

梁靛,陈奎蓉,程锋,等. 小型猪模型在人类内分泌代谢性疾病研究中的应用进展 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(1): 91-98.

Liang L, Chen KR, Cheng F, et al. Progress in application of miniature swine models in research on human metabolic and endocrine diseases [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(1): 91-98.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.01.013

小型猪模型在人类内分泌代谢性疾病研究中的应用进展

梁靛,陈奎蓉,程锋,田威龙,高九昱,兰干球*,梁晶*

(广西大学动物科学技术学院,南宁 530004)

【摘要】 内分泌代谢性疾病 (metabolic and endocrine diseases) 是危害人类健康、降低生活质量的重要病症之一。肥胖、病毒感染、遗传易感性及免疫功能异常等多种因素均可导致内分泌代谢性疾病的发生,但其致病机制仍不明确。制备适宜动物模型是开展相关研究的关键基础。小型猪在生理解剖结构、机体代谢过程、病理诊断指标等方面与人类极为相似,是制备内分泌代谢性疾病的理想动物模型。本文对小型猪品系、构建疾病模型的方法及现状展开综述,旨在为人类内分泌代谢性疾病动物模型相关研究提供参考。

【关键词】 内分泌代谢性疾病;小型猪;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 01-0091-08

Progress in application of miniature swine models in research on human metabolic and endocrine diseases

LIANG Liang, CHEN Kuirong, CHENG Feng, TIAN Weilong, GAO Jiuyu, LAN Ganqiu*, LIANG Jing*

(College of Animal Science & Technology, Guangxi University, Nanning 530004, China)

Corresponding author: LAN Ganqiu. E-mail: gqlan@gxu.edu.cn; LIANG Jing. E-mail: liangjing@gxu.edu.cn

【Abstract】 Metabolic and endocrine diseases are major diseases that endanger human health and reduce quality of life. Obesity, virus infection, genetic susceptibility, and abnormal immune functions can lead to metabolic and endocrine diseases, but the pathogenesis remains unclear. The preparation of suitable animal models is important for research. Miniature pigs are very similar to humans in terms of physiological and anatomical structures, metabolic processes, and pathological diagnosis indexes. Therefore, they are an ideal animal to model endocrine and metabolic diseases. This article reviews miniature pig strains and the method and current situation of disease model establishment to provide a reference for animal model research of human endocrine and metabolic diseases.

【Keywords】 metabolic and endocrine diseases; miniature pigs; animal models

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

内分泌代谢性疾病包括糖尿病、肥胖症、骨质疏松症和痛风等以体内碳水化合物、脂类物质、蛋白质代谢障碍为特征的生理紊乱性疾病^[1],其中糖尿病已成为继心血管疾病和肿瘤之后的第三大非

【基金项目】 国家自然科学基金(81860150),广西自然科学基金(2017GXNSFBA198157,2018GXNSFAA294038)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (81860150), Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous (2017GXNSFBA198157,2018GXNSFAA294038).

【作者简介】 梁靛(1994—),女,硕士,研究方向:动物遗传育种。Email: liangliangjulie@163.com

【通信作者】 兰干球,男,教授,研究方向:动物遗传育种研究。Email: gqlan@gxu.edu.cn;

梁晶,男,讲师,研究方向:动物遗传育种研究。Email: liangjing@gxu.edu.cn。

* 共同通信作者

传染性疾病,严重威胁人类健康。近年来,我国更是成为世界上糖尿病第一大国^[2],其它内分泌代谢性疾病亦成为困扰人们正常生活的常发病^[3-5]。虽然内分泌代谢性疾病患病率呈逐年升高的趋势^[6],但由于对发病原因、致病机制以及治疗靶点尚无确切阐明,使之成为人类健康的长期困扰,开展相关机制研究已成为人类医学研究的热点之一。其中,构建适宜的动物模型,是对内分泌代谢性疾病深入研究的重要基础。

利用啮齿类动物模型开展疾病研究是目前比较成熟的手段^[7],但因其与人类在遗传背景、组织结构、生理代谢及发病机制等方面还存在一定差距,因此,制备生理病理特征与人类更为相近的实验动物模型非常必要。非人灵长类动物作为一种临床前动物模型,不仅在基因水平上和人类极为相似,而且在内分泌代谢性疾病的研究中可以更加确定药物对人类的安全性和有效性^[8],但其局限是可供研究的动物数量有限、研究费用较高、实验技术与设备普及程度较低,还可能会面临伦理问题^[9]。近年来,国内外学者开始应用小型猪构建内分泌代谢性疾病模型,由于其在生理生化指标、解剖结构、饮食特点、药物代谢和疾病发生发展等方面与人类十分相似,越来越多的研究人员开始对小型猪疾病模型展开更为全面深入的研究^[10-13]。本文对应用小型猪构建内分泌代谢性疾病动物模型的研究进展进行综述。

