

关媛媛,郑燕飞,朱玲慧,等. 高甘油三酯血症动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(1): 146-152.

Guan YY, Zheng YF, Zhu LH, et al. Research progress on animal models of hypertriglyceridemia [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(1): 146-152.

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.01.018

高甘油三酯血症动物模型研究进展

关媛媛¹, 郑燕飞², 朱玲慧¹, 王立英¹, 白帆¹, 李天星¹, 孙紫薇^{2*}, 李玲孺^{2*}

(1. 北京中医药大学中医学院, 北京 100020; 2. 北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院, 北京 100020)

【摘要】 高甘油三酯血症(HTG)与肥胖、代谢综合征和糖尿病密切相关,同时也是诱发急性胰腺炎(AP)和增加动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)发病风险的重要影响因素之一,是当前的研究热点。成功建立符合要求的动物模型是开展相关实验研究的关键,本文对HTG动物模型的研究现状进行了系统的总结,以期为深入研究HTG的发病机制和降脂药物的筛选提供动物模型参考。

【关键词】 高甘油三酯血症(HTG);动物模型;甘油三酯(TG)

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2022)01-0146-07

Research progress on animal models of hypertriglyceridemia

GUAN Yuanyuan¹, ZHENG Yanfei², ZHU Linghui¹, WANG Liying¹, BAI Fan¹, LI Tianxing¹, SUN Ziwei^{2*}, LI Lingru^{2*}

(1. College of TCM, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100020, China. 2. National Institute of TCM Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100020)

Corresponding author: SUN Ziwei. E-mail: ziweisun@163.com; LI Lingru. E-mail: lilingru912@163.com

【Abstract】 Hypertriglyceridemia (HTG) has become a research hotspot because it is tightly associated with obesity, metabolic syndrome and diabetes, and is also one of the important factors of inducing acute pancreatitis (AP) and increasing the risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). The success of replicating animal model of hypertriglyceridemia is one of the key of research in experimental hypertriglyceridemia. The paper summarizes the research of hypertriglyceridemia animal model in order to provide reference for studying in-depth mechanism and selecting antilipidemic drugs.

【Keywords】 hypertriglyceridemia(HTG); animal model; triglyceride(TG)

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

高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)是血脂异常的重要表现,通常定义为空腹血清甘油三酯(triglycerides, TG) ≥ 150 mg/dl^[1]。HTG的发生

是由于体内TG水平升高,即富含TG的脂蛋白(triglyceride-rich lipoproteins, TGRL)加工和分解代谢改变或血浆TG清除率降低^[2]。HTG与肥胖、代

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81874413),北京市科技新星计划(Z201100000820027),中华中医药学会“青年人才托举工程”(CACM-2018-QNRC2-C02),北京中医药大学科研创新团队项目(2019-JYB-TD),中央高校基本科研业务费专项资金资助北京中医药大学新教师启动基金项目(2020-JYB-XJSJ-004)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China(81874413), Beijing Nova Program(Z201100000820027), Youth Talent Promotion Project of Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine(CACM-2018-QNRC2-C02), Youth Innovation Team Project of Beijing University of Chinese Medicine(2019-JYB-TD), Central University Basic Scientific Research Business Fee Beijing University of Chinese Medicine New Teachers Start Fund Project(2020-JYB-XJSJ-004).

【作者简介】 关媛媛(1996—),女,在读硕士研究生,研究方向:体病相关与慢病防控研究。Email:20200931079@bucm.edu.cn

【通信作者】 孙紫薇(1990—),女,助理研究员,博士,研究方向:中医体质学;经典方剂的配伍与应用。Email:ziweisun@163.com;

李玲孺(1986—),女,研究员,博士,研究方向:体质辨识与病证关系。Email:lilingru912@163.com。

* 共同通信作者

谢综合征和糖尿病密切相关也是诱发急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 和增加动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 风险的重要影响因素之一^[3]。

他汀类药物是治疗高脂血症的首选药但他汀降 TG 的作用有限。根据 2007 ~ 2014 年美国健康与营养调查 (NHANES) 数据显示 HTG 的总体患病率为 25.9%, 其中接受他汀类药物治疗患者的患病率为 31.6%^[4]。HTG 也是我国高脂人群中常见的血脂异常类型。2012 年全国调查结果显示高胆固醇血症的患病率为 4.9%, HTG 的患病率为 13.1%, 约是高胆固醇血症患病率的 3 倍^[5]。临床上降脂的首要目标是降低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平, 但即使患者经标准治疗 LDL-C 达标后, 仍可能发生心血管事件 (cardiovascular disease, CVD), 尤其是使用他汀治疗后 TG 不达标患者 CVD 的发生风险远高于 TG 达标者^[6]。有研究表明降 TG 与降 LDL-C 的临床效益是相似的且可能与载脂蛋白 B (ApoB) 的绝对减少有关这使 HTG 成为当前的研究热点^[7]。成功建立符合要求的动物模型是开展相关实验研究的关键, 然而目前 HTG 的造模方法还未成熟完善, 很少有研究对其进行系统总结归纳。现本文根据时间分类 (急性、慢性、先天性) 对 HTG 动物模型做一概述以期为深入研究 HTG 的潜在发病机制和降 TG 药物的筛选提供动物模型参考。

