

· 综述 ·

高血脂症动物模型研究进展

赵媛媛, 覃骊兰*, 郝二伟
(广西中医药大学, 南宁 530001)

[摘要] 随着人们生活方式的改变,生活质量的不断提高,高血脂症成为现代常见临床疾病。目前对于高血脂症的治疗以药物治疗为主。与西药相比,中药治疗高血脂症的机制复杂,但鲜有不良反应发生。为探究其病理病机,寻找预防和治疗措施,阐明中药治疗高血脂症的优势和特色,需要建立与人类高血脂症相类似的动物模型。动物模型是实验研究的基础,动物模型的建立方法要尽量与病程发展相吻合,动物模型的评价指标也要尽量与临床指标相对应。理想的高血脂症模型应该具备造模方法可重复、操作简单、成本较低、便于推广等特点。目前高血脂症动物模型的研究方法众多,化学诱导是最常用的方法,实验动物主要是大鼠、小鼠,先天性模型和转基因模型较为少用。不同动物的生物特性不同,适合的造模方法也不尽相同。根据实验目的、实验周期、实验技术等因素,选择合适的模型动物和造模方法是高血脂症实验成功的关键。本文对近年来国内外过高血脂症模型动物的选择、造模方法及对应的模型评价指标进行归纳总结,为降脂中药新药开发者研究、选择和建立高血脂症动物模型提供参考。

[关键词] 高血脂症; 模型; 评价指标; 研究进展

[中图分类号] R22;R24;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)18-0215-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20181829

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180629.0839.002.html>

[网络出版时间] 2018-06-29 13:39

Progress of Research on Animal Model of Hyperlipidemia

ZHAO Yuan-yuan, QIN Li-lan*, HAO Er-wei
(Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

[Abstract] With the change of people's life style and the improvement of living quality, hyperlipidemia has become a common clinical disease. At present, the treatment of hyperlipidemia is mainly based on drug therapy. As compared with western medicine, the mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) for treating hyperlipidemia is complicated, but the adverse reactions are fewer. In order to explore its pathological pathogenesis, find prevention and treatment measures, and elucidate the advantages and features of TCM in treating hyperlipidemia, we need to establish an animal model that is similar to human hyperlipidemia. The animal model is the basis for experimental research, so the establishment of the animal model should be consistent with the development of the disease process, and the assessment indicators of the animal model should also correspond to the clinical indicators as far as possible. The ideal hyperlipidemia model should have the characteristics of repeatability, simple operation, low cost, and easy promotion. At present, there are many research methods for animal models of hyperlipidemia, and chemical induction is the most commonly used method. The experimental animals mainly include rats and mice, while the congenital models and transgenic models are rarely used. The

[收稿日期] 20180324(010)

[基金项目] 广西重点实验室建设项目(16-380-29);广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心建设项目(CICAR 2017-Z1);广西科技基地与人才专项(桂科 AD17129010)

[第一作者] 赵媛媛,在读硕士,从事中药验方药效及临床应用研究工作,E-mail:869758567@qq.com

[通信作者] *覃骊兰,博士,副教授,从事中药验方药效及临床应用研究工作,E-mail:879211705@qq.com

biological characteristics of different animals are different, so their modeling methods are also different. According to the experimental objectives, period, techniques and other factors, selecting the right model animal and modeling method are the key to the success of hyperlipidemia experiments. This paper would summarize the recent experimental studies of hyperlipidemia animal models both at home and abroad in terms of animal selection, modeling methods and evaluation indicators of model, which will provide reference and basis for the hypolipidemic developers to study, choose and establish hyperlipidemia animal models.

[Key words] hyperlipidemia; model; indicator; research progress

随着人们生活方式的改变,生活质量的不断提高,高血脂症成为目前常见临床疾病。高血脂症(hyperlipemia, HLP)是由于脂肪代谢或者运转异常而造成血浆中的总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)高于正常值或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)低于正常值的一种疾病,是诱发脑卒中、冠心病、动脉粥样硬化等心脑血管疾病的关键因素^[1]。中医学中虽无“高血脂症”一词,但对其早有认识,《黄帝内经》中曾用“膏人”“肥人”等词来代指高血脂症的肥胖患者^[2]。高血脂症在中医学中属于“血瘀”“痰浊”“眩晕”等范畴,病机以痰、瘀为主,痰瘀因肝、脾、肾功能失调而内生,加之饮食不节、嗜食肥甘、喜静恶动、劳倦过度、情志失调等诱因,使其互结于脉道而形成^[3-4]。目前国内外对高血脂症的化学药物治疗以他汀类、树脂类、降甘油三酯类为主,他汀类药物应用最广泛,其优点为耐受性良好,作用机制明确,但具有较多毒副作用。中医临床把高血脂症分为痰浊阻遏型、脾肾阳虚型、肝肾阴虚型、阴虚阳亢型、气滞血瘀型,多采用具有祛痰化瘀、升清降浊、补气活血功效的中药进行治疗^[3,5]。较西药而言,中药对于高血脂症的治疗鲜有不良反应的报道,但作用机制更为复杂。