1 建模小型猪品系及来源

小型猪品系繁育工作在欧美等发达国家先于我国开展,当前包括日本、捷克、美国、德国和法国等地区的小型猪品系已广泛用于科学研究,国内小型猪品系也依据地域特点拥有各自优势^[14]。同时,各地区亦不断开展新品系的繁育工作。

1.1 国外小型猪

发达国家地区通常采用异地异源猪种杂交的方法进行品系繁育工作,因此小型猪血缘繁杂、遗传基础差异大^[15]。目前,国外已报道的不同小型猪品系信息如表 1 所示。以往的报告指出,国际上常用于科学研究的小型猪品系包括:美国明尼苏达-霍麦尔(Minnesota-Hormel)品系,源自卡塔利娜岛野猪(Catalina Island pig)、几内亚野猪(Guinea hops)、皮纳森林野猪(Piney woods rooters)和关岛猪(Raslans pig)的杂交繁育^[16],为首例小型猪品系,于

1949 年完成;美国皮特曼-摩尔(Pitman-Moor)品系,源自佛罗里达半岛内野猪的选育^[17],由皮特曼-摩尔制药公司完成;美国汉福德(Hanford)品系,源自皮特曼-摩尔品系小型猪和派洛斯猪(Palouse pig)杂交后代与拉布哥猪(Labco pig)的杂交繁育^[18],由亨浮尔德研究所完成;美国艾塞克斯(Essex)品系,源自德克萨斯州内猪种选育^[19];美国尤卡坦(Yucatan)品系,源自尤卡坦半岛内野猪和美国中部野猪的杂交繁育^[17];美国奥萨博(Ossabaw)品系,源自佐治亚州奥萨博岛内野猪的选育^[16];美国内布拉斯加(Nebraska)品系,源自皮特曼-摩尔品系小型猪和洪都拉斯境内矮小猪的杂交繁育^[17];德国哥廷根(Gottingen)品系,源自明尼苏达-霍麦尔品系小型猪和越南小型野猪杂交后代与德国兰德瑞斯(Landrace)品系改良猪的杂交繁育^[17];法国科西嘉(Corsica)品系,源自科西嘉岛内半野生猪的选育^[17],以及日本的阿咪尼(Oh mini)、克劳恩咪尼(Clawn mini)和会津(Huei-Jin)等^[19]小型猪品系。

相关研究表明,奥萨博和尤卡坦等品系小型猪具有节俭型基因,易通过特定饮食诱发高血压、肥胖、糖尿病和胰岛素抵抗等疾病^[15],同时具有繁殖性能高、性情温顺和便于操作等特点,是主要应用于内分泌代谢性疾病建模的国外小型猪品系。

1.2 国内小型猪

天然封闭群特性和高度近交育种等先天条件^[20]是我国小型猪繁育的主要优势,通过种源选育和近交繁殖可以保证猪群遗传背景清晰和表观性状稳定^[21]。目前,国内已报道的不同小型猪品系信息如表 2 所示。国内经过实验动物化培育的品系主要包括:王爱德等^[22]对广西巴马地区固有香猪近交选育而获得的广西巴马小型猪,贵州从江地区固有香猪经过长期自然选择和人为定向培育而获得的贵州小型猪^[23],陈明飞等^[24]对川黔交界山区固有香猪引种和近交选育而获得的中国农大小型猪,海南地区固有香猪经过种源和近交选育而获得的五指山小型猪^[25];西藏地区固有香猪经过种源选育而获得的西藏小型猪^[26],潘伟荣等^[27]对云南西双版纳地区固有香猪引种和近交选育而获得的版纳微型猪,以及甘南藏族自治州地区固有香猪经过长期自然选择和人为近交选育而获得的甘肃蕨麻猪等品系^[28]。国内各品系小型猪通过实验诱导发病可表现出较为理想的疾病表征与生理药理代谢特点,对内分泌代谢性疾病的建模研究具有重要意义。

2 建模方法

内分泌代谢系统以反馈调节为主要机制在机体内发挥生理调控作用,下丘脑-垂体-靶腺体轴和内分泌腺-体液代谢物质之间均存在反馈调节^[29-31]。细菌和病毒感染等外在因素,以及先天遗传和激素分泌异常等内在因素^[32-33]均可导致反馈调节过程紊乱,诱导疾病发生。通过人为干预机体正常反馈调节过程,可以构建内分泌代谢性疾病实验动物模型。依据方法不同,一般分为自发型动物模型、诱导型动物模型、手术法动物模型和基因工程动物模型。