1 急性 HTG 动物模型

1.1 注射法

注射类方法是通过一次性实验动物尾静脉注射、腹腔注射或皮下注射使其血清 TG 一过性快速升高的一种造模方法。此方法简单、便捷、可控, 可使实验动物处于高水平的 TG 状态^[8]。但这种高 TG 状态呈剂量依赖性且持续时间不长, 与人类发病机制差异较大与临床病症特点的吻合度也仅为 34% 一般常用于降脂药物的初筛和药效评价^[9]。目前用注射类方法建立急性 HTG 动物模型的造模方法有 Triton-WR1339 (TWR) 注射法、poloxamer-407 (P-407) 注射法和 chlorpyrifos (CPF) 注射法。

TWR 和 P-407 均是一种表面活性剂, 可通过直接抑制脂蛋白酯酶 (lipoprotein lipase, LPL) 和肝脂肪酶的活性来增加血清 TG 浓度和极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 的含量^[10-11]。研究表明, Zarzecki

等^[10]给雌性 C57BL/6 小鼠腹腔注射 TWR (400 mg/kg) 可在 24 h 内引起急性 HTG, 血清 TG 可升至正常小鼠的 20 倍左右, 升 TG 效果显著, 常用于 HTG 调脂药物的筛选, 但其不足之处是药品成本较高。Yeom 等^[12]给雄性 SD 大鼠一次性腹腔注射 P-407 (400 mg/kg) 也可在 24 h 内迅速升高血清 TG 和 TC。研究表明 P-407 的毒性非常低, 长期使用也可确保小鼠的安全性^[13], 是目前诱导混合型急性高脂血症动物模型的常用方法。CPF 是一种有机磷杀虫剂, 其诱导急性 HTG 的机制尚不清楚。Acker 等^[14]研究表明, 单次 CPF 皮下注射 (50 mg/kg) 给药可快速导致雄性 Wistar 大鼠 TG 和 LDL-C 水平增加, 且使高密度脂蛋白 (High density lipoprotein cholesterol, HDL) 水平下降可作为一种研究 CPF 促动脉粥样硬化的动物模型。Ono 等^[15]研究表明, 通过将其腺病毒注射到雄性 C57BL/6 小鼠体内, 在肝脏中过度表达 NH(2)-末端豆蔻酰化信号附加的 Akt (myristoylation signal-attached Akt, myr-Akt), 也可导致显著的高甘油三酯血症, 并伴有脂肪肝和肝肿大, 这可能是 Akt 诱导 SREBP-1 表达和独立于 SREBP-1 的脂肪酸合成机制共同作用的结果。

1.2 灌胃法

与高脂饮食喂养相比, 灌胃法可以保证动物间食物摄入量的一致性, 建模周期相对较短, 避免了饮食喂养法引起的动物厌食现象。缺点是乳液应低温储存, 口服困难, 动物容易腹泻或消化不良, 实验动物容易死亡等^[16]。现阶段, 建立 HTG 动物模型常用的灌胃方法有五味子素 B 溶剂 (schisandrin B, Sch B) 灌胃法、果糖水灌胃法和食用油灌胃法等均可在较短时间内引起动物血清 TG 升高。

研究表明, 用橄榄油配制五味子素 B 溶剂 (Sch B) 给雄性 ICR 小鼠灌胃, 能够在 48 h 快速升高小鼠 TG 是一个实用且简便的急性单纯性 HTG 动物模型^[17]。Sch B 诱导的高甘油三酯血症和肝脂肪变性是由脂肪分解: 脂肪细胞大小减少和血清非酯化脂肪酸 (nonesterified fatty acid, NEFA) 增加以及外源性来源血清载脂蛋白 B48 (apolipoprotein, Apo B48) 增加引起的^[18]。当 Sch B 灌胃联合高糖高脂饮食时可同时升高血清 TG 和总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平可用于制备混合型高脂血症动物模型^[19]。

