

高脂高蔗糖饲料诱导贵州小香猪发生糖尿病和动脉粥样硬化病变

席守民¹, 廉馨², 王宗保¹, 张秋菊¹, 唐朝克², 王佐², 尹卫东¹

(南华大学 1. 生物化学与分子生物学教研室, 2. 心血管病研究所; 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 饮食诱导的糖尿病伴动脉粥样硬化模型; 动物实验; 贵州小香猪; 致糖尿病饲料; 糖尿病; 动脉粥样硬化

[摘要] 用贵州小香猪建立一种新的 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化模型, 探讨高脂高蔗糖饲料对糖、脂代谢的影响。采用高脂高蔗糖饲料饲喂贵州小香猪, 观察其体重、血糖、胰岛素和血脂的变化, 并对胰岛 β 细胞功能、脂质在主动脉和肝脏组织沉积进行研究。结果发现, 喂养 8 个月后, 与正常对照组比较: 实验组空腹血糖值明显升高, 血清总胆固醇、甘油三酯水平升高, 脂肪细胞肥大, 胰岛 β 细胞受损, 主动脉出现脂纹, 内膜增厚, 肝脂肪样变性。以上结果说明, 高脂高蔗糖饲料可诱导贵州小香猪发生胰岛素抵抗、糖尿病和动脉粥样硬化, 此模型适用于糖尿病并发脂代谢紊乱和动脉粥样硬化及其治疗的研究。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Diet of High-Fat and High-Sucrose Induced Diabetes and Atherosclerosis in Minipig

XI Shou-Min¹, LIAN Xin², WANG Zong-Bao¹, ZHANG Qiu-Ju¹, TANG Chao-Ke², WANG Zuo², and YIN Wei-Dong¹

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, 2. Institute of Cardiovascular Research; Nanhua University School; Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Guizhou Minipig; Animal Model; Diabetogenic Diet; Diabetes; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To establish a new animal model of the human type 2 diabetes mellitus complicated with atherosclerosis and investigate the effects of high fat/high sucrose feeding on glucose and lipid metabolism in guizhou minipigs. **Methods** Minipigs were fed with high fat/high sucrose diet (HFSD) and the levels of fasting blood glucose, insulin, total cholesterol, triglycerides were measured. Dysfunction of the pancreatic β cell were observed by immunohistochemistry. The aortic fatty streak-lesions were quantified following lipid staining with Sudan IV. Lipid droplets in liver were observed by Oil red O staining.

Results During the feeding period, HFSD induced hyperglycemia, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. At the end of 8 months, in HFSD-fed animals, the adipocytes were hypertrophic. Injured pancreatic β cells were observed. The aortic fatty streak-lesions were clearly presented in the animals' aortas. Extensive fat deposited in the liver were observed.

Conclusion Our study successfully established a new animal model that feeding minipigs with high fat/high sucrose diet without adding dietary cholesterol can induce insulin resistance, mild diabetes, and atherosclerotic lesions. High fat/high sucrose diet-fed minipigs may be a good animal model for research on the treatment of diabetic dyslipidemia complicated with atherosclerosis.

糖尿病作为独立的危险因素, 在冠心病、脑卒中和周围血管性疾病的发生发展中起着重要的作用, 其中死于动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的糖尿病病人占大多数, 超过 75% 的糖尿病病人患有 As 性心血管疾病^[1]。长期以来, 研究者们寻求建立一种理想的动物模型, 用以研究糖尿病并发血管疾病

的发病机制。猪因其心血管系统的发生发展、形态结构以及功能均与人类相近, 因此被公认为是研究心血管病的最理想的模型动物。文献[2, 3]报道, 用高脂饲料喂小型猪可引起胰岛素抵抗和血浆总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平升高。还有报道, 在饲料中添加蔗糖可影响大鼠和兔空腹血糖、胰岛素、甘油三酯 (triglycerides, TG) 的浓度^[4, 5]。Schreyer 等^[6]首次报道了用高脂高蔗糖饲料 (10% 猪油, 36.6% 蔗糖) 喂养 C57BL/6 鼠, 发现其主动脉弓部有少量脂质条纹形成。尹卫东等^[7-9]用相似的饲料 (10% 猪油, 37% 蔗糖) 喂养新西兰兔, 可引起主动脉明显的脂质条纹。我们推测用高脂高蔗糖饲料喂养小型猪可能会引起其糖、脂代谢紊乱, 以及 As 脂质条纹的形成, 可能建立一种新的糖尿病合并 As 小型猪模