2.1 自发型动物模型

在自然繁育过程中,基因组出现突变导致表型发生特定改变后,通过回交和测交等方法人为干预,以选育出该表型稳定遗传的品系,是构建自发

型动物模型的常用手段^[34]。此种模型与人类疾病发生发展过程十分相似,被应用于高血压、糖尿病和肥胖症^[35]的研究中,尤其适用于多基因诱导致病机制探讨和致病基因的筛选鉴定等方面^[36]。适用于构建自发型模型的主要有哥根廷小型猪和尤卡坦小型猪两个品系^[15],但由于饲养成本较高、实验条件苛刻,限制了此种方法的发展。

2.2 诱导型动物模型

通过特定饮食饲喂或化学药物注射,诱导实验动物发病是构建诱导型动物模型的常用手段。此种模型对研究人类疾病终末器官损伤等方面具有重要意义。高脂高糖饮食诱导一般用于高血压、糖尿病、肥胖症和痛风症等疾病的研究,链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)或四氧嘧啶(alloxan, ALX)注射诱导一般用于糖尿病和高血压等疾病的研究。相磊等^[37]应用高脂高糖饮食诱导成功构建小型猪糖

表 1 国外小型猪品系信息

Table 1 Information of overseas miniature swine strains

来源 Source	品系 Strain	生物学特点 Biological characteristics	主要用途 Main purpose
	哥廷根小型猪 Gottingen minipigs	繁殖能力强,性格温顺,白色均匀肤色。 Strong reproductive ability, gentle personality, even white skin color.	致畸、药物代谢、器官移植、皮肤移植等研究。 Research of causing deformities, drug metabolism, organ transplantation and skin transplantation.
德国 Germany	尤卡坦小型猪 Yucatan miniature swine	皮下色素沉积均匀、被毛稀少、性情温顺,脂肪沉积能力强。 Uniform subcutaneous pigmentation, sparse coat, docile temperament, strong fat deposition ability.	糖尿病、肥胖、先天性室间隔缺损、皮肤实验等研究。 Research of diabetes, obesity, congenital ventricular septal defect and skin experiments.
	辛克莱小型猪 Sinclair miniature swine	白色被毛、生长缓慢、能够高度自发形成退化性恶性黑色素瘤。 White coat, slow growth, high spontaneous formation of degenerative malignant melanoma.	骨质疏松症、皮肤病、肿瘤等研究。 Research of osteoporosis, skin diseases and tumors.
	美国国立卫生研究所小型猪 NIH minipig	针对移植研究进行近交培育,为 SLA 抗原近交选育后模型。 Inbred breeding for transplantation research, a model of SLA antigen inbred breeding.	器官移植、移植排异、疾病抵抗、转基因、基因治疗等研究。 Research of organ transplantation, transplant rejection, disease resistance, genetic modification and gene therapy.
美国 America	汉福德小型猪 Hanford miniature swine	白色皮肤被毛,皮下脂肪少,心脏大小和侧支循环与人类相近。 White skin and coat, less subcutaneous fat, heart size and collateral circulation similar to humans.	皮肤肿瘤、化妆品、心血管疾病等研究。 Research of skin tumors, cosmetics and cardiovascular diseases.
	奥萨博小型猪 Ossabaw Island hog	具有较长吻突、厚重硬毛,由于环境因素进化出“节俭基因”。 Long anastomoses, thick bristles, evolved a “thrifty gene” due to environmental factors.	代谢综合征、2 型糖尿病等研究。 Research of metabolic syndrome and type 2 diabetes.

表 2 国内小型猪品系信息

Table 2 Information of miniature swine strains in China

来源 Source	品系 Strain	生物学特点 Biological characteristics	主要用途 Main purpose
广西 Guangxi	广西巴马小型猪 Guangxi Bama miniature swine	耐粗饲,早熟多产,遗传特性稳定,内分泌等生理系统与人类相似。 Tolerance to rough feeding, early maturity and high yield, stable genetic characteristics, endocrine physiological system is similar to humans.	代谢综合征、糖尿病、肥胖症、药理毒理学检验等研究。 Research of metabolic syndrome, diabetes, obesity, pharmacology and toxicology test.
贵州 Guizhou	贵州小型猪 Guizhou miniature swine	基因高度纯合,近亲繁殖不易退化,透皮类药物高敏感。 Genes are highly homozygous, not easy to degenerate in inbreeding, highly sensitive to transdermal drugs.	皮肤移植实验研究,生产安全检定。 Research of skin transplantation experiment, production safety verification.
海南 Hainan	五指山小型猪 Wuzhishan miniature swine	遗传稳定,巴氏杆菌强敏感性,冠心病遗传易感性。 Genetic stability, strong Pasteurella sensitivity, genetic susceptibility to coronary heart disease.	疫苗生产安全检测、比较医学、动脉粥样硬化等研究。 Vaccine production safety testing, the research of comparative medicine and atherosclerosis.
西藏 Xizang	西藏小型猪 Xizang miniature swine	高原型猪种,生命力、抗病力、抗应激和术后抗感染能力强。 A high prototype pig breed, the characteristics of vitality, disease resistance, anti-stress and strong postoperative anti-infection ability.	抗病力、抗应激、术后恢复等研究。 Research of disease resistance, anti-stress and postoperative recovery.
云南 Yunnan	版纳微型猪 Banna miniature swine	遗传稳定,性成熟早。 Genetic stability, early sexual maturity.	近交系培育实验,异种移植实验等研究。 Inbred line breeding experiments and xenotransplantation experiments.
甘肃 Gansu	蕨麻小型猪 Juema miniature swine	高原型小型猪,生长发育缓慢,皮下脂肪薄,抗寒性强,耐粗饲。 High prototype miniature pig, slow growth and development, thin subcutaneous fat, strong cold resistance, resistance to rough feeding.	外科、骨科、高原疾病模型等研究。 Research of surgery, orthopedics, and plateau disease models.

