

骆文锦,陈香均,马林强,等. 肥胖动物模型的研究及应用[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(10): 16-21.

Luo WJ, Chen XJ, Ma LQ, et al. Animal models of obesity: research progress and applications [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(10): 16-21.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.10.004

肥胖动物模型的研究及应用

骆文锦¹,陈香均¹,马林强²,吴金姗²,汪志红^{1*}

(重庆医科大学附属第一医院,1.内分泌科,2.糖脂代谢实验室,重庆 400016)

【摘要】 肥胖症是遗传因素与环境因素共同作用所致的慢性代谢性疾病,防治肥胖症已成为当下重要的健康问题。要进一步了解肥胖的发病机制和探索有效治疗方法,动物模型是必不可少的研究对象。文章就目前可用的肥胖动物模型的分类及相关特点进行综述,介绍每一种模型的优缺点和使用的局限性,为科研工作者选择肥胖动物模型提供参考。

【关键词】 肥胖;动物模型;综述

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 10-0016-06

Animal models of obesity: research progress and applications

LUO Wenjin¹, CHEN Xiangjun¹, MA Linqiang², WU Jinshan², WANG Zhihong^{1*}

(1. Department of Endocrinology, 2. Laboratory of Lipid and Glucose Metabolism,
The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Obesity is a chronic metabolic disease that arises as a result of complex interplay of genetic and environmental factors, which underscores the importance of exploring and implementing evidence-based prevention strategies. To provide insight into the pathogenesis and treatment of obesity, animal models are indispensable research tools. This review summarizes the classification and characteristics of the available animal models of obesity, emphasizing the advantages and disadvantages of each. It thus provides a reference for the selection of an appropriate models for each study.

【Keywords】 obesity; animal model; overview

肥胖症是由于机体摄入热量过多或消耗过少造成脂肪过多、分布异常的一种慢性代谢性疾病。随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,肥胖症(BMI≥28 kg/m²)的患病率正在逐年上升。一项全球范围的调查显示从1980年到2008年,男性肥胖患病率从4.8%上升至9.8%,女性则从7.9%上升至13.85%,预计2030年美国肥胖患者将超过50%^[1]。研究表明,肥胖是2型糖尿病、冠心病、高血压、脑卒中以及某些肿瘤的危险因素^[2],因此肥胖症的防治尤为重要,而建立良好的肥胖动物模型是开展相关研究的前提。

肥胖的动物模型十分广泛,包括哺乳动物和非哺乳动物。非哺乳动物,如斑马鱼、线虫、果蝇等,应用于肥胖模型的研究有三大优势:一是寿命短,这有利于究肥胖在遗传过程中的作用机制;二是研究人员可以利用全基因组数据库使用多种基因编辑工具去进行干预;三是研究成本也相对较低^[3-5]。但由于解剖和生理与人类存在较大差异^[6],这一类

【基金项目】 重庆市科卫联合医学科研项目(2018GDRC004),重庆市自然科学基金计划项目(cstc2012jjA10040),重庆市科委项目(cstc2012gg-yyjs10038),重庆市卫生局课题(2011-2-062)。

【作者简介】 骆文锦(1996—),男,硕士,主要从事分泌代谢性疾病研究。E-mail: 1131169669@qq.com

【通信作者】 汪志红,女,博士,主任医师,副教授,研究生导师,主要从事内分泌代谢性疾病研究。E-mail: towzh713@126.com

模型的研究价值存在一定的局限性。而哺乳动物在解剖、生理方面与人类更接近,其中运用最广泛的是啮齿动物,下面本文将主要介绍啮齿动物肥胖模型。

1 饮食诱导的肥胖模型

由于长期摄入过多的热量是肥胖发生的重要原因,饮食诱导的肥胖模型被广泛应用^[7]。高脂饮食模型通常使用用含 60%脂肪的饲料喂养动物,早期即可出现糖耐量和胰岛素分泌出现下降;2~4 周体重明显增加,16~20 周体重达峰,一般表现为肥胖、高血压、高血糖、高胰岛素血症等。高脂饮食模型与单基因模型相比,这种模型发育的时间更接近于大多数人群体重增加的过程^[8]。而这种模型也受很多因素的影响,如品系、性别、周龄、饮食等。