[收稿日期] 2003-06-27 [修回日期] 2003-12-17

[基金项目] 国家自然科学基金 (30370675) 和湖南省教育厅课题 (JY-01C193) 资助

[作者简介] 席守民, 硕士研究生, 生物化学与分子生物学专业, 研究方向为糖尿病分子机制, E-mail 为 xishoumin@yahoo.com.cn, 联系电话为 0734-8281277。廉馨, 硕士研究生, 病理学与病理生理学专业, 研究方向为动脉粥样硬化的发病机制。尹卫东, 教授, 硕士生导师, 主要从事糖尿病和动脉粥样硬化的研究, 为本文通讯作者, E-mail 为 wdy20012001@yahoo.com, 传真: 86-734-8280135。

型。为此,本文进行探讨。

1 材料与方 法

1.1 动物与饲料

雄性贵州小香猪共 10 头,3~4 月龄,购自第三军医大学实验动物中心,随机分为 2 组:正常对照组 ($n=5$),喂普通猪饲料(control diet, CD);高脂高蔗糖喂养组 ($n=5$),喂高脂高蔗糖饲料(high fat/high sucrose diet, HFSD),配方见表 1(Table 1)。动物分栏喂养,温度 18~22℃,相对湿度 30%~70%,每日投食 2 次,每日饲料量为体重的 2%,共喂养 8 个月。每月末称体重,从禁食过夜的小香猪眶静脉窦采集血样,检测空腹血糖、胰岛素及血脂的浓度。8 个月末颈动脉放血处死动物,制备脂肪、肝、胰腺和血管组织标本。

表 1. 两组饲料配方

Table 1. Composition of experimental diets

项 目	普通饲料	高脂高蔗糖饲料
组成		
玉米	64.11%	33.84%
小麦麸	10.51%	5.44%
大豆粕	11.98%	6.22%
棉子粕	4.00%	2.10%
菜子粕	4.00%	2.10%
鱼粉	2.00%	1.00%
石粉	1.10%	0.60%
磷酸氢钙	0.80%	0.50%
食盐	0.50%	0.40%
微量元素预混剂	0.50%	0.40%
复合维生素	0.50%	0.40%
猪油		10.00%
蔗糖		37.00%
营养价值		
总能(MJ/kg)	16.48%	18.46%
消化能(MJ/kg)	13.34%	15.95%
粗蛋白	15.98%	8.48%
粗脂肪	4.71%	12.50%
碳水化合物	62.19%	69.59%

1.2 血样检测

血浆 TC、TG、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和葡萄糖的浓度均用氧化酶法测定(试剂盒均购自上海荣盛生物技术有限公司)。血浆游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 的浓度用比色法测定(试剂盒购自南京建成生物技术公司);胰岛素测定用放射免疫分析法(试剂盒购自北京原子能研究所)。

1.3 口服葡萄糖耐量试验

于第 8 个月末进行口服葡萄糖耐量试验。

给禁食过夜 18 h 的动物按 2 g/kg 葡萄糖与 25 g 猪饲料混合后饲喂,吃完后开始计时,分别在 0、30、60、90 和 120 min 从眶静脉窦采集血样,测定血糖和胰岛素的浓度。

1.4 胰岛素敏感性试验

第 8 个月末给空腹动物按 0.75 u/kg 一次性耳缘静脉注射胰岛素,注射后分别在 0、30、60 和 90 min 采集血样,测定血糖浓度,用胰岛素敏感性指数 (Ki)^[6] 表示: $Ki [mmol / (L \cdot min)] = (血糖_{t=0} - 血糖_{t=30}) / 30$

1.5 胰岛 β 细胞免疫染色及分析

取胰腺组织用中性福尔马林液固定 24 h,石蜡包埋切片,用胰岛素抗体作免疫组织化学染色,检测胰岛素阳性的 β 细胞数,光学显微镜下观察,在 JPG 软件下摄像并存入软盘。用图像分析软件 IMAGE J 测量 β 细胞在胰岛中占据的面积,每组动物测量 100 个胰岛,并计算 β 细胞所占面积的百分比。

1.6 扫描电镜观测脂肪细胞

取新鲜脂肪组织约 3 mm³,KRB (Krebs bicarbonate buffer) 缓冲液洗涤,浸入 5% 戊二醛加 4% 甲醛加 0.1 mol/L 磷酸缓冲液 (pH 7.4) 中 4℃ 固定 48 h,再浸入 1% 锇酸固定液中固定 24 h,重复 3 遍。组织块入 55%~100% 的乙醇中逐级脱水,液态 CO₂ 干燥,用离子溅射镀膜法使样品表面均匀地镀上一层 20 nm 的金膜,最后用 JEOL 扫描电镜进行观测。