为预防心脑血管疾病,探究中药治疗高血脂症的作用机制及降血脂中药的药效,建立与人类高血脂症相似的动物模型成为实验研究的重点。近几年研究学者多从高血脂症模型建立方法进行分析,发现目前国内外最常用的模型建立方法为高脂饲料喂养法,常用动物以大鼠、小鼠居多^[6]。现文章从动物模型的选择、动物模型的制作及模型的评价指标3个方面,对高血脂症动物模型的研究进展进行综述。

1 动物模型的选择

建立高血脂症动物模型需选择血浆脂质成分、蛋白质转运形式以及脂蛋白代谢方式与人类类似的动物,使药物治疗反应与人类临床表现相近或一致^[7]。同时,还需要遵循方便易得、经济、易饲养管

理的实验原则。近年来国内外学者常用大鼠、小鼠、豚鼠、兔等动物来做实验性高血脂症研究。

1.1 兔 兔作为最早用于建立高血脂症模型的动物,容易获得、经济实用、便于饲养,且兔对高脂饲料敏感,体内低密度脂蛋白(LDL)含量高,血浆中富含胆固醇酯转移蛋白(CETP),肝脏只能产生载脂蛋白B₁₀₀,从而具有造模成功率高的特点^[8-9]。但兔体型较大,不易进行灌胃操作,容易导致死亡,从而造成使用受到限制。

柳玉霞等^[10]通过自制固体高脂饲料自然采食法喂养家兔,喂养2~3周后血清TC, TG显著升高, HDL-C显著降低,造成高脂血症模型。李泽坤等^[11]采用基础饲料(2%胆固醇, 1%胆酸钠, 10%猪油)87%的配比,连续喂养16周,建造成高脂血症兔模型。刘五州^[12]采用脂肪乳剂灌胃家兔,连续给药4周,成功造成高脂血症兔模型。管仲莹等^[13]制成6种不同配方的高脂乳剂,连续灌服2周,6组配方均可造成高胆固醇血症家兔模型。研究表明,家兔模型容易形成且造模周期短,有利于调节血脂实验方案设计的不选择。实验后期的家兔进食量少,死亡率高,猜测可能是家兔为食草动物,容易吸收外源性胆固醇,不易清除血中高血脂的原因。

1.2 大鼠 大鼠经常用于高血脂症研究的实验,其优点在于方便易得,实验成本低,动物无呕吐反应,灌胃操作简单,死亡率低^[10]。但人与大鼠脂蛋白代谢有显著差异,不能真实反应人体脂代谢状态。其原因是大鼠具有清除乳糜微粒和来自循环的极低密度脂蛋白(VLDL)残留物的特别的有效机制,即残基清除途径和胆固醇酯转移反应^[8]。

雷晓林等^[14]选择SD大鼠进行高脂饲料喂养,持续30 d,成功造成高血脂症大鼠模型。赵文翠等^[15]使用Wistar大鼠进行高脂饲料喂养,持续给药6周,成功造模观察药物对大鼠血脂影响。吴栩等^[16]使用雄性SD大鼠,先注射过量的维生素D₃,再进行高脂饲料喂养,3周造模成功,并持续稳定到第8周。实验研究表明,虽然大鼠对高脂饲料的敏

感性较弱,但若选择合适的方法,仍可建立理想的高血脂症模型。

1.3 小鼠 小鼠来源丰富,价格相对便宜,成本低,实验操作难度低,便于饲养,特别适合于单纯的高血脂症研究。

尹震花等^[17]选择 KM 小鼠,进行高脂乳剂灌胃,连续 14 d,血清 TC, TG, LDL-C 均显著升高,成功建立高血脂症模型。梁红峰等^[18]人利用 KM 小鼠,进行脂肪乳剂灌胃,连续 12 周,形成总胆固醇升高为主的单纯性高 TC 血症。玄瑛美等^[19]使用 KM 小鼠进行 TritonWR-1339 腹腔注射,造成急性高血脂症模型。潘雪刁等^[20]选择 KM 小鼠,进行高脂饲料喂养,连续 4 周,小鼠体质量,血清 TC,血清 TG 均明显升高,形成高脂血症。李亚梅等^[21]选择 ApoE^{-/-}小鼠,进行高脂饲料喂养,连续 4 周,形成高血脂症模型,并在主动脉中发现脂质斑块。郭曙光等^[22]人使用植物油和动物油配制高脂乳剂,给予小鼠灌胃,无法建立单纯性高 TG 血症模型。之后加入高糖,效果仍不理想,可见建立高 TG 血症模型应选择其他实验动物。