1.1 品系

近亲繁殖的品系小鼠有遗传差异,这会影响他们对高脂饮食的敏感性。近交系 C57BL/6J 小鼠被广泛用作饮食诱导肥胖模型,因为它很容易发展成严重的肥胖、糖耐量下降和中度胰岛素抵抗。而其他近交系包括 SWR/J 和 A/J 小鼠则对高脂饮食敏感性较差^[9]。C57BL/6J 小鼠很少发生胰岛 β 细胞缺陷和高血糖,如果要研究药物对糖尿病终点的改善情况,C57BL/6J 小鼠则不是理想的选择^[10]。

1.2 性别

在大鼠和小鼠中,雄性比雌性对高脂喂养更敏感,胰岛素抵抗和糖耐量下降更明显。研究表明,使用普通饲料喂养,雄性 ZDF 大鼠发生了严重高血糖和低胰岛素血症,雌性 ZDF 大鼠则维持正常水平,而它们肥胖的程度没有明显差异。本课题组既往使用高脂喂养的 SD 大鼠均为雄性。

1.3 周龄

在 C57BL/6J 小鼠中,体重在 9 个月时达到峰值,且与周龄较大的小鼠(22 个月)相比,年轻小鼠(19 个月)脂肪含量更高,瘦肉则较少。本课题组高脂喂养的 SD 大鼠体重在第 8 周左右体重增长速度开始变慢,15 周体重接近峰值;而正常喂养的大鼠在第 8 周左右体重即达到峰值,不再增长^[11]。

1.4 饮食模式

研究表明,饮食对老鼠的代谢有显著影响,脂肪含量越高,老鼠发生肥胖的程度越大^[12]。此外,老鼠的饮食模式对于肥胖的发生也有影响。下面介绍两种饮食模式。

(一) Cafeteria diets

顾名思义,Cafeteria diets 就是为动物提供有甜味、咸味、高脂或高糖的固体食物,Rothwell 等^[13]首次使用这种方式,老鼠每天从 40 多种食物中选择 4 种人类食物。但这种食物存在标准化欠缺以及变异度大的问题,难以从多种多样的食物中计算能量和营养素的摄入。

Cafeteria diets 不仅成本高,其所用食物存在较大的异质性,如果用组学的方法筛选这种饮食模式喂养的模型的基因进而寻找潜在的治疗靶点,那么得出的结果可能不可靠。故 Cafeteria diets 的运用有一定局限性。

(二) Fat or sugar choice diets

2014 年 la Fleur 等^[14]首次与报道 Fat or sugar choice diets 的饮食模式,允许大鼠自己在饱和脂肪、一瓶 30%的糖水和标准饲料中自己选择进食。与普通饲料喂养的动物相比,这些动物容易获取高能量饮食,易于变胖。这种肥胖模式的吸引力在于,它能在满足食欲的同时,能诱导动物摄入过多的能量。这种模式可以评估饮食偏好和量化饮食选择,有利于观察干预措施的效果。

尽管饮食诱导的肥胖在一定程度上可以代表人类发病机制,包括缓慢的体重增加和胰岛素抵抗,但该模型也存在一定的缺点。目前仍然没有单一、标准化的饮食结构,这导致研究的数据可能不完全一致。由于饮食中宏量营养成分和微量营养成分的不同以及能量密度、浓度、风味、物理配方和口感的不同,体内能量摄入、身体成分和体重变化均存在差异。此外,动物通常在整个白天-黑夜的循环中随意进食,而且饮食较单一,这并不能代表所有人的饮食习惯和模式。

2 单基因遗传模型

在单基因模型中,无论是否患有糖尿病,肥胖都是由于点突变引起的单个位点的改变或丢失^[15]。

黄色 Ay 突变小鼠是最早培育的肥胖小鼠,其肥胖性状通过常染色体显性遗传,定位于 2 号染色体。1905 年 Cuenot^[16]首次观察到实验室里黄色小鼠比普通白色小鼠更胖。KK 小鼠是一种多基因遗传背景的糖尿病模型,1969 年 Nishimura 等^[17-18]首次将 Ay 基因导入 KK 小鼠成为 KK-Ay 小鼠。KK-Ay 小鼠在 2 月龄时体重可以达到 45 g 左右,4~5 月龄体重稳定在 50~60 g,脂肪组织约占全身体重的