尿病模型后发现,饮食诱导可引起小型猪脂肪堆积,内脏脂肪堆积尤为明显,血液生化指标呈高脂血症并伴有肾功能损伤。Renner 等^[38]应用高脂高糖饮食诱导成功构建小型猪糖尿病模型后发现,血清中 GLP-1 浓度显著下降,并且与血糖浓度呈负相关($P < 0.05$),吴延军等^[39]通过高脂高糖饲料联合低剂量 STZ 诱导成功构建小型猪糖尿病模型,全部实验小型猪均发生二型糖尿病症状,包括胰岛素抵抗和葡萄糖耐受损伤。戎亦骊等^[40]应用高脂高盐饮食诱导成功构建小型猪高血压模型后发现,饮食诱导 8 周可建立小型猪高血压模型,其发病机制可能与影响肾功能进而激活 RAS 系统和 AVP-AQP-2 有关。陈民利等^[41]采用维生素 D3 和异丙肾上腺素复合高脂饮食的方法建立了小型猪慢性心肌缺血模型,并利用无创遥测技术对小型猪慢性心肌缺血模型的症状进行检测与评价。由于此种建模方法具有较好的可控性与操作性,被研究者广泛应用。

2.3 手术法动物模型

经由外科手术切除或改造动物内分泌代谢系统器官可以导致机体代谢紊乱,是构建手术法动物模型的常用手段。此种模型对于研究人类疾病器质性损伤引发的代谢异常及代谢代偿过程十分重要。全部或部分胰腺切除一般用于糖尿病和肥胖症等疾病的研究,肾手术法一般用于肾源性高血压的研究。Jung 等^[42]通过胰腺切除构建小鼠糖尿病模型,发现胰腺部分切除手术能够一定程度上诱导小鼠产生糖尿病,并且诱导胰岛 β 细胞的再生。赵鹏^[43]通过对大鼠进行“两肾一夹”手术成功构建高血压模型,发现建模后 12 周,高血压大鼠心肌损伤和纤维化程度明显,而赖氨大黄酮可以缓解高血压大鼠心肌损伤和纤维化程度。由于应用小型猪构建手术法模型成本相对较高,此类研究结果报道相对较少。

2.4 基因工程动物模型

通过转基因、基因打靶和基因编辑等基因重组

技术,人为地修饰、改变或干预生物固有 DNA 组成,从而获得稳定遗传的动物品系,是构建基因工程动物模型的常用手段。此种模型对于研究人类疾病发病过程的分子机制、了解可能的致病基因和预防疾病的发生发展具有重要意义。单基因敲除、多基因敲除或线粒体突变常用于糖尿病和肥胖症等疾病的研究,DNA 靶向修饰技术常用于高血压的研究。Klymiuk 等^[44]指出,应用基因敲除技术构建杜氏肌营养不良(DMD)和囊肿性纤维化(CF)模型猪,对该疾病的靶向治疗 and 安全性评价具有重要意义。刘玉敏^[45]通过 CRISPR 技术对西藏小型猪靶向基因进行编辑,发现 GHR 杂合敲除西藏小型猪可以进行交配繁殖,以获得 GHR 纯合敲除个体。袁益琳^[46]应用 CRISPR/Cas9 系统,结合体细胞核移植技术一步成功构建 ApoE 纯合敲除猪模型,为通过小型猪建模了解动脉粥样硬化早期病理机制打下了坚实基础。

3 内分泌代谢性疾病动物模型研究趋势

构建适宜的内分泌代谢性疾病动物模型对于发现、验证和优化治疗方法,以及确保其安全用于人类是必不可少的过程。当前阶段用于构建相关疾病模型的实验动物主要有啮齿类、小型猪、大型动物类、非人灵长类等,每一种动物模型均有其优势和局限。了解各种动物模型的优缺点,对疾病的机理探索、靶向治疗和前期预防具有重要意义。