果糖水和食用油灌胃可通过扰乱机体饮食平衡而达到迅速升高血脂的目的, 造成急性 HTG 的机

制与人类较为接近,但其高 TG 状态维持的时间较短,适用于做口服脂质耐受性测试(OLTT),对于评估肠道及全身脂质代谢具有重要意义。Ochiai 等^[20]给高脂饲料喂养 1 周后的雄性 ddY 小鼠在禁食 12 h 后灌胃大豆油(5 mL/kg),可在 2 ~ 3 h 内迅速升高小鼠血清 TG(400 mg/dl)水平,并于 6 h 后恢复至正常水平。石慧荣等^[21]用高蛋白低碳水化合物饲料(基础饲料 31.3%,干酪素 50%,L-胱氨酸 0.2%,玉米淀粉 4.5%,蔗糖 10%,大豆油 4%)喂养雄性 SD 大鼠 1 周,禁食禁饮 24 h 后只予 20%果糖灌胃,每次 4 h,灌胃 5 次,于末次灌胃后 8 h 血清 TG 达高峰,约为正常饮食大鼠血清 TG 的 2 倍。

2 慢性 HTG 动物模型

慢性 HTG 动物模型的造模方法包括基因修饰法、高脂饮食喂养法和复合因素造模法。

2.1 基因修饰法

国内外多使用基因修饰法研究基因缺陷导致的家族性高甘油三酯血症(familial hypertriglyceridemia, FHTG)。LPL, 载脂蛋白 C2 (apolipoprotein C2, APOC2), 载脂蛋白 A5 (apolipoprotein C5, APOA5), 脂肪酶成熟因子 1 (lipase maturation factor 1, LMF1), 甘油-3-磷酸脱氢酶 1 (glycerol 3-phosphate dehydrogenase 1, GPD1) 和糖基磷脂酰肌醇锚定的高密度脂蛋白结合蛋白 1 (glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1, GPIHBP1) 是导致严重 HTG 的六个经典基因^[22]。

Weinstock 等^[23]研究显示,纯合 LPL 基因敲除的小鼠幼崽 TG 水平是对照组的 3 倍,VLDL-C 水平是对照组的 7 倍,其无法在哺乳期存活,会在出生后 18 ~ 24 h 内死亡。杂合 LPL 基因敲除小鼠可存活至成年并有轻度高甘油三酯血症,与对照相小鼠相比,进食或 10%蔗糖饮食,TG 水平会升高 1.5 ~ 2 倍。这可能与 LPL 血清 TG 清除速率降低,VLDL 部分分解代谢率降低有关。Yang 等^[24]通过对 GPIHBP1 基因修饰,复制了 HTG C57BL/6 小鼠模型并探讨了 HTG 对 AP 细胞修复再生的影响。Liu 等^[25]通过转录激活因子样效应物核酸酶(transcription activator-like effector nucleases, TALEN)技术突变了斑马鱼的 APOC2 基因,获得了严重的 HTG 和乳糜微粒血症动物模型。Wei 等^[26]开发了在肝和肠道中表达人 APOC3 的转基因猪,这些动物的血清 TG 水平可增加 2.5 倍,但总胆固醇

和 HDL-C 水平正常。它们表现出延迟的 TG 吸收和清除,这与 APOC3 在阻碍 TRL 分解代谢中的已知作用是一致的。Gao 等^[27]通过对 APOC2 基因敲除的仓鼠连续静脉注射正常仓鼠血清而提高了新生儿仓鼠的存活率,并发现在后期可表现出严重的 HTG,创建了一种具有严重 HTG 的新型 ApoC2 缺失哺乳动物模型。Takanashi 等^[28]使用 APOA5 基因敲除小鼠联合高碳水饮食喂养,成功地重构了人类 APOA5 缺乏症引起的严重 HTG,而这种基因功能缺陷型的 HTG 会因高碳水化合物饮食或衰老等环境因素的刺激而加剧。Toshihiro 等^[29]研究发现一种 APOC2 的模拟肽可以逆转 APOC2 基因突变小鼠的 HTG,可作为一种潜在的新疗法用于治疗 APOC2 缺乏症。

基因修饰法的优点是可以很好地模拟在遗传条件下 HTG 的发生、发展过程,是 FHTG 较理想的造模方法。缺点是成本高、技术难度大,且来源珍贵,无法大范围推广使用。

