

• 基础医学 •

文章编号: 1002 - 0217( 2019) 04 - 0317 - 03

## 实验性高脂血症大鼠模型的建立和评价

王 俊 孙雅利 房燕娜 陶梦君 袁 慧

( 皖南医学院 公共卫生学院 安徽 芜湖 241002)

**【摘要】**目的: 采用单纯高脂饮食喂养大鼠, 评价高脂血症动物模型的效果。方法: 将 Wistar 大鼠随机分为空白对照组和高脂乳剂实验组, 每组 10 只。空白对照组给予普通饲料喂养, 高脂乳剂实验组给予高脂乳剂按 1 mL/( 100 g · d) 灌胃, 每日给药 1 次。观察实验期间大鼠的身长、体质量以及 Lee's 指数的变化。结果: 对照组和实验组大鼠体长和体质量, 总体上随着时间的增加而增长, 两组大鼠的体质量和体长差异有统计学意义(  $P < 0.05$  )。两组间 Lee's 指数差异具有统计学意义(  $P < 0.05$  ), 但随着时间的推移有下降趋势。结论: 采用该乳化剂灌胃可促进大鼠体质量增长, 能建立较为理想的高脂血症大鼠模型。

**【关键词】**高脂血症; Lee's 指数; 高脂乳剂

**【中图分类号】**R-332; R 589.2 **【文献标识码】**A

**【DOI】**10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2019. 04. 004

## Establishment and evaluation of experimental hyperlipidemia model in rats

WANG Jun, SUN Yali, FANG Yanna, TAO Mengjun, YUAN Hui

School of Public Health, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

**【Abstract】Objective:** To establish and evaluate the experimental model of hyperlipidemia in rats. **Methods:** Wistar rats were randomly divided into blank control group and experimental group(  $n = 10$  for each group ). Rats in the blank control group were fed with conventional diet, and those in the experimental group were intragastrically administered with simple high-fat emulsion in dose of 1 mL/100g, once a day. Changes, including the body length, body weight and Lee's index were observed in rats during experiment. **Results:** Body length and body weight tended to increase with days for rats in the two groups, and the difference was significant between groups(  $P < 0.05$  ). Lee's index was also different between groups(  $P < 0.05$  ), yet the difference was in downward trend over time. **Conclusion:** High-fat emulsion via intragastric route can lead to body weight increase in rats, which is an ideal technique for developing experimental animal models of hyperlipidemia.

**【Key words】**hyperlipidemia; Lee's index; high fat emulsion

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划( 201810368055 ); 安徽省大学生创新创业训练计划( 201710368066)

收稿日期: 2019-03-04

作者简介: 王 俊( 1979- ), 男, 讲师, 硕士, ( 电话) 13855308415, ( 电子信箱) 147139648@qq.com;

袁 慧, 女, 教授, 硕士生导师, ( 电子信箱) 782213588@qq.com, 通信作者。

- [7] 王爱萍, 蒋敏, 栗宁, 等. 人乳头瘤病毒 16 型 L1 蛋白 B 细胞表位预测[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016( 4) : 442 - 445.
- [8] 李肖甫, 邱翠, 智艳芳, 等. HPV-16 L1 甲基化和 HPV E6/E7 mRNA 检测宫颈病变的临床价值[J]. 郑州大学学报( 医学版), 2016, 51( 1) : 47 - 51.
- [9] MA T, SU Z, CHEN L, et al. Human papillomavirus type 18 E6 and E7 genes integrate into human hepatoma derived cell line Hep G2 [J]. Plos One, 2012, 7( 5) : e37964.
- [10] KING A J, SONSMA J A, VRIEND H J, et al. Genetic diversity in the major capsid L1 protein of HPV-16 and HPV-18 in the netherlands [J]. Plos One, 2016, 11( 4) : e0152782.
- [11] HERNADI Z, GAZDAG L, SZOKE K, et al. Duration of HPV-associated risk for high-grade cervical intraepithelial neoplasia [J]. European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology, 2006, 125( 1) : 114 - 119.
- [12] 杨亚萍, 王建霞, 胥茜, 等. 2013 ~ 2014 年无锡市宫颈癌筛查结果分析[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50( 5) : 451 - 454.
- [13] 王家建, 田其芳, 张甦, 等. 高危型 HPV 阳性妇女子宫颈脱落细胞 HPV L1 蛋白检测的临床意义[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50( 4) : 253 - 257.
- [14] 王小红, 钱艺美, 缪铃, 等. 高危型 HPV E6/E7 mRNA 与宫颈癌相关性分析[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37( 7) : 1003 - 1005.
- [15] 董立军, 宋国军. 人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测联合宫颈活检在宫颈病变中的应用价值[J]. 生殖医学杂志, 2013, 22( 7) : 514 - 516.