小型猪具有体积小、方便操作、易于饲养管理等优势,其解剖学、生理机能和代谢特点亦与人类较为相似。虽然猪比非人灵长类动物在遗传上与人类相距更远,但其繁殖周期更快、单胎产仔数更高,在多世代的动物模型研究中更具优势。相对于啮齿类动物,猪在进化上与人类更为接近,其基因组序列与人类具有更高的同源性,在消化吸收、营养代谢和内分泌代谢等方面也与人类较为一致。因此,在研究内分泌代谢性疾病方面,利用小型猪制作疾病模型,具有其他实验动物不可替代的优越性。不同品系小型猪以其各自特点适用于不同研究目的的建模实验中。尤卡坦品系、哥廷根品系、阿咪尼品系和培品托品系的小型猪性情温顺,十分适合需要反复操作和密切接触的长期研究当中;汉福德品系和哥廷根品系的小型猪被毛为纯白色,皮肤素沉积均匀,十分适合需要观察体表变化的研究;奥萨博(Ossabaw)小型猪是代谢综合征和 2 型

糖尿病的易感模型。由于疾病控制和产权保护等因素,国际间小型猪关联研究很难开展。目前,我国小型猪建模亦取得重要成果,Li 等^[47]通过连续 6 周高脂高蔗糖饮食饲喂,成功构建巴马小型猪代谢综合征病理模型,并发现试验组小型猪出现高血脂症、脂质沉积、高胰岛素,以及由炎症因子等引发的肾小管上皮细胞凋亡增多,说明长期饮食诱导可引起巴马小型猪代谢综合征和慢性肾组织损伤。陈民利^[48]在报告中指出,五指山小型猪和西藏小型猪在高脂饲养条件下均易产生动脉粥样硬化(AS),并伴随肥胖、高血脂、高血压、炎症和胰岛素抵抗等多种与人类相似的临床症状;但是,二者在 AS 发病的病症特点和易感基因方面存在诸多差异,五指山小型猪适合于外周胰岛素抵抗的代谢性疾病模型研究,而西藏小型猪更适用于中心型胰岛素抵抗的心血管疾病模型研究。王郭琦等^[49]的研究表明,腺嘌呤和地塞米松联用可以成功构建贵州小型猪肾阳虚模型,建模后小型猪表现出畏寒喜暖、生殖减退、精神萎靡和消瘦等典型肾阳虚症状。魏杰等^[50]在报告中指出,中国农大小型猪具有基因纯、健康敏感和抗逆性强等特点,在代谢性疾病动物模型中具有重要作用。Gregory 等^[51]的研究表明,通过部分结扎版纳微型猪胰腺可以构建慢性胰腺炎模型,其严重程度与结扎后饲喂时间呈正相关($P < 0.05$)。石兴勇等^[14]在报告中指出,我国目前各具特色的实验用小型猪品系需要增加投入,利用先进的科学技术例如基因编辑和动物克隆技术,加速小型猪的定向化培育进程。由此可见,各品系小型猪以其独有的优势,对不同建模方法呈现出极具特征的病理特点和外在病变表象,逐渐成为人类内分泌代谢性疾病相关研究的理想动物模型。

4 总结与展望

构建动物模型是研究人类内分泌代谢性疾病的关键手段,对降低该类疾病的发病率、保护人类健康具有重要意义。发达国家地区较早应用小型猪构建动物模型,我国应加强相关研究进度,并充分发挥本土小型猪优势。通过多种方式均可以构建内分泌代谢性疾病动物模型,应依据研究方向选择适合的建模方法,对疾病的致病途径、代谢特点、遗传易感性和治疗手段等方面分别阐明。综上所述,应用小型猪建立内分泌代谢性疾病动物模型对发病机制等相关问题的深入研究至关重要。随着

建模技术和研究手段的不断发展,未来应加强在基因水平上的研究,用以全面了解相关疾病的遗传基础和可能的发病机制。

参 考 文 献(References)