33%。KK-Ay 小鼠还会表现出高血糖、高胰岛素血症以及糖耐量下降,但血糖在 1 岁龄之后会下降^[19-20]。

1960 年, Jackson 实验室的 Coleman 等^[21]发现了两种突变小鼠 ob/ob 和 db/db。ob 鼠是一种广泛应用的肥胖模型,因瘦素基因缺乏从而不能分泌瘦素,引起肥胖。ob/ob 小鼠过度进食且能量消耗减少,通常在 1 个月的时候就会出现肥胖伴高胰岛素血症、高血糖、糖耐量下降,但不会出现高血压、高血脂。

ZDF 大鼠是一种经过筛选的高血糖肥胖 Zucker 大鼠,1961 年 TF Zucker 和 LM Zucker 发现脂肪基因 fa 的常染色体隐性突变,杂交形成肥胖纯合子 fa/fa^[22]。由于缺乏瘦素受体基因,ZDF 会过度进食,在第 5 周即表现出明显的肥胖,第 14 周身体脂肪含量会超过 40%,它们还会出现高脂血症、高胆固醇血症、高胰岛素血症和脂肪细胞萎缩^[23]。需要注意的是,由于严重的糖尿病的发生 ZDF 大鼠容易出现酮症酸中毒而影响存活,后期应密切关注且必要时给予胰岛素治疗^[24]。

Koletsky 大鼠与以上模型不同,它是一种是由自发性高血压大鼠和 SD 大鼠杂交而来的肥胖高血压大鼠。它们的瘦素受体基因缺陷,常常表现为动脉粥样硬化和心肌损伤^[25]。

另一种肥胖模型 OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty, OLETF) 大鼠,由于 β 细胞功能衰竭它们会发生糖尿病,表现出特征性的多饮、多食、多尿的症状。通常这种大鼠过度进食也会引起肥胖^[26]。

在过去的 20 年,使用基因编辑工具建立单基因动物模型研究特定的靶基因的生理作用,对能量代谢的相关机制有了深入理解。大多数单基因模型都是近交品系,遗传背景的同源性较好,环境因素控制的情况下容易进行基因编辑。然而这些模型往往是针对某一个特殊位点的基因突变,并且这些模型往往会出现瘦素缺乏的情况^[27],这与人类肥胖的病理生理过程大相径庭。

3 多基因遗传模型

人类肥胖具有遗传性,人类的基因座绝对数量与肥胖有关,这表明人类的大部分肥胖是一种多基因遗传疾病且个体之间异质性很大^[28-29]。故多基因肥胖动物模型对于深入了解人类疾病有重要

意义。

C57BL/6J 小鼠是实验室常用的多基因模型小鼠,由于过度进食会出现肥胖。部分研究者发现,高脂喂养后只有约 60% 的 C57BL/6J 小鼠出现肥胖,这可能是因为后天环境因素的影响。通常 C57BL/6J 小鼠在 6 周龄时即可观察到对高脂喂养的敏感性,在这个时间 C57BL/6J 高脂喂养敏感的小鼠与高脂喂养不敏感的小鼠相比血浆胰岛素浓度水平出现显著升高^[30-31]。

DIO-Prone SD 大鼠是一种常用的多基因遗传的肥胖大鼠模型。研究表明,SD 大鼠高脂喂养后只有 50% 会出现肥胖,肥胖的这一部分称为 DIO-Prone SD 大鼠,没有肥胖的称为 DIO-Resistant 大鼠^[32]。1989 年 Levin 等^[33]高脂喂养 100 只 SD 大鼠,然后挑选出肥胖的大鼠进行交配,反复进行最后筛选出了 DIO-Prone 大鼠。肥胖是多基因遗传疾病,携带的致病基因越多个体越容易出现体重增加。普通喂养时 DIO-Prone 大鼠体重正常,使用高脂喂养后即可迅速出现肥胖以及高胰岛素血,血浆瘦素水平上升。本课题组使用 SD 大鼠高脂喂养 8 周,约 40% 成为 DIO-Prone 大鼠^[34]。

NZO (New Zealand obese, NZO) 小鼠是一种会发生肥胖和 2 型糖尿病的多基因模型,这种小鼠饮食摄入增加,自主活动减少,并且胰岛、肝功能下降,在 4~5 周龄 NZO 小鼠即表现出胰岛素抵抗,值得注意的是,这种小鼠对于饮食结构尤其敏感,饲料中不加入碳水化合物时 NZO 小鼠虽然出现胰岛素抵抗和肥胖但血糖正常;加入碳水化合物之后,胰岛功能受到显著影响,NZO 小鼠 2 型糖尿病的发生与肝的脂肪含量有关,当 NZO 小鼠 10 周龄肝脂肪含量 < 10% 时它就不会出现高血糖症和 β -细胞丢失,并且肝的甘油三酯和胆固醇会减少^[35-36]。