1.7 主动脉脂质条纹染色及分析

实验末,用适量戊巴比妥钠麻醉动物后行颈动脉插管,放血处死动物,取出动物的整条主动脉(从主动脉弓至髂动脉分枝下 1 cm),清除其外部的脂肪和结缔组织后生理盐水冲洗干净,10% 福尔马林液固定。沿动脉纵向剪开,并使其浸泡在 37℃ 由 5 g/L 苏丹 III 与 70% 的异丙醇配制的混合液中 15 min,然后用 70% 的异丙醇冲洗 3 次,如此处理的血管标本,其病变区呈深红色。把动脉平铺于玻璃盘上并照像,动脉脂纹通过数码成像系统 (GT-800, Seiko Epson 公司) 记录下来,脂纹与主动脉总面积用图象分析软件 (NIH image) 进行计算,检测脂纹占主动脉总面积的百分比。

1.8 肝组织油红 O 染色

取各组动物肝组织样本-30℃ 下滴加包埋剂包埋,用恒冷切片机制备冰冻切片 (12 μ m),用油红 O 染色 10 min,蒸馏水冲洗 3 次,每次 1 min,苏木素复染 5 min,1% 盐酸酒精分色 1 s,封片后在光镜下观察肝组织中脂肪沉积。

1.9 统计学分析

实验数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结果

2.1 体重、脂肪重量和脂肪细胞的形态结构

经高脂高蔗糖饲料喂养后的动物体重快速增加, 但两组间体重的差别未达到显著性水平 (图 1, Figure 1)。把两组动物腹膜后、大网膜、肠系膜以及总脂肪重量进行比较, 结果发现, HFSD 组较 CD 组脂肪重量有明显增加, 差别有显著性意义 ($P < 0.01$) (表 2, Table 2)。将两组动物脂肪细胞进行电镜扫描 (图 2, Figure 2), 用 Image J 图象分析软件测量脂肪细胞直径发现, 对照组脂肪细胞直径平均为 58 μm , 而 HFSD 组则高达 126 μm ($P < 0.001$), 说明高脂高蔗糖饲料能引起猪脂肪细胞肥大。

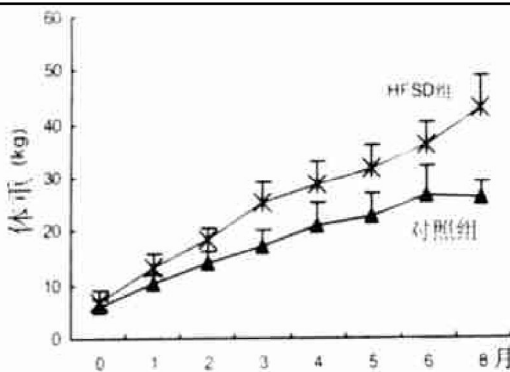


图 1. 两组动物平均体重的变化曲线

Figure 1. The mean body weights of the two groups throughout the study

2.2 血糖和血脂的检测结果

从第 2 个月末开始, HFSD 组较对照组的空腹血糖值明显升高。在 8 个月末 HFSD 组空腹血糖值为

表 3. 两组动物空腹血糖、胰岛素和游离脂肪酸检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Time course data of plasma glucose, insulin and free fatty acids

时间	空腹血糖 (mmol/L)		胰岛素 ($\mu\text{u/L}$)		游离脂肪酸 ($\mu\text{mol/L}$)	
	对照组	HFSD 组	对照组	HFSD 组	对照组	HFSD 组
0	3.94 \pm 0.78	3.44 \pm 0.46	10.3 \pm 3.0	13.7 \pm 4.1	120 \pm 44	115 \pm 15
2 month	4.50 \pm 1.17	7.99 \pm 0.39 ^b	9.8 \pm 4.6	18.2 \pm 6.0 ^a	119 \pm 45	136 \pm 39
3 month	4.05 \pm 0.56	8.27 \pm 1.33 ^b	11.4 \pm 2.7	21.0 \pm 4.8 ^a	130 \pm 47	183 \pm 52
4 month	4.50 \pm 0.55	7.94 \pm 0.94 ^a	13.7 \pm 5.7	17.1 \pm 7.0	116 \pm 35	321 \pm 58 ^a
5 month	5.22 \pm 0.78	8.10 \pm 0.89 ^a	13.1 \pm 2.5	15.7 \pm 2.3	135 \pm 41	380 \pm 141 ^a
6 month	5.49 \pm 0.78	8.05 \pm 1.28 ^a	12.3 \pm 6.5	11.6 \pm 2.9	101 \pm 30	459 \pm 240 ^a
8 month	5.61 \pm 0.17	9.16 \pm 1.05 ^a	11.4 \pm 6.2	10.4 \pm 2.3	118 \pm 38	406 \pm 121 ^a