高脂血症通常是指血脂水平过高,可直接引起一些严重危害人体健康的疾病,是一种常见的心血管疾病<sup>[1]</sup>。大量流行病学调查和临床研究显示高脂血症是高血压、糖尿病、动脉粥样硬化、冠心病等多种疾病的危险因素<sup>[2]</sup>。目前我国成人高脂血症患病率为18.6%<sup>[3]</sup>,且发病率呈逐年上升的趋势,其病因学、预防和治疗已成为目前的研究热点。由于目前高脂血症的发病机制尚未完全阐明,需要采用高脂血症动物模型以进一步深入研究其病理生理机制,故建立更合理而实用的高脂动物模型尤为重要<sup>[4]</sup>。国际上目前大多采用大鼠建立高脂血症动物模型,其主要分为:高脂乳剂灌胃法、高脂饲料法、静脉注射法。其中高脂乳剂灌胃法较为常用,优点在于实验操作简单,实验过程中不需要对大鼠进行额外干预,动物无呕吐反应,死亡率低,且能够精确确定动物食用量。已有研究者通过高脂乳剂灌胃成功建立高脂血症模型<sup>[5-6]</sup>。本研究采用自制高脂乳剂通过灌胃法制作大鼠高脂血症的模型,并对其有效性和可行性进行评价,为国内研究高脂动物模型提供参考依据。

### 1 材料与方法

1.1 实验动物 选用健康雌性 Wistar 大鼠 20 只,8 周龄,平均体质量(200 ± 20) g,由皖南医学院机能实验中心提供,实验中动物处置符合皖南医学院实验动物伦理委员会要求。

1.2 实验材料 电子天平、分析天平、皮尺、基础饲料(长沙市天勤生物技术有限公司)、高脂乳剂(自制)。

1.3 实验方法 采用基础饲料适应性喂养 1 周后,

将大鼠随机分为两组,每组 10 只,分别标记为空白对照组和高脂乳剂实验组。空白对照组:给予普通饲料喂养。高脂乳剂实验组:给予高脂乳剂灌胃,1 mL/100( g · d),每日给药 1 次。

1.4 高脂乳剂配方 油(玉米) 400 g,糖 150 g,奶粉 80 g,胆固醇 100 g,胆酸钠 10 g,吐温 80 36.4 g,丙二醇 31.1 g,维生素 2.5 g,食盐 10 g,蒸馏水 300 mL 混匀。

1.5 统计方法 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用重复测量方差分析比较不同时间段各组大鼠体质量、体长和 Lee's 指数之间的变化。

### 2 结果

2.1 大鼠体质量的变化 实验组和对照组大鼠在观察期体质量的增长差异有统计学意义( $F = 12.28, P = 0.001$ )。进一步两两比较,结果显示在第 7 周和第 8 周实验组大鼠体质量高于对照组( $P < 0.05$ ),具体结果见表 1。两组大鼠在第一周体质量均有所下降,随后体质量增加,大鼠平均体质量随时间变化情况见图 1。