1.4 豚鼠 豚鼠的血浆胆固醇大部分分布于 LDL 中,与人体血浆胆固醇的分部组成相似。在运动过程中,豚鼠血浆 TG 降低, HDL-C 增加,也与人类运动状况相同。此外,在胆固醇和脂蛋白代谢方面,豚鼠对饮食干预与药物治疗的反应也有很多与人类相类似的地方。尤其是切除卵巢的豚鼠,血脂分布与绝经女性类似,是很好的模型动物^[23]。

安韵霏^[24]使用普通豚鼠,进行高脂饲料饲喂,持续 4 周,建立高血脂症模型。徐登峰^[25]选择 DH 豚鼠,进行高脂饲料喂养,连续 2 周,形成高血脂症模型。谢亚菲等^[26]选择白化豚鼠和花色豚鼠,进行高脂饲料喂养,连续 4 周,构建高血脂症模型,发现白化豚鼠血脂水平增幅更高,花色豚鼠血脂水平更稳定。陈慧敏等^[7]人用不同胆固醇含量的高脂饲料对豚鼠、大鼠喂养 3 周,豚鼠血浆 TG, TC, LDL-C 均明显升高,而大鼠以上指标无明显变化。可见豚鼠对高脂饲料敏感度高,易造成高血脂症模型。

此外用来制作高血脂模型的动物还有猪^[27]、金黄地鼠^[28]、鹌鹑^[29-30]、斑马鱼^[31-32]等,在实验过程中,可根据实验指标、实验环境及实验经费等,选择最为适合的动物进行实验研究。

2 动物模型的制作

动物模型主要分为 3 种:先天性、化学物质诱导和转基因。国内较少应用先天性和转基因模型,其

主要原因是其价格昂贵、来源困难^[33]。国内应用广泛的是化学诱导模型,其主要包含通过一段时间高脂饲料喂养或者灌胃诱导形成、通过单次静脉或腹腔注射化学试剂诱导形成 2 种形式^[34]。

2.1 先天性动物模型 观察药物调节总胆固醇(TC)的效果,可选用出生 25 d 左右的乳幼大鼠。与成年大鼠相比,其血清总胆固醇含量要高出 2~3 倍,其原因是乳幼大鼠无完善的甲状腺功能,没有脱离母乳乳汁喂养,而乳汁中含有大量的脂肪^[35]。遗传性高血脂症家兔 Watanabe Heritable Hyperlipidemic (WHHL) 的病因类似于人类家族性高胆固醇症,其携带有一个可遗传的变异基因,造成极低密度脂蛋白受体的缺失^[36],血浆胆固醇主要存在于低密度脂蛋白中,而高脂饲料诱导的模型胆固醇主要存在于 β -极低密度脂蛋白中,导致高脂饲料喂养无法造模成功,遗传性高血脂症家兔成为唯一一种用于研究人类家族性高胆固醇症的模型^[37]。自然缺陷的高血脂症 St. Thomas Hospital 兔的发病机理类似于家族混合性高血脂症和高载脂蛋白 β 脂蛋白血症,由于载脂蛋白 B 的异常增多,导致低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白增加,脂质代谢紊乱,因此 St. Thomas Hospital 兔可以用于这两种疾病的研究^[38]。

2.2 化学诱导法

2.2.1 高脂饲料喂养法 高脂饲料喂养法类似于中医所说由于饮食不节、嗜食肥甘厚味所导致的高血脂症。高脂饲料喂养法形成的动物模型主要分为 2 种为外源性和内源性。外源性高血脂症动物模型是指用高 TC,高 TG 的饲料进行喂养,导致血清中 TC, TG 升高,脂代谢紊乱的动物模型。内源性高血脂症动物模型是指用含有能促进肝脏合成胆固醇和甘油三脂物质的饲料进行喂养,从而导致高血脂症的动物模型。

内源性高血脂症动物模型的原理是使肝脏合成代谢加快,不受食物中的高脂成分影响,所以可以造成仅胆固醇升高或 TG 升高^[35]。如丁正磊等^[39]人以大鼠为研究对象,用高果糖饲料喂养 1 周,大鼠血清 TG 水平显著上升,UA, TC 水平无明显变化,成功制成高 TG 症模型。

