以酒精<sup>[13,14]</sup>,与人类 NAFLD 病程不符。目前尚缺乏满足人类疾病动物模型设计原则的 NAFLD 动物模型。本研究以长爪沙鼠为实验动物复制人类 NAFLD 模型。该模型除满足重复性、可靠性、适用性和可控性、易行性和经济性等人类疾病动物模型的设计原则外,最大的优点在于该模型发病条件及病程进展表现出与人类 NAFLD 的相似性,在以符合人类膳食习惯与自然发病规律相似的单纯性高质饮食条件的诱导下,2 周后形成稳定的脂肪肝模型,随着饲喂时间的延长,脂质蓄积不断加剧,中期出现炎症灶,中后期发展为脂肪性肝纤维化(部分动物肝脏出现硬化),弥补了其他实验动物无法以单纯的高脂饮食法复制肝纤维化模型的缺陷。

综合沙鼠 NAFLD 模型在不同的造模时间所处的肝脏病理变化及肝组织游离脂肪酸含量、脂质代谢、肝功能、抗氧化等指标的结果分析,我们发现脂质代谢紊乱与氧化应激在沙鼠 NAFLD 模型病程进展中的发挥了不同的作用。流行病学显示,高脂血症为脂肪肝的重要危险因素,关系最为密切的为高 TG 血症。而过量的游离脂肪酸(外源性或内源性),特别是不饱和 FFA,在肝内积聚是 NASH 的发病激发因素<sup>[15]</sup>。饲喂高脂饲料 1 周后,沙鼠出现了持续的血脂升高,肝组织 FFA 含量显著性增加,推测这些变化都与肝内脂质蓄积的发生发展紧密相关。另一方面,肝内 FFA 水平的升高也为活性氧的大量产生提供了来源。现代研究表明,活性氧增多和活性氧清除剂减少是 NASH 的重要发病机制<sup>[16]</sup>。

机体活性氧清除剂主要包括超氧化物歧化酶(SOD)等酶类和谷胱甘肽(GSH)等非酶类活性氧清除剂。活性氧增多和活性氧清除剂减少引起氧化应激,而氧化应激是引起单纯的脂肪变性向脂肪性肝炎和肝硬化进展的主要原因<sup>[17]</sup>。推测由于模型组沙鼠肝内 FFA 水平持续升高导致大量活性氧的生成,CAT、SOD、GSH-PX 酶活性在不同阶段内的显著性降低,致使机体发生氧化应激,从而使得模型组沙鼠 6 周时肝脏出现了炎症灶,8 周时肝细胞破损,至 16 周末,在脂质代谢紊乱与氧化应激持续综合作用下,动物形成中度脂肪性肝纤维化。

实验还发现,在脂质代谢方面,6 周时模型的血脂与 FFA 同时有所回落,除 TG 外,在 8 周时都再次升高,推测 6 周沙鼠对高脂饮食做出了应激性调整。沙鼠在实验前期 1~4 周内稳定的高 TG 血症,且沙鼠血浆中的胆固醇转运与人类相同,即更多的依赖于低密度脂蛋白。因此,在高脂血症模型动物的选择中沙鼠也有很大的优势。

#### 参考文献:

- [1] Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome [J]. *Hepatology*, 2003, 37(4): 917-923.
- [2] Angulo P, Lindor KD. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. *Semin Liver Dis*, 2001, 21(1): 81-88.
- [3] Homan R, Hanselman JC, Bak-mueller S, et al. Atherosclerosis in Octodon degus (degu) as a model for human disease [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(1): 48-54.
- [4] Mühlhausler BS. Nutritional models of type 2 diabetes mellitus [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 560: 19-36.

(下转第 52 页)

大于 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。因此,作者认为,若对 MODS 的发病机制研究,利用 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  的 LPS 较理想。这样,既节约时间,又节省试剂。若对 MODS 的干预研究,利用 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  的 LPS 较理想,这样可以更好地验证药物的防治效果。