2.2 高脂饮食喂养法

高脂饮食喂养法是指用高 TC、高 TG 的饲料进行喂养,导致实验动物血清脂质升高,造成脂代谢紊乱的一种造模方法。

大鼠和小鼠是最常见的建立高脂模型的实验动物,但大鼠、小鼠对高脂饲料不敏感,单纯高脂饲料喂养还会造成动物厌食的情况,而且饲料喂养不能保证实验动物的进食量相等,在后期指标检测时会影响结果的准确性。且大鼠和小鼠的脂质分布与人类的脂质分布不同,其体内主要以 HDL 为主,血浆 TG 的清除率比人大很多^[30]。适合高脂饲料喂养的实验动物主要是豚鼠和仓鼠。豚鼠和仓鼠对高脂饲料极为敏感且脂代谢方式与人类相似,其大部分循环胆固醇和人类一样,都是通过 LDL 转运的^[31]。仓鼠容易因膳食胆固醇摄入过多而引起高胆固醇血症^[32],而豚鼠摄入高脂饲料易引起血清 TG 升高,且运动训练会降低豚鼠血清 TG 并增加血清 HDL^[33],与人类脂质代谢方式极为相似,是较理想的 HTG 动物模型。

有研究发现,给予雄性 Hartley 豚鼠和雄性 Wistar 大鼠相同配方的高脂饲料(0.1%胆固醇、10%猪油)的高脂饲料,豚鼠形成了典型的高脂血症及高甘油三酯血症动物模型,大鼠血脂未发生改变,而肝脏发生了明显的脂肪性病变^[34]。由此可见,豚鼠更容易出现血脂升高,而大鼠更易诱发形成典型的脂肪肝模型。刘伟^[35]还发现延长光照时间可以加重雌性豚鼠的胰岛素抵抗,加速糖、脂代谢紊乱的形成。这

与长期熬夜、倒班及作息不规律的人群易患糖尿病、肥胖、高血脂等相关疾病密切相关。不足之处是豚鼠价格较贵,灌胃较困难,且成年豚鼠体重较大,操作较困难。因此,目前国内外学者选用豚鼠作为 HTG 动物模型的频率一直不如大鼠。

2.3 复合因素造模法

复合因素造模法是指在高脂饲料喂养的基础上增加其他干预方式(如添加高糖饮食喂养或脂肪乳剂灌胃、饮酒等)的一种造模方法。研究表明,蔗糖有利于肝脂脂肪酸酯化,促进 TG-VLDL 合成;果糖会减弱 VLDL-TGs 的分解代谢,引起 TG 大量沉积^[36]。脂肪乳剂灌胃法可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^[37]。复合梯度饮酒模拟了人类“过食肥甘醇酒”的饮食特点,其升高血脂的主要机制可能有:(1)乙醇抑制 PPAR α ,阻滞脂肪酸(fatty acid, FA)氧化及转运。(2)乙醇抑制 AMPK,减少 FA 氧化,增加 FA 合成^[38]。单纯的高脂饲料喂养很难建立 HTG 动物模型^[39],但若在高脂饲料喂养的同时添加高糖饮食或脂肪乳剂灌胃、饮酒等复合因素,造模会相对容易成功。

马文静^[40]使用含 10%牛油、20%蔗糖和 10%果糖的高糖高脂饲料成功建立了 HTG 动物模型,可使模型组雄性 SD 大鼠血浆 TG 升高 298%,并稳定持续 10 周左右。孙赫等^[41]用正常基础饲料喂养配合 10 mL/kg 剂量的高脂乳剂(吐温 60%、食用油 15%、胆固醇 6%、胆酸钠 2%、丙基硫氧嘧啶 0.2%)给雄性 SD 大鼠灌胃,并在造模前一次性腹腔注射维生素 D3 60 万单位/kg,仅 10 d 便可使大鼠 TG 升高 3 倍,且稳定性较高。杜宇忠等^[42]用高糖高脂饲料(20%蔗糖、15%猪油、0.8%胆固醇、0.2%胆酸钠、适量的酪蛋白、磷酸氢钙、石粉等)加不同梯度的酒精喂养,自由饮食饮酒,4 周后可使模型组雄性 SD 大鼠 TG 显著升高 150%左右。灵长类的脂质代谢机制与人类最为接近,可用于评估血脂异常的临床前研究。Butler 等^[43]通过给成年雄性恒河猴喂养中脂饮食(约 23% kcal)和高果糖玉米糖浆 500 mL,可在 1 个月后使其空腹血清 TG 增加 3 倍多,较好地复制了恒河猴 HTG 动物模型。

值得注意的是,高脂饲料并不能成功诱导小鼠慢性 HTG,这可能是由于外源性 TC 的大量摄入抑制了小鼠内源性 TG 合成,或同时抑制了 TG 从肝向血液的释放^[44]。国内外学者常用载脂蛋白 E 基因