a : $P < 0.05$, b : $P < 0.01$, 与对照组比较

2.3 口服葡萄糖耐量试验结果

对照组血糖浓度在 30 min 时最高, 随后基本恢

9.16 \pm 1.05 mmol/L, 而对照组空腹血糖值为 5.61 \pm 0.17 mmol/L, 差别有显著性意义 ($P < 0.05$); HFSD 组空腹胰岛素水平在头 3 个月轻度升高, 在第 8 个月末其水平降低; 在整个实验阶段 HFSD 组的血浆 TG 水平明显升高, 而 8 月末其 TG 浓度最高 (2.29 \pm 0.24 mmol/L), 是对照组的 3 倍 ($P < 0.01$); HDLC 水平在前几个月是升高的, 但随着糖尿病的加重, HDLC 的浓度逐渐降低; TC 水平也有明显升高; 与 CD 组比较, HFSD 组血浆 FFA 和 TNF- α 水平均显著升高 (表 3 和 4, Table 3 and 4)。

表 2. 两组动物腹膜后、大网膜、肠系膜及总脂肪重量的比较
Figure 2. Weight of abdominal fat in high fat/high sucrose (HFSD) and normal control diet (CD) fed minipigs

部 位	对照组	HFSD 组
腹膜后	58.2 \pm 4.4	1083 \pm 43
大网膜	49.6 \pm 2.0	273 \pm 9
肠系膜	144.2 \pm 5.7	577 \pm 17
总脂肪	252 \pm 9.4	1932 \pm 69

a : $P < 0.05$, b : $P < 0.01$, 与对照组比较

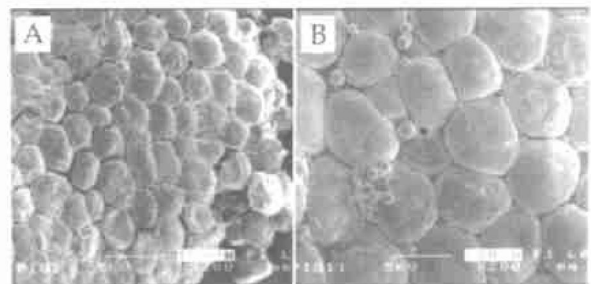


图 2. 两组动物脂肪细胞的扫描电镜图 图中标尺长度为 100 μm , A 为对照组, B 为 HFSD 组

Figure 2. Scanning electron photomicrographs of fat tissue

复正常水平。但是, HFSD 组每一时间点的血糖水平均比对照组高, $P < 0.01$ (图 3A, Figure 3A)。说明这

种高脂高蔗糖饲料可引起葡萄糖转运能力的降低。观测两组动物胰岛素的变化, 对照组在 30 min 时有

一胰岛素分泌急性相高峰出现, 而在 HFSD 组这一胰岛素分泌急性相缺失(图 3B, Figure 3B)。

表 4. 两组动物血脂检测结果($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Time course data of plasma lipids

时间	总胆固醇 (mmol/L)		甘油三酯 (mmol/L)		HDLc (mmol/L)	
	对照组	HFSD 组	对照组	HFSD 组	对照组	HFSD 组
0	2.39 ± 0.63	1.82 ± 0.41	0.53 ± 0.12	0.55 ± 0.16	1.03 ± 0.21	1.06 ± 0.23
2 month	1.99 ± 0.54	3.65 ± 0.76 ^a	0.61 ± 0.09	1.37 ± 0.20 ^a	1.08 ± 0.34	2.24 ± 0.88 ^a
3 month	2.15 ± 0.54	3.35 ± 0.90 ^a	0.62 ± 0.15	1.86 ± 0.52 ^b	0.95 ± 0.28	1.99 ± 0.80 ^a
4 month	2.07 ± 0.46	3.86 ± 0.95 ^a	0.72 ± 0.20	1.81 ± 0.24 ^b	0.90 ± 0.18	1.94 ± 0.59 ^a
5 month	2.01 ± 0.63	4.16 ± 1.22 ^a	0.64 ± 0.30	1.95 ± 0.18 ^b	0.72 ± 0.21	1.24 ± 0.34
6 month	2.04 ± 0.49	5.33 ± 1.39 ^a	0.75 ± 0.44	2.24 ± 0.21 ^b	1.14 ± 0.34	1.16 ± 0.18
8 month	1.99 ± 0.84	5.74 ± 1.36 ^a	0.76 ± 0.12	2.29 ± 0.24 ^b	0.95 ± 0.34	1.06 ± 0.15