外源性高脂血症动物模型胆固醇和 TG 两个指标均升高,所用饲料一般为一定比例的基础饲料、胆固醇、猪油、蛋黄粉混合而成。另添加胆盐、甲(丙)基硫氧嘧啶可促进动物胆固醇与脂肪的有效吸收,但由于胆盐味苦,一般可加少量蔗糖进行调味。此

法操作简便,与人类不良饮食习惯所致的高脂血症相似,是国内外常用的造模方法。但其缺点在于高脂饲料脂肪含量高,不易存放,造模时间较长,用量不当易造成动物厌食^[40]。徐小妹等^[41]选择 SD 大鼠进行高脂饲料喂养,连续 4 周后测得血清 TC, TG, LDL-C 水平升高,成功建立高脂血症模型。吴栩等^[16]选用 SD 大鼠,以相同方法不同配方的高脂饲料进行等量喂养。实验表明,相对于基础饲料、猪油、蛋黄粉、蔗糖、胆固醇的高脂饲料配方,再添加胆酸钠和丙基硫氧嘧啶更易建立高脂血症模型。

2.2.2 脂肪乳剂灌胃法 脂肪乳剂灌胃法是以猪油、胆固醇、胆盐、甲(丙)基硫氧嘧啶等为原料,加入适量的乳化剂制成脂肪乳剂,对动物进行灌胃,建立高脂血症模型的方法。这种方法被广泛应用于降脂药物的体内筛选,具有操作简单、造模时间短、效果稳定显著的特点^[42]。周星等^[43]通过灌胃的方式给予大鼠两种不同浓度的脂肪乳剂来复制高脂血症模型,研究表明,低浓度配方脂肪乳剂造模不具有稳定性,高浓度脂肪乳剂(30% 猪油,10% 胆固醇,1% 丙基硫氧嘧啶,5% 胆酸钠及 20% 聚山梨酯-80)能够成功建立大鼠高脂血症模型。郭曙光等^[22]人以小鼠为受试对象,用植物油及猪油配制脂肪乳剂,比较两者造模差异,研究发现,两者都可使 TC 升高, HDL-C 降低,对 TG 无影响,而动物油使 LDL-C 升高,植物油内含饱和和脂肪酸,使 LDL-C 降低。严家荣等^[44]选择 SD 大鼠给予高脂饲料、高脂高糖乳剂两种方式进行造模,连续 40 d,均造模成功,高脂高糖乳剂更适合制作混合型高脂血症大鼠模型。

2.2.3 化学试剂注射法 化学试剂注射法一般用于建立急性高脂血症模型,可用于初步筛选降脂药物,但对于药物作用机制的研究较为局限。其优点是操作简单,药效评价迅速。它主要包括 Triton WR1339 注射法^[45],蛋黄乳剂注射法^[46],poloxamer-407 注射法^[47],CPF(毒死蜱注射法)^[48],四氧嘧啶注射法^[49]。

冯任南等^[50]利用小鼠,通过尾静脉注射 3% Triton WR1339 和射腹腔注射 75% 蛋黄乳剂的方式,建立急性高脂血症模型。研究发现,两种方式均可使小鼠血清 TC, TG, LDL-C 升高,而 HDL-C 也因 TC 大幅升高发生代偿性升高。而辛伐他汀可使小鼠血清 TC, TG, LDL-C 水平降低,说明两种方式均可作为筛选调节血脂功效有效成分的方法。李红涛等^[51]采用腹腔注射 40% poloxamer-407 法建立小鼠高脂血症模型,使小鼠血清 TC, TG 水平显著升高,

并能够维持高脂血症状态 72 h 以上。Carminc 等^[48]给大鼠皮下注射 50 mg·kg⁻¹的 CPF 诱导小鼠血清 TC, LDL-C 水平升高, HDL-C 水平降低,表明单次 CPF 给药可导致大鼠高脂血症。王大为等^[52]选取小鼠进行实验,通过尾静脉注射 56 mg·kg⁻¹的四氧嘧啶来诱导升高小鼠血清 TC, TG 水平,成功建立代谢性急性高胆固醇、高脂血症模型。

由于其在动物体内影响途径不同,根据不同的实验目的,可选择不同的方法进行实验。筛选调节高胆固醇血症的药物,可应用蛋黄乳剂注射法^[53];筛选调节高 TG 血症的药物,可应用 Triton WR1339 注射法^[54]和 CPF 注射法;筛选混合型高脂血症调脂药物并初步研究其作用机制,可选择 P-407 注射法^[55];筛选调节糖尿病高脂血症的药物,可选择四氧嘧啶注射法^[40]。