敲除(ApoE⁻)和低密度脂蛋白受体敲除(low density lipoprotein receptor, LDLR⁻)的 C57BL/6 小鼠联合高果糖饮食诱导 HTG。Mastrocola 等^[45]研究证明,喂养高果糖饮食的 LDLR⁻ C57BL/6 小鼠可比喂养高脂饮食的 C57BL/6 小鼠血清 TG 增加 2 倍多。

3 先天性 HTG 动物模型

常见的先天性 HTG 动物模型主要有大鼠和兔。Kune 等^[46]的研究表明,遗传性 HTG 大鼠(hereditary hypertriglyceridemic rats, HHTg)有高血压和高血清 TG,但不升高血清 TC,而且这种脂质代谢紊乱还与血小板聚集密切相关。Mangat 等^[47]的研究表明,成年的雄性 JCR:LA-cp 大鼠正常饮食的情况下其血清 TG 水平即为正常大鼠的 3 倍左右,这主要是因为成年雄性 JCR:LA-cp 大鼠肝会分泌过多 VLDL,从而表现出高瘦素血症、高胰岛素血症和明显的 HTG。“watanble heritablehyperlipidemic rabbit”(WHHL)兔的 LDL 受体先天性缺陷,从出生时就表现为高胆固醇血症和 HTG,是作为脂质代谢、动脉硬化不可多得的模型^[8],已被世界各地广泛应用于研究。Kawai 等^[48]的研究发现,WHHL 兔与日本白兔(Japanese white rabbit, JW)的杂交可形成餐后 HTG 兔模型(postprandial hypertriglyceridemic rabbit, PHT),即在喂食标准饮食的情况下,血清 TG 水平就非常高。此外,圣托马斯医院(the St. Thomas Hospital rabbit, STH)兔表现出孟德尔形式的高甘油三酯血症,伴随着 APOB 脂蛋白生成增加和动脉粥样硬化加速^[49]。

4 总结

建立科学有效的实验动物模型是整个实验研究的关键环节。现本文根据时间分类以及常见动物种类(见表 1)对 HTG 动物模型做一概述,可根据不同的实验目的和实验能力,选择最理想的动物模型。急性 HTG 动物模型造模方便,用时短, TG 升高明显,可用于降脂药物的初步筛选和验证;基因修饰 HTG 动物模型和先天性 HTG 动物模型可模拟遗传条件下 HTG 的发生、发展过程,是 FHTG 最理想的造模方法,可用于 HTG 发病的深层机理探索;高脂饮食喂养法和复合因素造模法与 HTG 发病机制最相似,与临床特征最吻合,可用于 HTG 的机制研究和药效评价。目前,HTG 的造模方法还十分有限,本文对现有造模方法做一概述,以期今后 HTG 的药效筛选和机制研究提供模型参考。

表 1 高甘油三酯动物模型及其作用机制

Figure 1 High triglyceride animal model and its mechanism

类型 Type	动物模型 Animal model	可能的作用机制 Mechanisms
小鼠 Mice	TWR 和 P-407 腹腔注射 TWR and P-407 injection	抑制 LPL 活性 ^[10-11] Decreased LPL activity ^[10-11]
	myr-Akt 过表达 ^[15] myr-Akt expression	未知 Unknown
	五味子素 B 溶剂灌胃 Schisandra B gavage	增加 NEFA 和 Apo B48 ^[18] Add NEFA and Apo B48 ^[18]
	食用油 ^[20] 灌胃 Oil gavage	未知 Unknown
	LPL 基因缺陷 Defective LPL gene	抑制 LPL 活性 ^[23] Decreased LPL activity ^[23]
	GPIHBP1 基因缺陷 Defective GPIHBP1 gene	抑制 LPL 活性 ^[24] Decreased LPL activity ^[24]
	APOA5 基因敲除 Knock out APOA5 gene	抑制 LPL 活性 ^[28] Decreased LPL activity ^[28]
	apoC-II 基因缺陷 Defective apoC-II gene	抑制 LPL 活性 ^[29] Decreased LPL activity ^[29]
	CPF 皮下注射 ^[14] CPF injection	未知 Unknown
	大鼠 Rats	果糖、蔗糖 Fructose and sugar gavage
高脂乳剂、维生素 Emulsion and vitamin D3 gavage		加重血管钙化 ^[41] Aggravating vascular calcification ^[41]
HHTg		胰岛素抵抗 ^[46] Insulin resistance ^[46]
JCR:LA-cp		VLDL 分泌增加, LPL 活性饱和 ^[47] Increased VLDL secretion and saturated LPL activity ^[47]
仓鼠 Hamster	APOC2 基因敲除 Knockout APOC2 gene	抑制 LPL 活性 ^[27] Decreased LPL activity ^[27]
豚鼠 Guinea pigs	高脂饲料 Diet feeding	肝 TG 合成及 VLDL 分泌速率增加 ^[35] Hepatic TG synthesis and VLDL secretion rate increased ^[35]
斑马鱼模型 Zebrafish model	APOC2 功能缺失突变体 APOC2 loss-of-function mutant	抑制 LPL 活性 ^[25] Decreased LPL activity ^[25]
猪模型 Pig	APOC3 转基因 APOC3 transgenic	延迟 TRL 清除 ^[26] Delayed TRL clearance ^[26]
灵长类动物模型 Primat models	恒河猴, 高果糖饮食 Rhesumacaques, high-fructose diet	增加从头脂肪生成 ^[43] Increased de novo lipogenesis ^[43]
兔子 Rabbit	Watanabe 遗传性高脂血症 (WHHL) 模型 Watanabe heritable hyperlipidemic Rabbit	减少含有 APOB 的脂蛋白的清除 ^[8] Reduced clearance of APOB-containing lipoproteins ^[8]
	遗传性餐后高甘油三酯 (PHT) 模型 Hereditary postprandial hypertriglyceridemic model	餐后血脂增加 ^[48] Increased postprandial lipemia ^[48]
	托马斯医院 (STH) 兔 Thomas Hospital rabbit	增加 LDL 和 VLDL 组分中 APOB 的产生 ^[49] Increased production of APOB in both the LDL and VLDL fractions ^[49]