a : $P < 0.05$, b : $P < 0.01$, 与对照组比较

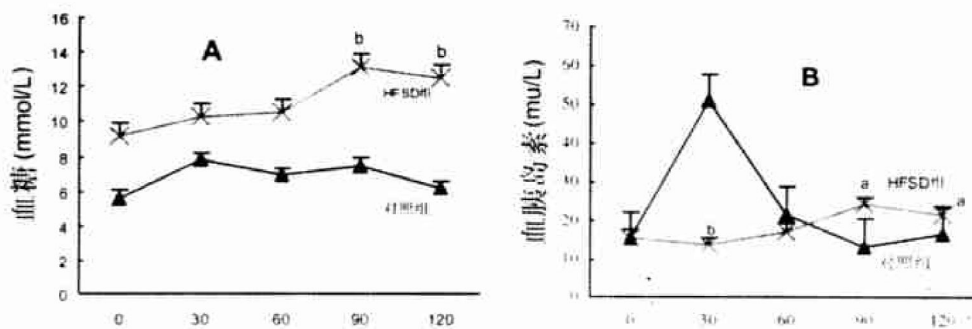


图 3. 口服葡萄糖耐量试验中两组动物血糖与胰岛素的变化

A 为血糖, B 为胰岛素。a : $P < 0.05$, b : $P < 0.01$, 与对照组比较。

Figure 3. Changes in blood glucose (A) and insulin (B) concentrations before and after an oral-glucose-tolerance test in high fat/high sucrose (HFSD) and normal control diet (CD) fed minipigs examined at the end of month 8

2.4 胰岛素敏感性试验结果

糖耐量取决于葡萄糖刺激后 β 细胞分泌胰岛素的能力、肝脏对葡萄糖的摄取和组织对胰岛素的敏感性。在胰岛素敏感性试验中, 注射胰岛素后通过检测血浆葡萄糖的清除率来观察组织对胰岛素的敏感性 (K_i)。 K_i 值高说明组织对胰岛素敏感性高。图 4 (Figure 4) 显示对照组的 K_i 值约为 HFSD 组的两倍, 有显著性差异 ($P < 0.01$)。 HFSD 组在各时间点的血糖浓度均比对照组显著高, 说明高脂高蔗糖饲料喂养小香猪可引起严重的胰岛素抵抗。

2.5 胰岛 β 细胞免疫染色及分析结果

用胰岛素抗体进行胰腺组织免疫组织化学染色, 可见 HFSD 组胰岛着色区域较少 (图 5B, Figure 5B), 而对照组胰岛着色区域较多 (图 5A, Figure 5A)。以 β 细胞 (着色区域) 占胰岛面积的百分比比较, HFSD 组比对照组少 $24.7\% \pm 4.3\%$ 。结果提示, 高脂高蔗糖饲料可损害小香猪胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能。

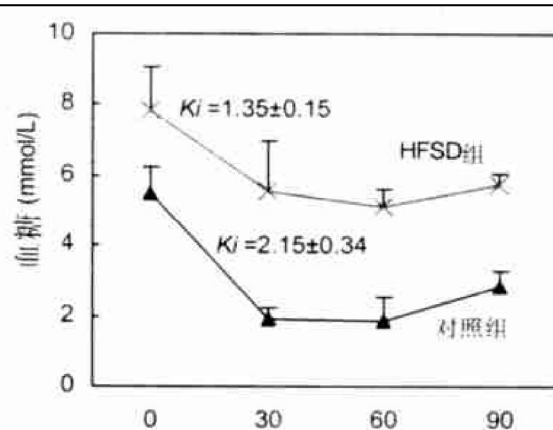


图 4. 胰岛素敏感性试验中两组动物血糖的变化

Figure 4. Changes in plasma glucose concentrations during insulin sensitivity test in high fat/high sucrose (HFSD) and normal control diet (CD) fed minipigs examined at the end of month 8