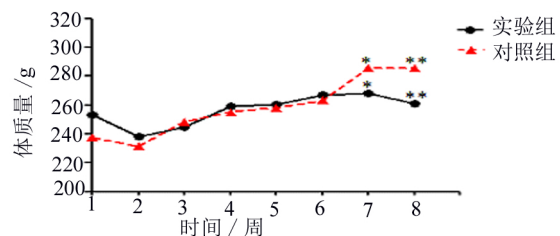


图 1 两组大鼠体质量变化图

表 1 两组大鼠体质量的变化( $\bar{x} \pm s$ , g)

	1 周	2 周	3 周	4 周	5 周	6 周	7 周	8 周
实验组	237.40 ± 17.33	231.30 ± 19.97	248.50 ± 14.10	255.13 ± 16.01	258.00 ± 15.06	263.14 ± 6.97	285.83 ± 11.69*	285.67 ± 7.50*
对照组	253.20 ± 20.02	238.00 ± 7.94	244.50 ± 3.03	259.40 ± 15.61	260.30 ± 13.72	266.70 ± 15.09	268.10 ± 10.68	261.20 ± 14.35

注:与对照组比较,\*  $P < 0.05$ 。

2.2 大鼠体长的变化 大鼠体长定义为大鼠鼻尖到肛门的距离。实验组和对照组的大鼠体长在观察期间差异具有统计学意义( $F = 51.53, P < 0.001$ ),进一步两两比较显示第 5 周对照组和实验组大鼠体长差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )如表 2。两组大鼠的体长在第 1 周均有所下降,随后体长增加。

2.3 Lee's 指数  $Lee's\ index = \sqrt[3]{\frac{体质量(g) \times 10^3}{体长(cm)}}$ 。

采用重复测量方差分析,尽管两组的 Lee's 指数随时间呈下降趋势,实验组的 Lee's 指数仍高于对照组,差异具有统计学意义( $F = 7.55, P = 0.005$ )。不同时点两组比较的结果显示,第 5 周的 Lee's 指数差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )如表 3 所示。Lee's 指数随时间变化情况见图 2。

表2 两组大鼠体长的变化( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{m}$ )

	1周	2周	3周	4周	5周	6周	7周	8周
实验组	20.13 ± 0.36	19.68 ± 0.55	20.65 ± 1.28	20.59 ± 0.56	21.16 ± 0.10*	21.12 ± 0.60	21.76 ± 0.66	22.02 ± 0.62
对照组	20.29 ± 0.89	19.28 ± 0.76	20.06 ± 0.50	20.30 ± 0.87	20.51 ± 0.47	20.80 ± 0.47	21.53 ± 0.52	22.30 ± 0.62

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

表3 实验组和对照组 Lee's 指数的变化

	1周	2周	3周	4周	5周	6周	7周	8周
实验组	305.52 ± 15.08	318.41 ± 10.25	313.50 ± 11.53	312.87 ± 16.15	310.45 ± 11.43*	308.16 ± 6.01	306.10 ± 10.41	295.54 ± 9.90
对照组	314.17 ± 10.78	315.10 ± 10.25	303.93 ± 20.17	309.899 ± 12.12	301.66 ± 5.13	304.84 ± 9.06	296.50 ± 8.89	290.35 ± 7.16

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

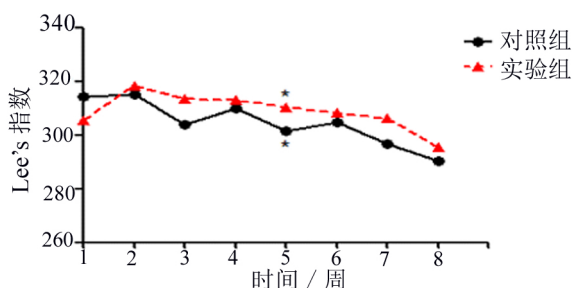


图2 两组大鼠 Lee's 指数变化图

### 3 讨论

目前高脂血症的乳剂灌胃法以油、胆固醇、胆酸钠等为原料,加入适量的乳化剂制成脂肪乳剂。通过模拟人类的高脂饮食,使模型体内相关生化指标迅速上升,具有操作简单、造模时间短、死亡率低等特点<sup>[7]</sup>,被广泛应用于降脂药物的体内筛选。