参 考 文 献 (References)

- [1] Simha V. Management of hypertriglyceridemia [J]. BMJ, 2020, 371: 1-19.
- [2] Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic

cardiovascular disease risk [J]. Endocr Rev, 2019, 40(2): 537-557.

- [3] Wolska A, Yang ZH, Remaley AT. Hypertriglyceridemia: new approaches in management and treatment [J]. Curr Opin Lipidol, 2020, 31(6): 331-339.
- [4] Fan W, Philip S, Granowitz C, et al. Prevalence of US adults

- with triglycerides ≥ 150 mg/dl; NHANES 2007–2014 [J]. *Cardiol Ther*, 2020, 9(1): 207–213.
- [5] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版) [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10): 833–853.
- Zhu JR, Gao RL, Zhao SP, et al. Chinese guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in adults (2016 revision) [J]. *Chin J Cardiol*, 2016, 44(10): 833–853.
- [6] 王绵, 郝玉明. 他汀时代对高甘油三酯血症再认识 [J]. *临床荟萃*, 2018, 33(6): 469–473.
- Wang M, Hao YM. Further understanding of hypertriglyceridemia in the statin era [J]. *Clin Focus*, 2018, 33(6): 469–473.
- [7] Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease [J]. *JAMA*, 2019, 321(4): 364–373.
- [8] Wang L, Xu T, Wang R, et al. Hypertriglyceridemia acute pancreatitis: animal experiment research [EB/OL]. [2021-05-03]. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10620-021-06928-0.pdf>
- [9] 李艳, 宋亚刚, 苗明三, 等. 基于高脂血症临床病症特点的动物模型分析 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(8): 3557–3561.
- Li Y, Song YG, Miao MS, et al. Analysis of animal model based on the clinical symptom of disease's characteristics of hyperlipemia [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 33(8): 3557–3561.
- [10] Zarzecki MS, Araujo SM, Bortolotto VC, et al. Hypolipidemic action of chrysin on Triton Wr-1339-induced hyperlipidemia in female C57BL/6 mice [J]. *Toxicol Rep*, 2014, 1: 200–208.
- [11] Johnston TP. The P-407-induced murine model of dose-controlled hyperlipidemia and atherosclerosis: a review of findings to date [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, 43(4): 595–606.
- [12] Yeom M, Park J, Lee B, et al. Electroacupuncture ameliorates poloxamer 407-induced hyperlipidemia through suppressing hepatic SREBP-2 expression in rats [J]. *Life Sci*, 2018, 203: 20–26.
- [13] Sharyo S, Kumagai K, Yokota-Ikeda N, et al. Amelioration of renal ischemia-reperfusion injury by inhibition of IL-6 production in the poloxamer 407-induced mouse model of hyperlipidemia [J]. *J Pharmacol Sci*, 2009, 110(1): 47–54.
- [14] Acker CI, Nogueira CW. Chlorpyrifos acute exposure induces hyperglycemia and hyperlipidemia in rats [J]. *Chemosphere*, 2012, 89(5): 602–608.
- [15] Ono H, Shimano H, Katagiri H, et al. Hepatic Akt activation induces marked hypoglycemia, hepatomegaly, and hypertriglyceridemia with sterol regulatory element binding protein involvement [J]. *Diabetes*, 2003, 52(12): 2905–2913.