2.6 主动脉脂质条纹染色及分析结果

在 HFSD 组动物的主动脉弓部位可见脂质条纹, 该病变区占整个主动脉面积的 $7.8\% \pm 1.35\%$,

并且每头猪的主动脉都有明显的脂质条纹,而在对照组的主动脉没有发现脂质条纹病变(图 6 A 和 C, Figure 6 A and C)。HFSD 组脂纹病变部位石蜡切片 HE 染色后,光镜下可见内膜增厚,内皮细胞损伤,内

膜下有大量泡沫化细胞,平滑肌细胞排列紊乱,内弹力膜水肿,结构破坏,而对照组未见任何损伤(图 6 B 和 D, Figure 6 B and D)。

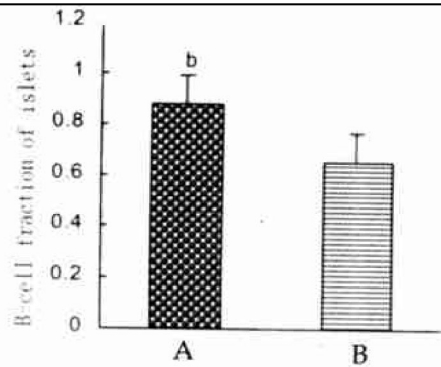
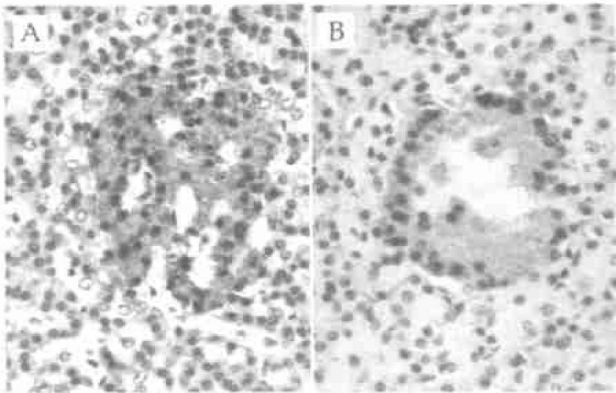


图 5. 两组小型猪胰岛中胰岛素免疫染色照片及结果分析 A 为对照组, B 为 HFSD 组。b: $P < 0.01$, 与对照组比较。

Figure 5. Immunostaining for insulin in islet of 2 groups minipigs (A CD group, B HFSD group, $\times 400$)

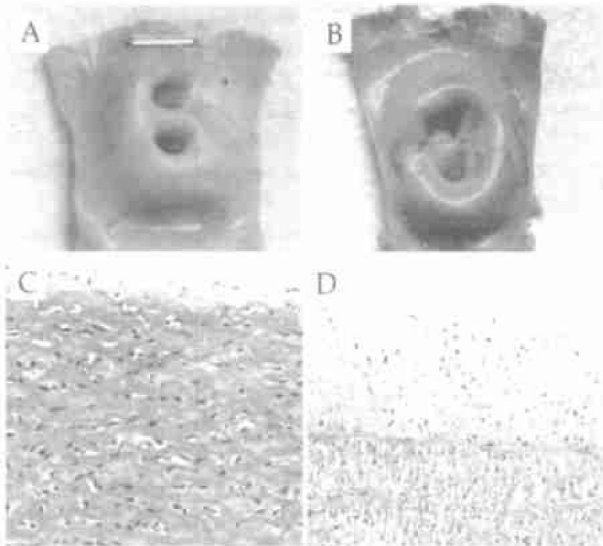


图 6. 两组动物主动脉苏丹 IV 染色及内膜变化结果 A 和 C 为对照组, B 和 D 为高糖高脂组。

Figure 6. Atherosclerotic fatty streak lesions in the aorta after Sudan IV stain and changes of the aortic intima in the minipigs ($\times 200$)

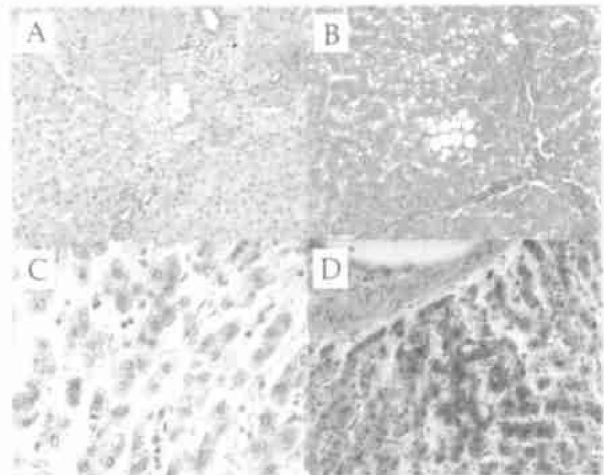


图 7. 两组动物肝脏组织 HE 和油红 O 染色结果 A 和 C 为对照组, B 和 D 为高糖高脂组。

Figure 7. Oil red O ($\times 400$) and hematoxylin ($\times 200$) staining of liver in the minipigs