2.3 转基因动物模型 转基因动物模型是由于增加或减少特定的 DNA 片段而导致基因构成和性状改变的动物,其体内的基因组稳定地整合了外源基因^[56]。转基因方法技术复杂、难度较大,其建立的动物模型价格昂贵,一般只用于药效评估、机制分析等特定的实验目的。建立转基因动物的方式主要有显微注射法、胚胎干细胞法、精子载体法和逆转录病毒感染法等,第一种方法最为常用^[57]。显微注射法是把实验动物的受精卵用显微注射器直接注射外源目的基因或基因组片段,再将存活状态的受精卵植入受体动物输卵管或子宫内,使其发育成转基因个体^[58]。

小鼠不仅有遗传学上明确的野生品种,还有多种基因突变型和重组型的品种,由于其品种繁多,基因定位技术较为成熟,因此常作为高脂血症和动脉粥样硬化的转基因动物研究对象。通过对以往实验归纳总结发现,转基因小鼠多用于载脂蛋白基因表达的调节与控制,其中研究最多的是载脂蛋白 E (ApoE)^[57]。ApoE 是除低密度脂蛋白以外的所有脂蛋白的结构分子,其作用是维持胆固醇的转运和血脂代谢的平衡,它的基因突变会造成严重的高脂血症^[59-60]。Patterson 等^[61]利用 ApoE 基因缺陷小鼠建立高脂血症动物模型,结果表明,与正常组小鼠相比,模型组小鼠的 TC 水平高出 4 倍, TG 水平高出 2 倍。相关总结见表 1。

3 模型的评价指标

高脂血症的形成和发展是一个缓慢而逐步推进的过程,其表现症状不明显,或与其他疾病症状相似,因此检测指标主要为血液生化学指标。TC, TG,

表 1 高血脂症化学诱导模型建立方法

Table 1 Method for establish chemistry-induced hyperlipidemia models

组别	造模方式	造模动物	具体造模方法	参考文献
高脂饲料喂养法	内源性	大鼠	高果糖饲料(果糖含量 41%)喂养 1 周	[39]
	外源性	大鼠	高脂饲料(猪油 7%,胆固醇 2%,蛋黄粉 8.3%,蔗糖 16.2%,胆酸钠 0.3%,丙基硫氧嘧啶 0.2%,基础饲料 66%)喂养 4 周	[41]
		大鼠	高脂饲料(基础饲料 60.8 g,猪油 15 g,蛋黄粉 10 g,蔗糖 10 g,胆固醇 2 g,胆酸钠 2 g,丙基硫氧嘧啶 0.2 g)喂养 3 周	[16]
		大鼠	高脂乳剂(猪油 30%,胆固醇 10%,丙基硫氧嘧啶 1%,胆酸钠 5%及聚山梨酯-80 20%)10 mL·kg ⁻¹ 灌胃 2 周	[43]
脂肪乳剂灌胃法		小鼠	植物油高脂乳剂(胆固醇 20 g,葡萄糖 40 g,丙硫氧嘧啶 1 g,植物油 40 g,聚山梨酯-80 1 mL,丙二醇 2 mL,10%胆盐溶液 20 mL)20 mL·kg ⁻¹ 灌胃 20 d	[22]
		小鼠	动物油高脂乳剂(胆固醇 20 g,葡萄糖 40 g,丙硫氧嘧啶 1 g,猪油 40 g,聚山梨酯 80 1 mL,丙二醇 2 mL,10%胆盐溶液 20 mL)20 mL·kg ⁻¹ 灌胃 20 d	[22]
		大鼠	高脂高糖乳剂(猪油 20%,胆固醇 10%,胆酸钠 2%,蛋黄粉 1%,丙硫氧嘧啶 1%,果糖 30%)灌胃 40 d	[44]
		大鼠	尾静脉注射 200 mL·kg ⁻¹ 3% Triton WR1339	[50]
化学试剂注射法	Triton WR1339 注射法	小鼠	腹腔注射 0.2 mL·10 g ⁻¹ 75% 蛋黄乳剂	[50]
	蛋黄乳剂注射法	小鼠	腹腔注射 0.3 g·kg ⁻¹ 40% poloxamer-407	[51]
	poloxamer-407 注射法	大鼠	皮下注射 50 mg·kg ⁻¹ 的 CPF	[52]
	CPF(毒死蜱注射法)	小鼠	尾静脉注射 56 mg·kg ⁻¹ 的四氧嘧啶	[53]
	四氧嘧啶注射法			