近年来研究发现,高脂饮食可引起高脂血症,并进一步发展为高血压、糖尿病、动脉粥样硬化、冠心病等多种疾病<sup>[7]</sup>。在实验过程中,对于大鼠高脂血症模型的评价方法一般可分为一般观察性指标和各种生化指标<sup>[8]</sup>。其中一般观察性指标主要包括身长、体质量和 Lee's 指数等。Bunyan 等<sup>[9]</sup>的研究显示 Lee's 指数是一种能够很好反映成年大鼠肥胖程度的有效指数,何明等<sup>[10]</sup>的研究显示该指数和多种血液相关指标具有高度的相关性。

本实验采用乳化剂灌胃方式,建立 Wistar 大鼠高脂血症的模型。实验结果表明,大鼠的体质量和体长总体趋势随着时间的增加而增加,且实验组明显高于对照组。尽管随着时间的延长,大鼠的 Lee's 指数有下降趋势,实验组仍明显高于对照组。结果表明采用这种单纯高脂乳剂配方可以建立较为理想的肥胖大鼠模型。在第 1 周,两组大鼠体长和体质量均出现不同程度下降,这可能与大鼠在灌胃过程中出现的适应性应激反应有关,灌胃一周后大鼠逐渐适应,出现了体质量增长趋势。在分析大鼠 Lee's

指数的变化时,并未出现像大鼠的身长和体质量一样一直增加的情况,这可能与使用该乳化剂灌胃喂养时间较短有关<sup>[11]</sup>,因为在观察期的最后两周实验组的体质量增长才较为明显。在后续研究中,我们将进一步进行肥胖大鼠的血液学和内脏相关指标的检测来评价模型的效果。

综上所述,采用该乳化剂灌胃可较好地促进大鼠体质量增长,能建立较为理想的高脂血症大鼠模型,但是单纯高脂配方要求喂养时间相对较长。

### 【参考文献】

- [1] 胡慧明,朱彦陈,朱巧巧,等.实验性高脂血症动物模型比较分析[J].中国中药杂志,2016,41(20):3709-3711.
- [2] 纪旭,陈雪娇,罗丹,等.降脂药物筛选方法的研究进展[J].中南民族大学学报(自然科学版),2017,36(3):43-48.
- [3] 夏春丽,葛芳,梁秋芳.热敏灸对高脂血症患者血脂的影响[J].浙江中西医结合杂志,2018,28(4):309-311.
- [4] 赵媛媛,覃骊兰,郝二伟.高脂血症动物模型研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(18):215-221.
- [5] 雷晓林,彭菊,李俊葵,等.迈康片对高脂血症大鼠血管保护的作用机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(2):151-155.
- [6] 赵文萃,张宁,周慧琴,等.三七总黄酮对高脂血症大鼠血脂的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(8):143-147.
- [7] ZHOU X,ZHANG W,LIU X *et al.* Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia[J]. Arch Oral Biol, 2015, 60(4): 667-74.
- [8] YAO L,WEI J,SHI S *et al.* Modified linguizhugan decoction incorporated with dietary restriction and exercise ameliorates hyperglycemia,hyperlipidemia and hypertension in a rat model of the metabolic syndrome [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 132-140.
- [9] BUNYAN J,MURRELL EA,SHAH PP. The induction of obesity in rodents by means of monosodium glutamate [J]. British Journal of Nutrition, 1976, 35(1): 25-39.
- [10] 何明,涂长春,黄起壬,等. Lee's 指数用于评价成年大鼠肥胖程度的探讨[J].中国临床药理学与治疗学,1997,2(3):177-179.
- [11] 王点,郭媛媛,邓亚萍,等.从高脂配方和动物特点探讨高脂血症模型的进展[J].医学综述,2015,21(18):3271-3273.