#### 参考文献:

- [1] 郭凤梅,邱海波,周韶霞,等.急性呼吸窘迫综合征绵羊模型的建立[J].中国危重病急救医学,2001,13(2):95-98.
- [2] 胡森,盛志勇,周宝桐,等.双相迟发多器官功能不全综合征(MODS)动物模型的研究[J].中华创伤杂志,1996,12:102-106.
- [3] Beruard GR, Artigas A, Brigham K L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149: 818-824.
- [4] Pellegrini JD, Decoigen D, Pugana JC, et al. Relationships between lymphocyte apoptosis and anergy following trauma [J]. Surg Res, 2000, 88(2): 200-206.
- [5] Bruins MJ. Aspects of organ protein, amino acid and glucose metabolism in a porcine model of hypermetabolic sepsis [J]. Clin Sci, 2003, 104(2): 127-141.
- [6] 孙宇,陆江阳,王晓虹,等.小鼠迟发型多器官功能障碍综合征模型复制及病理学观察[J].中国危重病急救医学,2003,15(1):15-18.
- [7] 段绍斌,李学雄,姚华,等.多器官功能障碍综合征时血管内皮细胞损伤的研究[J].新疆医科大学学报,2010,33(3):271-274.
- [8] 卢媛媛,尹文,虎晓岷.家兔失血性休克并内毒素诱发多器官功能障碍综合征模型制备[J].江苏医药,2005,31(6):448-450.
- [9] 任添华,牛驰,任爱民,等.MODS动物模型组织氧代谢的变化特征[J].首都医科大学学报,2008,29(3):308-310.
- [10] Nolan B, Collette H, Baker S, et al. Inhibition of neutrophil apoptosis after severe trauma is NF kappa beta dependent [J]. Trauma, 2000, 48(4): 599-605.
- [11] 胡森,盛志勇,周宝桐. MODS 动物模型研究进展 [J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11(8): 504-507.
- [12] Mustered RA, Fisher J, Hayman S, et al. Cardiopulmonary response to pseudomonas septicemia in swine: an improved model of the adult respiratory distress syndrome [J]. Lab Animal Sci, 1989, 39(1): 37-43.
- [13] 任添华,姜悦,任爱民,等.单相迟发型多脏器功能障碍综合征动物模型的研究[J].首都医科大学学报,2005,26(4):479-481.
- [14] 平易,刘骏峰,谢琼红,等.内毒素介导的多脏器功能障碍综合征动物模型的研究[J].中国临床医学,2009,16(2):287-290.

(修回日期)2011-03-16

#### (上接第 48 页)

- [5] Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus [J]. Diabet Med, 2005, 22(4): 359-370.
- [6] Scherneck S, Vogel H, Nestler M, et al. Role of zinc finger transcription factor zfp69 in body fat storage and diabetes susceptibility of mice [J]. Results Probl Cell Differ. 2010, 52: 57-68.
- [7] Moleroa JC, Leea S, Leizermanb I, et al, Effects of rosiglitazone on intramyocellular lipid accumulation in Psammomys obesus [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802(2): 235-239.
- [8] Adeli K, Lewis GF. Intestinal lipoprotein overproduction in insulin-resistant states [J]. Curr Opin Lipidol, 2008, 19(3): 221-228.
- [9] 石巧娟,刘月环,楼琦,等.非酒精性脂肪肝大鼠 PPAR $\alpha$  基因表达及脂代谢和胰岛素水平的变化 [J]. 中国比较医学杂志,2009,19(8):26-30.
- [10] 钟民涛,黄敏,卢静,等.长爪沙鼠迟发型高脂血症模型的初步建立 [J]. 中国实验动物学报,2006,14(3):217-221.
- [11] 王芃芃,黄磊,伍晓雄,等.高脂饮食对小鼠脂质代谢和 leptin 基因表达水平的影响 [J]. 中国实验动物学报,2008,16(1):40-44.
- [12] Koteish A, Mae Diehl A. Animal models of steatohepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2002, 16(5): 679-690.
- [13] 范建高,曾民德,李继强,等.肝内脂肪和脂质过氧化与肝纤维化关系的实验研究 [J]. 中华内科杂志,1997,36(12):808-811.
- [14] 丁霞,蒙一纯,债长恩,等.酒精性肝纤维化动物模型的建立 [J]. 中国中医基础医学杂志,1999,5(7):47-48.
- [15] Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis, 2001, 21(1): 27-41.
- [16] Wanless IR, Shiota K. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis [J]. Semin Liver Dis, 2004, 24(1): 99-106.
- [17] Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2004, 40(4): 578-584.

(修回日期)2011-03-15

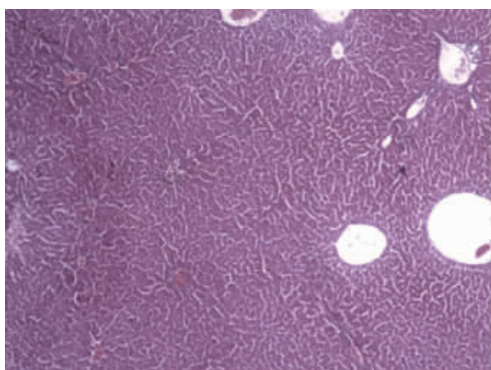


图 2 正常对照组肝组织切片(HE)

Fig. 2 Liver biopsy of a control gerbil. HE

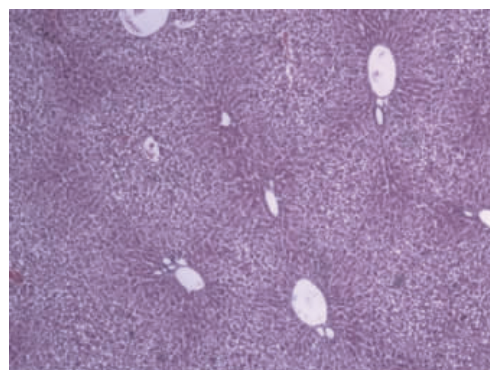


图 3 模型组 1 周后肝组织切片(HE)