- [1] 尹利军, 王晓慧. 雄激素及其受体在肥胖、肥胖相关疾病及糖脂代谢紊乱中的作用 [J]. 生理学报, 2018, 70(3): 319-328.
Yin LJ, Wang XH. Research advance in the effects of androgen and its receptor on the development of obesity, obesity-related diseases and disorders of glucose and lipid metabolism [J]. Acta physiol Sin, 2018, 70(3): 319-328.
- [2] Hu JM, Zhang XE. Impact of epidemic rates of diabetes on the chinese blood glucose testing market [J]. J Diabetes Sci Technol, 2011, 5(5): 1294-1299.
- [3] Lehrer SP. Obesity and aggressive prostate cancer [J]. Cancer, 2020, 126(10): 2319-2319.
- [4] Kim SK, Chung JY, Park YJ, et al. Modified pedicle subtraction osteotomy for osteoporotic vertebral compression fractures [J]. Orthop Surg, 2020, 12(2): 388-395.
- [5] Yin C, Liu B, Wang P, et al. Eucalyptol alleviates inflammation and pain responses in a mouse model of gout arthritis [J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(9): 2042-2057.
- [6] 曹新西, 徐晨婕, 侯亚冰, 等. 1990-2025 年我国高发慢性病的流行趋势及预测 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(1): 14-19.
Cao XX, Xu CJ, Hou YB, et al. The epidemic trend and prediction of chronic diseases with high incidence in China from 1990 to 2025 [J]. Chin J Prev Control Chron Dis, 2020, 28(1): 14-19.
- [7] 包思宇, 汪小燕, 丁小强, 等. 急性肾损伤后慢性肾脏病的动物模型应用 [J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 12(35): 954-959.
Bao SY, Wang XY, Ding XQ, et al. Application of animal model of chronic kidney disease after acute kidney injury [J]. Chin J Nephrol, 2019, 12(35): 954-959.
- [8] 郑宏毅, 郑永唐. 非人灵长类动物: 免疫学基础研究到临床应用的桥梁 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(8): 1121-1130.
Zheng HY, Zheng YT. Nonhuman primates: connections from bench to bed in immunological researches [J]. Chin J Immun, 2018, 34(8): 1121-1130.
- [9] Ohl F, Meijboom F. Ethical issues associated with the use of animal experimentation in behavioral neuroscience research [J]. Curr Top Behav Neurosci, 2015, 19: 3-15.
- [10] Connolly JM, Stevenson RS, Railer RF, et al. Impairment of wound healing by reactive skin decontamination lotion (RSDL) in a Göttingen minipig model [J]. Cutan Ocul Toxicol, 2020, 39(2): 143-157.
- [11] Eddleston M, Clutton RE, Taylor M, et al. Efficacy of an organophosphorus hydrolase enzyme (OpdA) in human serum and minipig models of organophosphorus insecticide poisoning [J]. Clin Toxicol (Phila), 2020, 58(5): 397-405.
- [12] Uthoff J, Larson J, Sato TS, et al. Longitudinal phenotype development in a minipig model of neurofibromatosis type 1 [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5046.
- [13] McAdams DH, Lal M, Lai M, et al. Feasibility study for the rectal route of administration for gentamicin evaluated in the neonatal minipig model [J]. J Pharm Sci, 2020, 109(2): 992-1001.
- [14] 石兴勇, 王吉, 陈斌. 我国实验小型猪的发展现状及展望 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(1): 104-109.
Shi XY, Wang J, Chen B. Current status and prospect of research of experimental miniature swine in China [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(1): 104-109.
- [15] Kim H, Song KD, Kim HJ, et al. Exploring the genetic signature of body size in Yucatan miniature pig [J]. PLoS One, 2015, 10(4): 1217-1232.
- [16] Kristi HL, Keith NN, Aaron SM, et al. Pigs in toxicology: breed differences in metabolism and background findings [J]. Toxicol Pathol, 2016, 44(4): 575-590.
- [17] Yan X, Wu Y, Zhong F, et al. iTRAQ and PRM-based quantitative proteomics in T2DM-susceptible and -tolerant models of Bama mini-pig [J]. Gene, 2018, 675: 119-127.
- [18] 乔翠, 许崇波, 张兴会, 等. 荷包猪一类缺失型 SLA-3 等位基因的克隆及生物信息学分析 [J]. 生物技术通报, 2012, 9: 87-93.
Qiao C, Xu CB, Zhang XH, et al. Cloning and analyzing a deleted type of SLA-3 allele in hebao pigs by bioinformatics [J]. Biotechnol Bull, 2012, 9: 87-93.
- [19] 王秀鹏. 广西巴马小型猪基础数据的获得和生理生化异常个体的筛选 [D]. 合肥: 中国科学技术大学; 2012.
Wang XP. Acquisition of basic data and screening of physiological and biochemical abnormal individuals in Guangxi Bama miniature pigs [D]. Hefei: University of Science and Technology of China; 2012.
- [20] Wang LG, Mu YL, Xu LY, et al. Genomic analysis reveals specific patterns of homozygosity and heterozygosity in inbred pigs [J]. Animals, 2019, 9(6): 314.
- [21] 周亭亭. 广西巴马小型猪 HSL 基因表达与 2 型糖尿病的相关性研究 [D]. 南宁: 广西大学; 2016.
Zhou TT. Relationship between HSL gene expression and type 2 diabetes mellitus in Guangxi Bama miniature pigs [D]. Nanning: Guangxi University; 2016.
- [22] 王爱德. 广西巴马小型猪的选育历史(1987 ~ 2004 年) [J]. 中国实验动物学会第六届学术年会论文集 [C]. 北京: 中国实验动物学会; 2004.
Wang AD. Breeding history of Guangxi Bama miniature pig(1987 ~ 2004) [J]. Proceedings of the sixth annual meeting of the society of laboratory animals of China [C]. Beijing: Chinese Society of Laboratory Animals; 2004.
- [23] 郭源梅, 李龙云, 赖昭胜, 等. 中国地方猪种利用现状与展望 [J]. 江西农业大学学报, 2017, 39(3): 427-435.
Guo YM, Li LY, Lai ZS, et al. Present status and prospect of