- [16] 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): 3709–3714.
- Hu HM, Zhu YC, Zhu QQ, et al. Analysis on animal models of experimental hyperlipidemia [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2016, 41(20): 3709–3714.
- [17] 王晓艳, 储著胜, 李伟霞, 等. 五味子素 B 诱导高甘油三酯血症小鼠模型的方法研究 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(14): 1636–1641.
- Wang XY, Chu ZS, Li WX, et al. Study on the method of establishing hypertriglyceridemia model by schisandrin B [J]. *Chin J New Drugs*, 2020, 29(14): 1636–1641.
- [18] Zhang Y, Zhao J, Zhou SF, et al. Biochemical mechanism underlying hypertriglyceridemia and hepatic steatosis/hepatomegaly induced by acute schisandrin B treatment in mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 8.
- [19] 王晓艳, 储著胜, 张辉, 等. 基于脂质代谢组学评价五味子素 B 诱导的急性高甘油三酯血症小鼠模型 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(6): 833–839.
- Wang XY, Chu ZS, Zhang H, et al. Evaluation of schisandrin B-induced mouse model of hypertriglyceridemia based on lipid metabolomics [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2019, 35(6): 833–839.
- [20] Ochiai M. Evaluating the appropriate oral lipid tolerance test model for investigating plasma triglyceride elevation in mice [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): 1–17.
- [21] 石慧荣, 唐国都, 梁志海, 等. 急性高甘油三酯血症大鼠模型研究 [J]. *实验动物科学*, 2014, 31(1): 18–21.
- Shi HR, Tang GD, Liang ZH, et al. Study on the acute high blood triglycerides model in rat [J]. *Lab Anim Sci*, 2014, 31(1): 18–21.
- [22] Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. European atherosclerosis society consensus panel: the polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(8): 655–666.
- [23] Weinstock PH, Bisgaier CL, Aalto-Setälä K, et al. Severe hypertriglyceridemia, reduced high density lipoprotein, and neonatal death in lipoprotein lipase knockout mice. Mild hypertriglyceridemia with impaired very low density lipoprotein clearance in heterozygotes [J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(6): 2555–2568.
- [24] Yang N, Li B, Pan Y, et al. Hypertriglyceridaemia delays pancreatic regeneration after acute pancreatitis in mice and patients [J]. *Gut*, 2019, 68(2): 378–380.
- [25] Liu C, Gates KP, Fang L, et al. Apoc2 loss-of-function zebrafish mutant as a genetic model of hyperlipidemia [J]. *Dis Model Mech*, 2015, 8(8): 989–998.
- [26] Wei J, Ouyang H, Wang Y, et al. Characterization of a hypertriglyceridemic transgenic miniature pig model expressing human apolipoprotein CIII [J]. *FEBS J*, 2012, 279(1): 91–99.
- [27] Gao M, Yang C, Wang X, et al. ApoC2 deficiency elicits severe hypertriglyceridemia and spontaneous atherosclerosis: A rodent model rescued from neonatal death [J]. *Metabolism*, 2020, 109: 1–12.
- [28] Takanashi M, Kimura T, Li C, et al. Critical role of SREBP-1c