2.7 肝脏组织 HE 及油红 O 染色结果

在 HFSD 组动物,肝细胞索排列紊乱,中央静脉扩张,有局灶溶解性坏死,淋巴细胞浸润,HE 染色切片观察到肝脏脂肪变性明显,出现大量脂肪空泡(图 7B, Figure 7B)。油红 O 染色显示部分细胞内具有染成红色的脂肪滴(图 7D, Figure 7D)。对照组动物肝脏未见脂肪病变,组织结构正常,油红 O 染色未发现胞浆中有脂肪滴(图 7A 和 C, Figure 7A and C)。

3 讨论

已有研究证明用高脂高蔗糖饲料可诱发动物发生类似人类的 2 型糖尿病。Schreyer 等^[6]给 C57BL/6 小鼠喂这种“致糖尿病”饲料 14 周后,40% 的小鼠在主动脉瓣膜处出现少量脂纹,说明饲料中不加胆固醇和胆酸也能引起动物主动脉脂纹的形成。最近,尹卫东等^[10]用高脂高蔗糖饲料喂养建立了发生糖尿病和动脉粥样硬化的兔模型。本实验用加有饱和脂肪和蔗糖的“致糖尿病”饲料来喂养小型猪 8 个月,结果发现空腹血糖值明显升高,血清 TC、TG 和

FFA 水平均升高, 脂肪细胞肥大, 胰岛素抵抗, 胰岛 β 细胞受损, 主动脉可见脂质条纹, 光学显微镜检查发现动脉血管呈现以内膜下层泡沫细胞聚积及脂肪沉着、内弹力膜水肿和弹力纤维排列紊乱为标志的动脉粥样硬化表现, 肝细胞胞浆内可见大量脂质沉积。

在体内, 胰岛素分泌与胰岛素敏感性、胰岛素清除率的改变密切相关。胰岛素分泌和胰岛素敏感性之间存在一个双曲线关系, 在 β 细胞功能正常的个体, 胰岛素敏感性的下降, 必然有胰岛素分泌的代偿性增加, 从而维持机体处理葡萄糖的能力。这说明胰岛素敏感性和胰岛素分泌是一种负反馈关系, 而在糖尿病早期, 虽有胰岛素敏感性下降, β 细胞功能缺陷, 但胰岛素绝对分泌量并不一定降低。研究发现, 高脂高蔗糖饲料喂养损伤了小香猪胰腺 β 细胞, 导致 HFSD 组这一胰岛素分泌急性相缺失。在口服糖耐量试验的 90 和 120 min, HFSD 组动物的胰岛素水平却维持在较高水平, 但其血糖却居高不下, 说明高脂高蔗糖饲料喂养既损伤了小香猪胰腺 β 细胞又导致外周组织的胰岛素抵抗。

参考糖尿病中国小鼠血糖值, 可将连续 2 次以上空腹血糖 $> 6.7 \text{ mmol/L}$ 的动物判定患了糖尿病^[11]。1997 年由美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA) 提出的诊断标准规定空腹血糖值 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ 可诊断为糖尿病^[12]。本实验用高脂高蔗糖饲料喂养小香猪可引起糖尿病的基本病变, 如胰岛素抵抗、高血糖症、高脂血症和胰岛素分泌急性相的损害。其空腹血糖持续增高, 均值为 $9.16 \pm 1.05 \text{ mmol/L}$ 。实验结果显示我们初步建立了较理想的 2 型糖尿病动物模型。

高脂高蔗糖饲料引发的动物糖尿病与体内脂毒性和糖毒性共同作用有关^[13]。如这种饲料可引起小型猪高甘油三酯血症、脂肪细胞肥大、主动脉内膜下脂质沉积、肝脂肪样变性、血浆 FFA 水平的升高等。上述脂代谢紊乱可以导致过多的脂质在非脂肪组织(如肌肉、肝脏、胰腺等)的异位蓄积, 引起胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能紊乱。