UCD (The University of California Davis, UCD) 大鼠模型时将 SD 大鼠与一种 ZDF 瘦鼠杂交而产生的模型,这种 ZDF 瘦鼠瘦素基因时野生型但发生了胰岛功能缺陷,有明显糖尿病,且成年后发生肥胖。UCD 大鼠 3~4 个月内即出现空腹血糖升高并且在低脂、低糖喂养的情况下都会发生糖尿病,雄性和雌性均受影响,但雄性发病比雌性更早。UCD 大鼠会出现许多 2 型糖尿病并发症如白蛋白尿、骨质疏松以及神经损伤。由于它的瘦素受体未发生突变,UCD 大鼠是可以生育的。UCD 大鼠常用于 2 型糖尿病并发症相关研究^[37]。

4 转基因肥胖模型

研究证实人类肥胖与 FTO 基因密切相关,Chris 等^[38]在 2010 年首次在小鼠体内过表达 FTO,不论是普通饮食还是高脂饮食都会导致肥胖,同时该模型出现糖耐量下降。FTO 基因在调节进食与能量消耗方面有重要作用,敲除 FTO 基因后小鼠的体重减轻,但脂肪含量与对照组相仿且进食量增加^[39]。Marc 等^[40]发现在下丘脑 POMC 神经元中 Mfn2 是一种能量代谢的调控因子,它在内质网应激和线粒体-内质网相互作用中有重要作用。敲除 Mfn2 基因后小鼠体重明显增加。此外,机体可以通过消耗棕色脂肪产热从而减轻体重,热基因的表达需要各种协同激活因子的参与,如 PGC-1 α 。干扰素调节因子 (IRF4) 作为一种重要的产热转录因子,可以诱导 PGC-1 α 的表达进而减轻体重。研究表明敲除 IRF4,小鼠的体重显著增加,故 IRF4 敲除鼠可作为转基因肥胖模型^[41]。

转基因肥胖模型的优点是可以在动物体内观察基因过表达或敲除的对机体的生物学效应,但建模非常复杂,购买和饲养的成本非常高。目前来看,转基因模型适用于机制相关研究,而不适用于组学筛选。

5 手术或药物诱导肥胖模型

5.1 手术诱导模型

1942 年 Hetherington 等^[42]首次报道通过破坏下丘脑腹内侧核来建立肥胖大鼠模型,具体方法为:大鼠固定于脑立体定位仪,根据脑定位图谱的坐标将绝缘电极定位于下丘脑腹内侧核,通过一定强度和时间的电流进行损伤。这种肥胖模型的特征是体重显著增加、高胰岛素血症、高脂血症、糖耐量受损以及中重度空腹血糖升高,尽管胰岛素分泌能力正常。近年来有研究者发现损伤室旁核也能增加大鼠的体重,其血浆胰岛素水平也显著升高,但体重下降后胰岛素水平恢复正常^[43-44]。然而,室旁核损伤导致中枢性肥胖的作用机制尚不清楚。

通过手术干预下丘脑可以模拟中枢异常所致肥胖,其优点是稳定性好,与人体中枢异常所引起的肥胖相符合。应用药物或饮食诱导的肥胖对身体的其他器官存在细胞毒性作用,但手术诱导肥胖模型则能够避免这一问题。然而这种方法需要昂贵的仪器,在大鼠下丘脑区域操作难度大,精度要

求很高,对动物需要进行术后护理。此外,由于中枢损伤分泌功能紊乱,动物常出现消化不良。进行手术的肥胖模型相对死亡率较高。

5.2 药物诱导模型

研究表明,腹腔注射谷氨酸钠或金硫葡萄糖能引起下丘脑损伤从而导致肥胖。高剂量谷氨酸钠可以损伤下丘脑弓状核及其邻近区域,导致摄食及能量代谢紊乱,引起肥胖^[45]。谷氨酸钠诱导的肥胖模型会出现高血糖、高脂血症和胰岛素抵抗,但这种方法会抑制肝脂质沉积,所以除了肥胖外它还可以用作非酒精性脂肪肝的动物模型。由于弓状核被破坏,促生长激素释放激素分泌减少,动物往往生长缓慢且体型相对较小^[46]。金硫葡萄糖则是损伤下丘脑腹内侧核,增加食欲引起肥胖。其作用机制尚不明确且金硫葡萄糖价格高昂、造模时间长且腹腔注射动物死亡率高限制了它的应用^[47]。