HDL-C, LDL-C 等血脂水平的检测是用来评价高血脂症公认的、必不可少的方法。

TC 大部分由肝脏合成,少部分可从食物中获取。它是细胞膜的重要组成成分,并参与胆汁酸、性激素、皮质激素等合成。体内 TC 含量过高就会导致血脂异常,容易引起动脉粥样硬化和血栓等疾病^[62]。

TG 大部分从食物中获取,少量由肝脏合成,它既能为人提供能量又能为人体储存能量,主要参与人体内能量代谢,脂肪组织构成。大量的 TG 会改变脂肪细胞功能、增加血液的黏稠度,导致脂肪瘤和脏器脂肪性病概率增加^[63]。

LDL-C 由低密度脂蛋白由乳糜微粒和极低密度脂蛋白转变而来,它携带了大量的胆固醇,主要功能是把胆固醇从肝脏运送到周围组织。当其浓度过高时,低密度脂蛋白携带的多余的胆固醇会堆积在动脉壁上,形成斑块,导致动脉粥样硬化。严重时还会引发冠心病、中风甚至猝死^[64]。

HDL-C 由主要在肝脏中合成,其主要功能将各组织的胆固醇运送回肝脏分解,具有清洁疏通动脉的作用。当 HDL-C 含量过低时,其从身体各组织带回到肝脏中的胆固醇越少,从而被肝脏代谢并被排

出体外的胆固醇相应减少,导致高血脂症和动脉粥样硬化发生的概率增大^[63]。

此外,脂质在血管内皮堆积易导致动脉粥样硬化,脂肪(主要为 TG)在肝脏内沉积过多容易形成脂肪肝,肝指数和脂肪指数测定、组织病理学检查和肝脏病理切片观察也可作为检测指标。

4 结语

实验动物模型在科学实验和药物研发中起着十分重要的作用,整个实验的准确性和代表性离不开模型的成功。但由于实验环境、实验条件和实验经费等因素的限制,在进行实验研究时就要对动物模型的选择和制作方式进行考量,根据实验目的建立最理想的动物模型。

中药治疗高血脂症,主要依据中医所说的辨证论治,故评价和筛选中药时需根据其病因病机及不同证型选择不同的实验方法建立动物模型。根据中医病因病机分析,人类饮食不节、嗜食肥甘、劳倦过度、情志失调易导致肝、脾、肾功能失调。脏腑功能失调,津液停聚,酿湿成痰,痰黏腻滞浊于脉道,可形成高血脂症。严重者气血运行不畅,经脉闭阻,甚至会造成瘀血内生。慢性动物模型制作方法常选用高脂饲料喂养法或脂肪乳剂灌胃法,此法与人类饮食

不节、嗜食肥甘形成高血脂症的病因病机类似,利于降血脂中药的药效研究及开发。急性高血脂症模型制作方法常选用化学试剂注射法,此法方便快捷,给药周期短,适于降血脂中药的初步筛选。

[参考文献]

[1] 王跃,王恒哲,杨露. 高血脂症药物开发的发展态势分析[J]. 生物产业技术,2016,5:89-98.

[2] 刘晶,崔建华. 高脂血症的中药治疗进展[J]. 天津药学,2017,29(3):70-74.

[3] PATTANAMONGKOL PEERANAN(林雨欣). 治疗高脂血症方剂的配伍应用探讨[D]. 南京:南京中医药大学,2017.

[4] 孙晓倩,孙蓉. 大鼠脂肪肝脾郁脾虚证的模型[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(10):92-98.

[5] 刘楠,姜云耀,李莹,等. 气滞血瘀证动物模型研究现状[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(1):217-226.

[6] 王颖,于学慧. 高脂血症动物模型研究进展[J]. 中国老年学杂志,2015,35(19):5654-5657.

[7] 陈慧敏. 豚鼠动脉粥样硬化模型的建立及机理探讨[D]. 北京:中国协和医科大学,2010.

[8] Bozoky Z, Balogh L, Mathe D, et al. Evaluation of rat and rabbit sera lipoproteins in experimentally induced hyperlipidemia by analytical ultracentrifugation[J]. Eur Biophys J, 2006, 35(3):205-213.

[9] 杨丽,张小娜. 动脉粥样硬化动物模型研究概况[J]. 广东药学,2005,21(2):1-3.

[10] 柳玉霞,王学林,李树良,等. 大鼠与家兔高脂血症模型造模方法及特点的比较[J]. 中国实用医药,2007,2(8):12-13.

[11] 李泽坤,邓嘉鑫,申彪,等. 高血脂家兔动脉铸型技术方法的初探[C]//中国解剖学会科技开发和咨询工作委员会. 中国解剖学会第六届全国解剖学技术学术会议论文汇编:2017年卷. 中国解剖学会科技开发和咨询工作委员会,2017:2.