高胆固醇、高 TG 血症及低 HDLC 水平是心血管疾病的重要危险因素^[14]。高脂高蔗糖喂养还能诱导小型猪体内的脂蛋白构成发生改变, 出现高甘油三酯血症、高胆固醇血症以及高密度脂蛋白水平的下降, 从而易致动脉粥样硬化。这种特征性的血脂异常可能是肝脏中 VLDL-TG 和 VLDL-载脂蛋白 B

的生成增加所致。本研究用含有饱和脂肪(10% 猪油)的高脂高蔗糖饲料喂养动物, 可使血浆 TG 和 FFA 显著升高, 而 FFA 的蓄积对 LPL 有下调作用^[15]。从而使 HFSD 组高胆固醇血症进一步加重, 在 HFSD 组动物的主动脉出现了明显的脂质条纹, 这可能是由体内较高的血脂水平及糖代谢的异常所引起的。

总之, 研究结果显示用高脂高蔗糖饲料喂养小型猪可引起动物胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞受损、糖尿病和动脉粥样硬化。为我们今后研究糖尿病促进动脉粥样硬化形成的机制提供了一个理想的模型。

[参考文献]

- [1] Ruderman NB, Gupta S, Sussman I. Hyperglycemia, diabetes, and vascular disease: an overview. In: Ruderman N, Williamson J, Brownlee M, eds. *Hyperglycemia, Diabetes, and Vascular Disease*. New York, NY: Oxford University Press, 1992; 3-20
- [2] Larsen MO, Rolin B, Wilken M, Carr RD, Svendsen O. High fat high energy feeding impairs fasting glucose and increases fasting insulin levels in the Gottingen minipig: results from a pilot study. *Ann NY Acad Sci*, 2002, **967**: 414-423
- [3] Otis CR, Wanhoff BR, Sturek M. Hyperglycemia induced insulin resistance in diabetic dyslipidemic Yucatan swine. *Comp Med*, 2003, **53**: 53-64
- [4] Santure M, Pitre M, Murette A, Deshaies Y, Lemieux C, Lariviere R. Induction of insulin resistance by high sucrose feeding does not raise mean arterial blood pressure but impairs haemodynamic responses to insulin in rats. *Br J Pharmacol*, 2002, **137**: 185-196
- [5] Chicco A, D' Alessandro ME, Karabatas L, Pastorale C, Basabe JC, Lombardo YB. Muscle lipid metabolism and insulin secretion are altered in insulin resistant rats fed a high sucrose diet. *J Nutr*, 2003, **133**: 127-133
- [6] Schreyer SA, Wilson DL, LeBoeuf RC. C57BL/6 mice fed high fat diets as models for diabetes accelerated atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1998, **136**: 17-24
- [7] Yin W, Yuan Z, Wang Z, Yang B, Yang Y. A diet high in saturated fat and sucrose alters gluco-regulation and induces aortic fatty streaks in New Zealand White rabbits. *Int J Exp Diabetes Res*, 2002, **3**: 179-184
- [8] 尹卫东, 杨保堂, 张善春, 袁中华, 易光辉. 诱发糖尿病饲料致新西兰兔动脉粥样硬化作用. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9**: 100-103
- [9] 王宗保, 袁中华, 余坚, 姚峰, 尹卫东. 诱发糖尿病饲料致新西兰兔动脉粥样硬化时血糖、血胰岛素和肝、肾、胰组织结构的变化. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9**: 391-393
- [10] Yin W, Tsutsumi K, Yuan Z, Yang B. Effects of lipoprotein lipase activator NO-1886 as a suppressor agent of atherosclerosis in aorta of mild diabetic rabbits. *Arzneimittelforschung*, 2002, **52**: 610-614
- [11] 薄家璐, 王济, 李焰. 山西群体黑线仓鼠糖尿病模型的发病规律. *山西医学院学报*, 1991, **22**: 161-163
- [12] The Expert Committee on the Diagnosis and the Classification of the Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and the classification of the diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1997, **20**: 1 183-197
- [13] Poutout V, Robertson RP. Minireview: Secondary beta cell failure in type 2 diabetes: a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*, 2002, **143**: 339-342
- [14] 唐朝克, 易光辉, 唐国华, 王佐, 王燕, 刘录山, 等. 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 在泡沫细胞胆固醇流出中的作用. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11**: 304-308
- [15] Fielding BA, Frayn KN. Lipoprotein lipase and the disposition of dietary fatty acids. *Br J Nutr*, 1998, **80**: 495-502

(此文编辑 胡必利)