6 展望

目前应用最广的肥胖动物模型是饮食诱导的肥胖模型,但仍存在一些不足,仍需继续开发周期短、有确定衡量标准的肥胖模型。人类肥胖与个体遗传、饮食、生活行为习惯以及环境因素等密切相关,研究者可以适当采取改变模型的饮食模式,改变运动量等措施,使动物模型更接近人类的疾病状态。在研究哺乳动物的同时,还应看到果蝇、斑马鱼等非哺乳动物寿命短、易于使用基因编辑工具干预的特点,在人群研究的基础上筛选鉴定肥胖相关基因时可以充分加以利用,高效便捷地分析,实现多模型互补研究。

参考文献:

- [1] Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications [J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9 (1): 13-27.
- [2] AJ, Azoulay, Pollak MN. Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: is the fog clearing? [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14 (2): 85-99.
- [3] Leopold P, Perrimon N. Drosophila and the genetics of the internal milieu. [J]. Nature, 2007, 450 (7167): 186-188.
- [4] Pospisilik JA, Schramek D, Schnidar H, et al. Drosophila genome-wide obesity screen reveals Hedgehog as a determinant of brown versus white adipose cell fate [J]. Cell, 2010, 140 (1): 148-160.
- [5] Oka Tea, Nishimura Y, Zang L, et al. Diet-induced obesity in zebrafish shares common pathophysiological pathways with mammalian obesity [J]. BMC Physiol, 2010, 10: 21-34.