[12] 刘五州. 当归挥发油对高脂血症模型动物血脂及动脉粥样硬化形成的影响[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2016.

[13] 管仲莹,朱竞赫,秦文艳,等. 不同配方高脂乳剂家兔高脂血症模型的研究[J]. 中华中医药学刊,2016,34(8):1974-1977.

[14] 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.

[15] 赵文萃,张宁,周慧琴,等. 三七总黄酮对高血脂大鼠血脂的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(8):143-147.

[16] 吴栩,韦伟标,刘少斌. 高脂血症大鼠模型4种造模

方法的筛选及优化[J]. 动物医学进展,2013,34(9):75-78.

[17] 尹震花,张伟,冯发进,等. 黑莓籽降血脂有效部位研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(24):194-198.

[18] 梁红峰,陈方. 高脂血症模型小鼠生化指标的变化[J]. 广东微量元素科学,2004,11(4):42-45.

[19] 玄瑛美,张广平,马丽娜,等. 双黄调脂方及其有效成分发挥降脂作用的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(10):79-84.

[20] 潘雪刁,王惠好,何冰,等. 苦瓜水提取物对高脂血症小鼠的降血脂作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(14):265-267.

[21] 李亚梅,吴萍,谢雪姣,等. 铁皮石斛对 ApoE(-/-)小鼠血脂及 TNF- α , IL-6 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(18):270-274.

[22] 郭曙光,康文艺,许启泰. 植物油和动物油建立小鼠高脂血症模型研究[J]. 中成药,2009,31(11):1748-1750.

[23] Fernandez M L, Wood R J. Guinea pigs as models for cholesterol and lipoprotein metabolism [J]. J Nutr, 2001,131(1):10-20.

[24] 安韵霏. 蚯蚓有效成分对豚鼠脂代谢影响的研究[D]. 长沙:湖南农业大学,2015.

[25] 徐登峰. 中药复方清脂胶囊对高脂饲养豚鼠主动脉炎症因子的作用[D]. 石家庄:河北医科大学,2015.

[26] 谢亚菲,蒋学华,王凌,等. Dunkin Hartley 白化豚鼠和 Hartley 花色豚鼠高脂造模以及降脂药效学的比较[J]. 中国比较医学杂志,2015,25(9):56-61.

[27] 杨关林,张会永,庞琳琳,等. 跑步运动联合高脂单笼喂饲建立巴马小型猪高脂血症脾虚痰浊证动物模型[J]. 中华中医药学刊,2016,34(9):2055-2060.

[28] 郭金英,李华,谢人明. 金黄地鼠高血脂模型的建立[J]. 中国实验动物学报,2007,15(1):5-7.

[29] 蒙田秀,龚志强,黄振园,等. 白鹤灵芝不同提取部位抗鹤鹑高血脂症及动脉粥样硬化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(8):166-169.

[30] 王林元,王淳,张建军,等. 美藤果油对高脂血症鹤鹑血脂及载脂蛋白影响[J]. 中国公共卫生,2015,31(7):893-896.

[31] 韩冰. 斑马鱼高血脂模型的建立及小檗胺降血脂机制研究[D]. 重庆:西南大学,2016.

[32] 陈侃,王长谦,范虞琪,等. 斑马鱼血管内脂代谢研究方法的构建[J]. 中国动脉硬化杂志,2017,25(4):398-403.

[33] 倪鸿昌,李俊,金涌,等. 大鼠实验性高血脂症和高脂血症性脂肪肝模型研究[J]. 中国药理学通报,2004,20(6):703-706.

[34] 吕建敏,应华忠,徐孝平,等. 高脂血症动物模型研究进展[J]. 浙江中医学院学报,2005,29(4):87-89.