- utilization of indigenous pig breeds in China [J]. *Acta Agr Univ Jiangxiensis*, 2017, 39(3): 427-435.
- [24] 陈明飞, 许厚强, 陈伟, 等. 贵州从江香猪与中国农大小型猪 I 系的杂交性能 [J]. *贵州农业科学*, 2015, 43(6): 120-122.
- Chen MF, Xu HQ, Chen W, et al. Crossing performance of guizhou congjiang xiang pig×i line of china agricultural university mini-pig [J]. *Guizhou Agr Sci*, 2015, 43(6): 120-122.
- [25] 郁晨, 刘志华, 潘永明, 等. 高脂环境下五指山小型猪和西藏小型猪冠心病相关血脂和炎症易感基因的表达 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(5): 1-10.
- Yu C, Liu ZH, Pan YM, et al. Expression of coronary artery disease-related blood lipid and inflammatory susceptibility genes in Wuzhishan minipigs and Tibetan minipigs under a high-fat diet environment [J]. *Chin J Comp Med*, 2019, 29(5): 1-10.
- [26] 凌霄, 项煜强, 陈飞龙, 等. 西藏小型猪大肠埃希菌感染性腹泻模型的建立及葛根苓连汤对其作用分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(3): 125-131.
- Ling X, Xiang YQ, Chen FL, et al. Mechanism of gegen qinlian tang in an escherichia coli-infected diarrheamodel of tibetan miniature pigs [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2018, 24(3): 125-131.
- [27] 潘伟荣, 查星琴, 成文敏, 等. 版纳微型猪近交系 AO 血型 A 基因的克隆及生物信息学分析 [J]. *云南农业大学学报(自然科学)*, 2018, 33(1): 56-62.
- Pan WR, Cha XQ, Cheng WM, et al. Cloning and bioinformatics analysis of AO blood group a gene in banna mini-pig inbred line [J]. *J Yunnan Agr Univ (Nat Sci)*, 2018, 33(1): 56-62.
- [28] Xu YY, Tian XX, Chen LL, et al. The complete mitochondrial genome of Juema pig *Sus scrofa* (Suina; Suidae) from southern Gansu [J]. *Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal*, 2016, 27(5): 3697-3698.
- [29] Murray PG, Higham CE, Clayton PE. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-GH axis: the past 60 years [J]. *J Endocrinol*, 2015, 226(2): 123-140.
- [30] Kang H, Kenealy TM, Cohen RE. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis and thyroid hormone regulation interact to influence seasonal breeding in green anole lizards (*Anolis carolinensis*) [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2020, 292: 1134-1146.
- [31] Parasteh M, Saremi A, Ahmadi A, et al. The effect of aerobic training on serum levels of adiponectin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis and sperm quality in diabetic rats [J]. *Urol J*, 2019, 16(6): 592-597.
- [32] Campbell MR. Review of current status of molecular diagnosis and characterization of monogenic diabetes mellitus: a focus on next-generation sequencing [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2020, 20(4): 413-420.
- [33] Heng XP, Li XJ, Li L, et al. Therapy to obese type 2 diabetes mellitus: how far will we go down the wrong road? [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(1): 62-71.
- [34] 邹迪莎, 于健. 巴马小型猪动物模型在医学领域的研究进展 [J]. *中国畜牧兽医*, 2017, 44(4): 1128-1134.
- Zhou DS, Yu J. Research progress on animal models of bama miniature pigs in the field of medicine [J]. *Chin Anim Husbandry Vet Med*, 2017, 44(4): 1128-1134.
- [35] Bellinger DA, Merricks EP, Nichols TC. Swine models of type 2 diabetes mellitus: insulin resistance, glucose tolerance, and cardiovascular complications [J]. *ILAR J*, 2006, 47(3): 243-258.
- [36] 戚文军. 西藏小型猪糖尿病模型的建立及胰岛细胞分离纯化的研究 [D]. 广州: 南方医科大学; 2013.
- Qi WJ. The generation of diabetes model of tibet minipig and the studies on the isolation and purification of islet cell [D]. Guangzhou: Southern Medical University; 2013.
- [37] 相磊, 陈华, 赵德明. 高糖高脂饲料诱导的小型猪肥胖模型 [J]. *实验动物科学*, 2019, 36(4): 1-9.
- Xiang L, Chen H, Zhao DM. High fat and high sugar diet induced the fat model of bama miniature pigs [J]. *Lab Anim Sci*, 2019, 36(4): 1-9.
- [38] Renner S, Blutke A, Dobenecker B, et al. Metabolic syndrome and extensive adipose tissue inflammation in morbidly obese Göttingen minipigs [J]. *Mol Metab*, 2018, 16: 180-190.
- [39] 吴延军, 夏攀洁, 兰干球, 等. 高脂高糖饲料联合低剂量链脲佐菌素 (STZ) 诱导广西巴马小型猪 2 型糖尿病动物模型的建立 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2017, 36(6): 2393-2398.
- Wu YJ, Xia PJ, Lan GQ, et al. Combination of high fat/high carbohydrates diet and low-dose Streptozotocin (STZ) induced a model for type 2 diabetes in guangxi bama minipig [J]. *Genom Appl Biol*, 2017, 36(6): 2393-2398.
- [40] 戎亦璐, 潘永明, 黄俊杰, 等. 高脂高盐饮食诱导巴马小型猪高血压模型的建立及其机制探讨 [J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(4): 474-479.
- Rong YL, Pan YM, Huang JJ, et al. Establishment of a Bama minipig model of hypertension induced by high fat and high salt diet and its mechanism [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2018, 26(4): 474-479.
- [41] 陈民利, 潘永明, 陈亮, 等. 小型猪慢性心肌缺血模型的建立与无创遥测技术的应用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(5): 16-18.
- Chen ML, Pan YM, Chen L, et al. Establishment of chronic myocardial ischemia model in minipigs and application of noninvasive telemetry technique [J]. *Chin J Comp Med*, 2017, 27(5): 16-18.
- [42] Jung HS, Ahn YR, Oh SH, et al. Enhancement of beta-cell regeneration by islet transplantation after partial pancreatectomy in mice [J]. *Transplantation*, 2009, 88(3): 354-359.
- [43] 赵鹏. RHL 抑制高血压大鼠心肌损伤和纤维化的实验研究 [D]. 唐山: 华北理工大学; 2019.
- Zhao P. The inhibitory effect of rhl on myocardial tissue damage and fibrosis in hypertensive rats [D]. Tangshan: North China University of Science and Technology; 2019.
- [44] Klymiuk N, Seeliger F, Bohlooly YM, et al. Tailored pig models for preclinical efficacy and safety testing of targeted therapies