- Large-VLDL pathway in environment-induced hypertriglyceridemia of Apo AV deficiency [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(3): 373-386.
- [29] Toshihiro S, Akiko S, Boris LV, et al. Creation of Apolipoprotein C-II (ApoC-II) mutant mice and correction of their hypertriglyceridemia with an ApoC-II mimetic peptide [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 356(2): 341-53.
- [30] Fernandez ML, McNamar DJ. Dietary fat-mediated changes in hepatic apoprotein B/E receptor in the guinea pig: effect of polyunsaturated, monounsaturated, and saturated fat [J]. *Metabolism*, 1989, 38(11): 1094-1102.
- [31] Fernandez ML, Volek JS. Guinea pigs: a suitable animal model to study lipoprotein metabolism, atherosclerosis and inflammation [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2006, 3: 17.
- [32] Chen W, Fan S, Xie X, et al. Novel PPAR pan agonist, ZBH ameliorates hyperlipidemia and insulin resistance in high fat diet induced hyperlipidemic hamster [J]. *PLoS One*, 2014, 239(4): 1-12.
- [33] Ensign WY, McNamara DJ, Fernandez ML. Exercise improves plasma lipid profiles and modifies lipoprotein composition in guinea pigs [J]. *J Nutr Biochem*, 2002, 13(12): 747-753.
- [34] 李金莲, 高南南, 杨润梅. 豚鼠高脂血症模型的建立及机制探讨 [J]. *中国实验动物学报*, 2009, 17(2): 115-119.
Li JL, Gao NN, Yang RM. Establishment and mechanisms of a guinea pig model of hyperlipidemia and comparison with the rat model [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2009, 17(2): 115-119.
- [35] 刘伟. 光照节律对豚鼠糖脂代谢的影响及芪葵颗粒干预机制的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学; 2020.
Liu W. Effects of light rhythm on glycolipid metabolism in guinea pigs and the mechanism of intervention of Qi Kui granules [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine; 2020.
- [36] Hirano T, Mamo JC, Poapst ME, et al. Impaired very low-density lipoprotein-triglyceride catabolism in acute and chronic fructose-fed rats [J]. *Am J Physiol*, 1989, 256(1): 559-565.
- [37] Zhou X, Zhang W, Liu X, et al. Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia [J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(4): 667-674.
- [38] 唐琪晶, 陈素红, 潘丹丹, 等. 白术精提物对代谢性高脂血症大鼠的药效及机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(9): 1803-1807.
Tang QJ, Chen SH, Pan DD, et al. Preliminary study on efficacy and mechanism of *Atractylodes Macrocephalae* Rhizoma extracts in metabolic hyperlipidemia rats [J]. *Chin J New Drugs*, 2015, 40(9): 1803-1807.
- [39] 刘国庆. 严重高甘油三酯及混合型高脂血症基因修饰动物模型的制备及应用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(7): 570.
Liu GQ. Preparation and application of gene modified animal models of severe hypertriglyceride and mixed hyperlipidemia [J]. *Chin J Arterioscl*, 2009, 17(7): 570.
- [40] 马文静. 高甘油三酯血症大鼠模型及血脂变化的特性研究 [D]. 北京: 中国疾病预防控制中心营养与健康所; 2020.
Ma WJ. Study on the hypertriglyceridemia rat model and its lipid change [D]. Beijing: National Institute for Nutrition and Health Chinese Center for Diseases Control and Prevention; 2020.
- [41] 孙赫, 李文雄. 高脂血症大鼠模型几种造模方法的比较 [J]. *动物医学进展*, 2014, 35(3): 78-82.
Sun H, Li WX. Comparison of hyperlipidemia rat modeling methods [J]. *Progress Veter Med*, 2014, 35(3): 78-82.
- [42] 杜宇忠, 苏洁, 颜美秋, 等. 陈皮醇提物对高脂血症模型大鼠甘油三酯的改善作用及其机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(1): 190-195.
Du YZ, Su J, Yan MQ, et al. Improvement effect and mechanism of ethanol extract from *Citri Reticulatae* Pericarpium on triglyceride in hyperlipidemia model rat [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2021, 46(1): 190-195.
- [43] Butler AA, Price CA, Graham JL, et al. Fructose-induced hypertriglyceridemia in rhesus macaques is attenuated with fish oil or ApoC3 RNA interference [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(4): 805-818.
- [44] 鲍和, 张昌龙, 苏娅萍, 等. 高脂饮食诱导建立小鼠高脂血症模型 [J]. *西北药学杂志*, 2019, 34(1): 47-51.
Bao H, Zhang CL, Su YP, et al. The establishment of hyperlipidemic models induced by high fat diets in mice [J]. *Northwest Pharm J*, 2019, 34(1): 47-51.
- [45] Mastrocola R, Collino M, Penna C, et al. Maladaptive modulations of NLRP3 inflammasome and cardioprotective pathways are involved in diet-induced exacerbation of myocardial ischemia/reperfusion injury in mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 1-12.
- [46] Kune J, Mazeaud MM, Devynck MA, et al. Platelet hypoaggregability in hereditary hypertriglyceridemic rats: relation to plasma triglycerides [J]. *Thromb Res*, 1997, 88(4): 347-353.
- [47] Mangat R, Su J, Scott PG, et al. Chylomicron and apoB48 metabolism in the JCR: LA corpulent rat, a model for the metabolic syndrome [J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(35): 477-481.
- [48] Kawai T, Ito T, Ohwada K, et al. Hereditary postprandial hypertriglyceridemic rabbit exhibits insulin resistance and central obesity: a novel model of metabolic syndrome [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(12): 2752-2757.
- [49] Beaty TH, Prenger VL, Virgil DG, et al. A genetic model for control of hypertriglyceridemia and apolipoprotein B levels in the Johns Hopkins colony of St. Thomas Hospital rabbits [J]. *Genetics*, 1992, 132(4): 1095-1104.