- [35] 苗明三. 实验动物和动物实验技术[M]. 北京:中国中医药出版社,1997:200.
- [36] Watanabe Y. Serial inbreeding of rabbits with hereditary hyperlipidemia and atherosclerosis (WHHL rabbit): incidence and development of atherosclerosis and xanthoma[J]. *Atherosclerosis*, 1980, 36(2):261-268.
- [37] Aliev G, Burnstock G. Watanabe rabbits with heritable hypercholesterolaemia; a model of atherosclerosis[J]. *Histol Histopathol*, 1998, 13(3):797-817.
- [38] Beaty T H, Prenger V L, Virgil D G, 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(132):1095-1104.
- [39] 丁正磊. 菊苣组分 N1、N2 对高甘油三酯并高尿酸血症模型动物的影响及机理研究[D]. 北京:北京中医药大学,2005.
- [40] 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.
- [41] 徐小妹,林文津,张亚敏,等. 泽泻汤降脂作用与肠道微生态的相关性探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(3):116-121.
- [42] 熊静悦,周桢昊,赵璐,等. 脂肪乳剂建立高脂血症模型小鼠的比较研究[J]. *中华中医药学刊*, 2006, 24(8):1507-1508.
- [43] 周星,刘黎明,孙海涛,等. 脂肪乳剂建立大鼠高脂血症模型的研究[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2012, 19(10):1085-1088.
- [44] 严家荣,王弋,刘盛来,等. 2种高脂血症大鼠模型比较[J]. *中国药业*, 2017, 26(8):5-7.
- [45] Zarzecki M S, Araujo S M, Bortolotto V C, et al. Hypolipidemic action of chrysin on Triton WR-1339-induced hyperlipidemia in female C57BL/6 mice[J]. *Toxicology Reports*, 2014, 1:200-208.
- [46] 包雪梅,那生桑,陆景坤. 萆薢有效部位群的调血脂研究[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(6):909-913.
- [47] Johnston T P, LI Y, Jamal A S, et al. Poloxamer 407-induced atherosclerosis in mice appears to be due to lipid derangements and not due to its direct effects on endothelial cells and macrophages[J]. *Mediators of Inflammation*, 2003, 12(3):147-155.
- [48] Acker C I, Nogueira C W. Chlorpyrifos acute exposure induces hyperglycemia and hyperlipidemia in rats[J]. *Chemosphere*, 2012, 89(5):602-608.
- [49] Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas[J]. *Physiol Res*, 2001, 50(6):537-546.
- [50] 冯任南,郭福川,李颖,等. 急性高脂血症小鼠模型蛋黄乳及 Triton 法建立[J]. *中国公共卫生*, 2010, 26(9):1116-1117.
- [51] 李红涛,张婷婷,马波,等. 瑞舒伐他汀对 poloxamer407 诱导的小鼠高脂血症模型血脂水平的影响[J]. *世界临床药物*, 2012, 33(3):156-159.
- [52] 王大为,许秀颖,刘婷婷. 玉米花丝饮品对高脂血症小鼠的降血脂作用[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2007, 33(6):1029-1032.
- [53] 刘婷,陈然,陈颀,等. 用 CGMCC No. 8730 冠突散囊菌发酵的金花黑茶对两种血脂异常模型大鼠体质量和血脂的作用[J]. *卫生研究*, 2016, 45(4):637-642.
- [54] Chaturvedi U, Shrivastava A, Bhadauria S, et al. A mechanism-based pharmacological evaluation of efficacy of *Trigonella foenum graecum* (fenugreek) seeds in regulation of dyslipidemia and oxidative stress in hyperlipidemic rats[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61(6):505-512.
- [55] 王培琴,杨东升,孙静,等. 钨酸钠对泊洛沙姆 407 诱导高脂血症昆明小鼠模型血脂的影响[J]. *武警后勤学院学报:医学版*, 2013, 22(4):249-251.
- [56] 樊林花,刘茂林,刘田福. 人类疾病基因工程动物模型的研究与应用[J]. *医学综述*, 2009, 15(7):1009-1012.
- [57] 倪鸿昌,李俊. 高脂血症实验性动物模型的研究进展[J]. *安徽医药*, 2004, 8(6):401-403.
- [58] 魏泓. 医学实验动物学[M]. 2版. 成都:四川科技出版社,2001:637.
- [59] Jones G W, Mcleod L, Kennedy C L, et al. Imbalanced gp130 signalling in ApoE-deficient mice protects against atherosclerosis. [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(2):321-328.
- [60] Vik R, Brattelid T, Skorve J, et al. A water-soluble extract of chicken reduced plasma triacylglycerols, but showed no anti-atherosclerotic activity in apoE^{-/-} mice [J]. *J Nutr*, 2015, 2(1/2):8-14.
- [61] Patterson K A, ZHANG X, Wroblewski S K, et al. Rosuvastatin reduced deep vein thrombosis in ApoE gene deleted mice with hyperlipidemia through non-lipid lowering effects [J]. *Thromb Res*, 2013, 131(3):268-276.
- [62] 陆宗良. 血脂、脂蛋白及载脂蛋白的基本概念(续前)[J]. *中国循环杂志*, 2009, 24(4):315-316.
- [63] 韦唯. 沙棘—枸杞保健品对血脂调节功能及其毒性研究[D]. 呼和浩特:内蒙古农业大学,2013.
- [64] 王抒,李健斋. 血清总胆固醇与低密度脂蛋白胆固醇水平的相对关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 11(2):161-162.

[责任编辑 周冰冰]