- [6] Polakof S, Panserat S, Soengas JL, et al. Glucose metabolism in fish: a review [J]. J Comp Physiol B 2012, 182(8): 1015–1045.
- [7] Wang CY, Liao JK. A mouse model of diet-induced obesity and insulin resistance [J]. Meth Mol Biol, 2012, 821: 421–433.
- [8] Al-Awar A, Kupai K, Veszelka M, et al. Experimental diabetes mellitus in different animal models [J]. Diabetes Res, 2016, 9051426.
- [9] Winzell MS, Ahren B. The high-fat diet-fed mouse [J]. Diabetes, 2004, 53(3): S215–S219.
- [10] Leiter EH. Mice with targeted gene disruptions or gene insertions for diabetes research: problems, pitfalls, and potential solutions [J]. Diabetologia, 2002, 45(3): 296–308.
- [11] Zhang S, Guo W, Wu J, et al. Increased beta-cell mass in obese rats after gastric bypass: A potential mechanism for improving glycemic control [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 2151–2158.
- [12] Lynda M. Williams FMC, et al. The development of diet-induced obesity and glucose intolerance in C57Bl/6 mice on a high-fat diet consists of distinct phases [J]. Plos One, 2014, 9(8): e106159.
- [13] Rothwell NJ, Saville ME, Stock MJ. Effects of feeding a “cafeteria” diet on energy balance and diet-induced thermogenesis in four strains of rat [J]. J Nutr, 1982, 112(8): 1515–1524.
- [14] la Fleur SE, Luijendijk MC, van der Zwaal EM, et al. The snacking rat as model of human obesity: effects of a free-choice high-fat high-sugar diet on meal patterns [J]. Int Obes 2013, 38(5): 643–649.
- [15] Kleinert M, Clemmensen C, Hofmann SM, et al. Animal models of obesity and diabetes mellitus [J]. Nat Rev Endocrinol. 2018. 14(3): 140–162.
- [16] L. C. Pure strains and their contributions in the mouse [J]. Arch Zool Exptl Gene Serc, 1905, 122: 123–126.
- [17] Iwatsuka H, Shino A, Suzuoki Z. General survey of diabetic features of yellow KK mice [J]. Endocrinol Jpn, 1970, 17(1): 23–35.
- [18] Nishimura. Breeding of mice strains for diabetes mellitus [J]. Exp Animals, 1969, 18(4): 147–157.
- [19] Bray GA, York DA. Genetically transmitted obesity in rodents [J]. Physiol Rev, 1971, 51(3): 598–646.
- [20] Butler L. The inheritance of glucosuria in the KK and AY mouse [J]. Can J Genet Cytol, 1972, 14(2): 265–269.
- [21] Swerdloff RS, Batt RA, Bray GA. Reproductive hormonal function in the genetically obese (ob/ob) mouse [J]. Endocrinology, 98(6): 1359–1364.
- [22] Phillips MS, Liu Q, Hammond HA, et al. Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat [J]. Nat Genet, 1996, 13(1): 18–19.
- [23] Aleixandre de Artiñano A, Miguel Castro M. Experimental rat models to study the metabolic syndrome [J]. Br J Nutr, 2009, 102(2): 1246–1253.
- [24] Zhang F, Ye C, Li G, et al. The rat model of type 2 diabetes mellitus and its glycometabolism characters [J]. Exp Anim, 2003, 52(5): 401–407.
- [25] Martinúšková B, Holubová M, Prazienkova V, et al. Lipidized prolactin-releasing peptide improved glucose tolerance in metabolic syndrome; Koletsky and spontaneously hypertensive rat study [J]. Nutr Diabetes, 2018, 8(1): 5.
- [26] Moran TH. Unraveling the obesity of OLETF rats [J]. Physiol Behav, 2008, 94(1): 71–78.
- [27] Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency [J]. N Eng J Med, 1999, 341(12): 879–884.
- [28] Locke AK, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology [J]. Nature, 2015, 518(7538): 197–206.
- [29] Schwartz MW, Porte D Jr. Diabetes, obesity, and the brain [J]. Science, 2005, 307(5708): 375–379.
- [30] Kammel A, Saussenthaler S, Janhert M, et al. Early hypermethylation of hepatic Igfbp2 results in its reduced expression preceding fatty liver in mice [J]. Hum Mol Genet, 2016, 25(12): 2588–2599.
- [31] Baumeier C, Saussenthaler S, Kammel A, et al. Hepatic DPP4 DNA methylation associates with fatty liver [J]. Diabetes, 2017, 66(1): 25–35.
- [32] Levin BE, Triscari J., Hogan S, et al. Resistance to diet-induced obesity: food intake, pancreatic sympathetic tone, and insulin [J]. Am J Physiol, 1987, 252(3 Pt 2): R471–R478.
- [33] Levin BE HS, Sullivan AC. Initiation and perpetuation of obesity and obesity resistance in rats [J]. Am J Physiol, 1989, 256(3 Pt 2): R766–R771.
- [34] Liu JY, Mu S, Zhang SP, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery suppresses hypothalamic PTP1B protein level and alleviates leptin resistance in obese rats [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(3): 2536–2542.
- [35] Leiter EH, Reifsnnyder PC. Differential levels of diabetogenic stress in two new mouse models of obesity and type 2 diabetes [J]. Diabetes 2004; 53(1): S4–S11.
- [36] Lamont BJ, Waters MF, Andrikopoulos S. A low-carbohydrate high-fat diet increases weight gain and does not improve glucose tolerance, insulin secretion or β -cell mass in NZO mice [J]. NutDiabetes, 2016, 6: e194.
- [37] Agrawal R, Zhuang Y, Cummings BP, et al. Deterioration of plasticity and metabolic homeostasis in the brain of the UCD T2DM rat model of naturally occurring type-2 diabetes [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(9): 1313–1323.
- [38] Church C, Moir L, McMurray F, et al. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity [J]. Nat Genet, 2010, 42(12): 1086–1092.
- [39] Gilliam LA, Neuffer PD. Transgenic mouse models resistant to diet-induced metabolic disease: is energy balance the key? [J] J Pharmacol Exp The, 2012; 342(3): 631–636.
- [40] Schneeberger M, Dietrich MO, Sebastian D, et al. Mitofusin 2 in POMC neurons connects ER stress with leptin resistance and