- [J]. *Toxicol Pathol*, 2016, 44(3): 346-357.
- [45] 刘玉敏. 利用 CRISPR/Cas9 基因修饰技术制备微型小鼠和微型西藏小型猪的初步研究 [D]. 广州: 南方医科大学; 2018. Liu YM. Preliminary study on generation of micro mice and micro Tibetan minipigs using the CRISPR/Cas9 system [D]. Guangzhou: Southern Medical University; 2018.
- [46] 袁益琳. 利用 CRISPR/Cas9 技术构建 ApoE^{-/-} 猪模型 [D]. 南京: 南京医科大学; 2016. Yuan YL. Generation of ApoE^{-/-} pigs by CRISPR/Cas9 technology [D]. Nanjing: Nanjing Medical University; 2016.
- [47] Li L, Zhao Z, Xia J, et al. A long-term high-fat/high-sucrose diet promotes kidney lipid deposition and causes apoptosis and glomerular hypertrophy in bama minipigs [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): 428-434.
- [48] 陈民利. 西藏小型猪和五指山小型猪的生理特点及其动脉粥样硬化的发病特征比较研究 [J]. *实验动物与比较医学*, 2018, 38(5): 325-328. Chen ML. Comparative study on physiological characteristics and atherosclerotic characteristics of Tibet miniature pig and Wuzhishan miniature pigs [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2018, 38(5): 325-328.
- [49] 王郭琦, 吴曙光, 陈明飞, 等. 贵州小型猪肾阳虚动物模型的建立 [J]. *贵州科学*, 2019, 37(5): 48-51. Wang GQ, Wu SG, Chen MF, et al. Construction of kidney yang deficiency animal model with Guizhou miniaturepigs [J]. *Guizhou Sci*, 2019, 37(5): 48-51.
- [50] 魏杰, 巩薇, 王洪, 等. 北京中国农大小型猪三个亚系群体的遗传状况分析 [J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(10): 50-55. Wei J, Gong W, Wang H, et al. Population genetic quality analysis of 3 subbreeds of China Agricultural University miniature pigs in Beijing [J]. *Chin J Comp Med*, 2016, 26(10): 50-55.
- [51] Gregory PC, Hoffmann K, Kamphues J, et al. The pancreatic duct ligated (mini) pig as a model for pancreatic exocrine insufficiency in man [J]. *Pancreas*, 2016, 45(9): 1213-1226.

[收稿日期] 2020-07-16