Fig. 3 Liver biopsy of a model gerbil, 1 week. HE

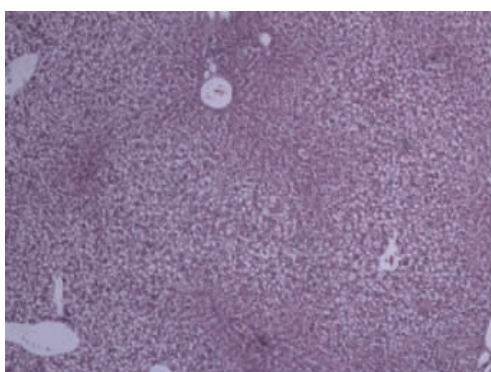


图 4 模型组 2 周后肝组织切片(HE)

Fig. 4 Liver biopsy of a model gerbil, 2 wks. HE

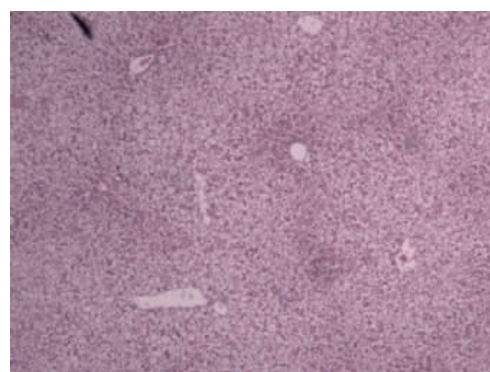


图 5 模型组 4 周后肝组织切片(HE)

Fig. 5 Liver biopsy of a model gerbil, 4 wks. HE

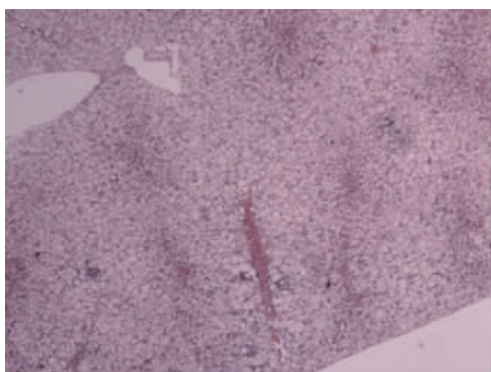


图 6 模型组 6 周后肝组织切片(HE)

Fig. 6 Liver biopsy of a model gerbil, 6 wks. HE

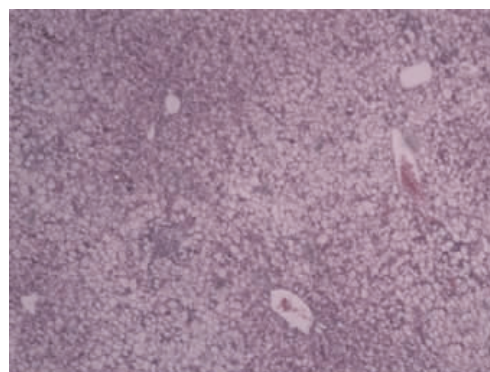


图 7 模型组 8 周后肝组织切片(HE)

Fig. 7 Liver biopsy of a model gerbil 8 wks. HE

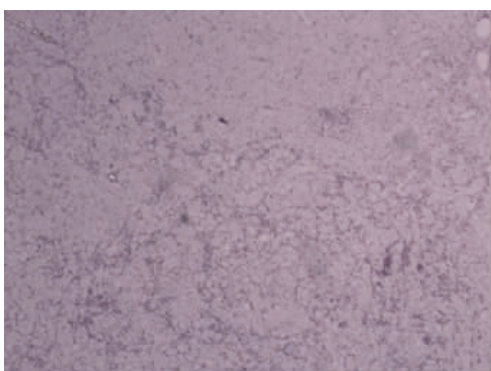


图 8 模型组 16 周后肝组织切片(HE)

Fig. 8 Liver biopsy of a model gerbil, 16 wks. HE

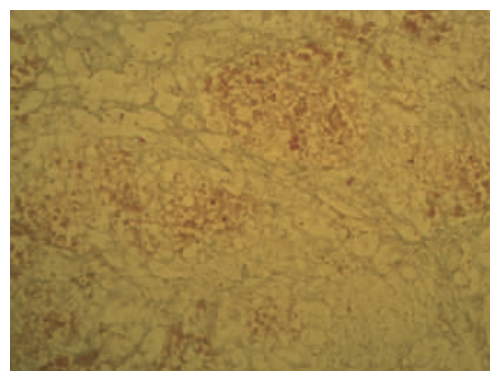


图 9 模型组 16 周后肝组织切片(Mallory)

Fig. 9 Liver biopsy of a model gerbil, 16 wks. Mallory staining