- energy imbalance [J]. Cell, 2013, 155 (1): 172-187.
 - [41] Kong X, Banks A, Liu T, et al. IRF4 is a key thermogenic transcriptional partner of PGC-1alpha [J]. Cell, 2014; 158 (1): 69-83.
 - [42] Hetherington AW, Ranson SW. The relation of various biochemical lesions to adiposity in the rat [J]. J Comp Neurol, 1942, 76: 475-499.
 - [43] Sims JS, Lorden JF. Effect of paraventricular nucleus lesions on body weight, food intake and insulin levels [J]. Behav Brain Res, 1986, 22(3): 265-281.
 - [44] Aravich PF, Sclafani A. Paraventricular hypothalamic lesions and medial hypothalamic knife cuts produce similar hyperphagia syndromes [J]. Behav Neurosci, 1983, 97(6): 970-983.
 - [45] Yulyaningsih E, Rudenko IA, Valdearcos M, et al. Acute lesioning and rapid repair of hypothalamic neurons outside the blood-brain barrier [J]. Cell Rep, 2017, 19 (11): 2257-2271.
 - [46] Miranda RA, Aqostinho AR, Trevenzoli IH, et al. Insulin oversecretion in MSG-obese rats is related to alterations in cholinergic muscarinic receptor subtypes in pancreatic islets [J]. Cell Physiol Biochem, 2014; 33 (4): 1075-1086.
 - [47] Karasawa H, Takaishi K, Kumagae Y. Obesity-induced diabetes in mouse strains treated with gold thioglucose: A novel animal model for studying β -cell dysfunction [J]. Obesity (Silver Spring), 2011, 19 (3): 514-521.
- [收稿日期] 2019-09-01
-
- (上接第 15 页)
- [31] 高宏凯, 郑春秀, 张全义, 等. Goto-Kakizaki 大鼠胃转流手术模型的建立 [J]. 武警医学, 2010, 21 (3): 220-222.
 - [32] 曾松华, 吴良平, 戴晓江, 等. 大鼠胃旁路手术模型建立及影响因素 [J]. 局解手术学杂志, 2016, 23(1): 5-8.
 - [33] 应国文, 仇明. 万焕真. 正常 SD 大鼠 Roux-en-Y 胃旁路术模型的建立 [J]. 河北医药, 2011, 33 (4): 522-523.
 - [34] Abegg K, Corteville C, Docherty NG, et al. Effect of bariatric surgery combined with medical therapy versus intensive medical therapy or calorie restriction and weight loss on glycemic control in Zucker diabetic fatty rats [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2015, 308 (4): R321-329.
 - [35] Tarasco E, Boyle CN, Pellegrini G, et al. Body weight-dependent and independent improvement in lipid metabolism after Roux-en-Y gastric bypass in ApoE*3Leiden.CETP mice [J]. Int J Obes (Lond), 2019, 43, Epub ahead of prin.
 - [36] Shin AC, Zheng H, Berthoud HR. Vagal innervation of hepatic portal vein and liver is not necessary for Roux-en-Y gastric bypass surgery-induced hypophagia, weight loss, and hypermetabolism [J]. Ann Surg, 2012, 255 (2): 294-301.
 - [37] Mendez-Gimenez L, Becerril S, Camoes SP, et al. Role of aquaporin-7 in ghrelin- and GLP-1-induced improvement of pancreatic beta-cell function after sleeve gastrectomy in obese rats [J]. Int J Obes (Lond), 2017, 41 (9): 1394-1402.
 - [38] 郭伟, 张书平, 母松, 等. Roux-en-y 胃旁路术对肥胖大鼠肾脏糖异生的影响 [J]. 基础医学与临床, 2017, 37(6): 834-838.
 - [39] Li F, Sheng C, Song K, et al. Preventative sleeve gastrectomy contributes to maintaining beta cell function in db/db diabetic mouse [J]. Obes Surg, 2016, 26 (10): 2402-2410.
 - [40] 曾子杨, 孙娟. 康维明. 减重代谢手术的历史、现状与展望 [J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40 (5): 581-590.
 - [41] 朱信强, 黄海龙, 蒋学通, 等. 减重代谢手术及其对全身系统的影响 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 24 (3): 276-282.
 - [42] 洪杰, 蔡志聪, 杨为锦, 等. 十二指肠空肠旁路术与全胃 roux-en-y 吻合术对大鼠水钠平衡的影响 [J]. 医学研究杂志, 2018, 47 (10): 81-84.
 - [43] Zhang X, Liu S, Zhang G, et al. Bariatric surgery ameliorates diabetic cardiac dysfunction by inhibiting er stress in a diabetic rat model [J]. Obes Surg, 2017, 27 (5): 1324-1334.
- [收稿日期] 2019-08-29