

# 代谢综合征动物实验模型的研究进展

毕秀萍 综述, 张薇 审校

(山东大学齐鲁医院心血管病研究中心, 山东省济南市 250012)

[关键词] 病理学与病理生理学; 代谢综合征; 综述; 动物模型; 胰岛素抵抗

[摘要] 代谢综合征是以多重心血管危险因素聚集为特征的临床综合征, 它的动物模型包括遗传性模型、转基因和基因敲除模型、环境因素诱导模型、外科干预或药物诱导模型。4 类模型均具备了一定的代谢综合征特点, 也各有自己的优点及局限性; 其中以环境因素诱导模型最能模拟人类不健康的生活方式, 出现人类代谢综合征的基本特征, 但与人代谢综合征的实际情况尚有一定差距。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

代谢综合征(metabolic syndrome, MS) 是以多重心血管危险因素聚集为特征的临床综合征, 包括肥胖、胰岛素抵抗、血脂紊乱、糖耐量减低或 2 型糖尿病和高血压。目前 MS 的动物模型包括遗传性模型、转基因和基因敲除模型、环境因素诱导模型以及外科干预或药物诱导模型, 下面将一一介绍。

## 1 遗传性模型

各种遗传性高血压、肥胖、糖尿病和血脂紊乱大鼠或小鼠模型。最大的优点是完全在自然条件下发病, 排除了人为因素; 其病理生理改变与单一疾病很相似, 没有环境因素的作用也可致病。但其没有体现 MS 的发病特点, 可能只出现 MS 的部分表型; 另外某些种属来源困难, 饲养要求条件高, 易于出现变异。

### 1.1 STZ-SHR 和 SHROB 大鼠

自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)及其亚系 SHRSP, 是当前国际上公认的最接近人类原发性高血压的动物模型<sup>[1]</sup>。将 SHR 在新生期给予 STZ 处理, 到成年时便可获得 2 型糖尿病合并原发性高血压模型(STZ-SHR)<sup>[2]</sup>。该模型已得到普遍的认可和应用, 尤其是 SHR 大鼠的胰岛素抵抗现象使得该动物成为研究以高血压为突出特征的 MS 首选模型。肥胖的自发性高血压大鼠(SHROB)<sup>[3]</sup>与瘦型 SHR 的区别在于 SHROB 是在高血压的遗传背景上叠加肥胖表现的鼠种, 具有高水平的空腹血浆胰高血糖素和游离脂肪酸, 并对糖负荷反应异常。

### 1.2 OLETF 大鼠

OLETF 大鼠是一种自发性 2 型糖尿病鼠种<sup>[4]</sup>。该模型具有多饮、多尿、多食及肥胖等特征, 并缓慢地自然发生 2 型糖尿病。在 30 周龄时 90% 雄性鼠发生糖尿病, 而雌性鼠糖尿病发生率低。发病大鼠出现高血糖、高胰岛素血症及胰岛

增生、肥大和纤维化, 随鼠龄的增加伴有显著的血脂紊乱。

### 1.3 Wistar 肥胖大鼠

具有糖耐量减低的 Wistar-Kyoto 大鼠携带有 fa 肥胖遗传基因<sup>[5]</sup>, 并具有高血糖和 Leptin 受体异常。雌雄两性均具有肥胖、高胰岛素血症和高甘油三酯血症, 高血糖则以雄性大鼠多见。同时, Wistar 肥胖大鼠的胰岛细胞肥大, 胰岛素合成及分泌均增加。

### 1.4 KKAY 小鼠

KK 小鼠能自发出现明显肥胖、高血糖和高胰岛素血症, 但它往往出现在 5 个月龄后, 或予以高热量饲料后才发病。KK 小鼠其纯合子均在胚胎阶段即致死, 而杂合子则表现为严重肥胖、2 型糖尿病和黄色皮毛。陈丽萌等<sup>[6]</sup>证实 KK 小鼠 16 周龄可出现明显肥胖、多尿的特点, 并开始出现高血糖、高胰岛素血症和血脂紊乱。

### 1.5 WOKW 大鼠

Wistar Ottawa Karlsburg W (WOKW) 大鼠<sup>[7]</sup>表型为肥胖、中度高血压、血脂异常、高胰岛素血症和糖耐量减低及蛋白尿, 与人类 MS 极为相似, 可用于人类胰岛素抵抗相关疾病的研究。其影响体重并导致肥胖的遗传位点位于 1 号和 5 号染色体上。

### 1.6 Zucker 肥胖大鼠

Zucker 肥胖大鼠为基因缺陷的纯合子个体(fa/fa)<sup>[8]</sup>, 出生 4~5 周后即可出现较为明显的肥胖, 在 11~12 周时体重可达一般大鼠的 2 倍以上, 体脂显著增加, 以皮下脂肪组织增加更为显著, 且有脂肪细胞的肥大、细胞数增加和成熟延迟。雌雄纯合子个体都不孕, 并具有高胰岛素血症、血脂紊乱、高糖皮质激素血症和胰岛素抵抗, 血糖一般尚保持在正常水平。

### 1.7 ob/ob 小鼠

Ingalls 等于 1950 年发现一株近亲繁殖的小鼠食欲亢进, 过度肥胖, 且患有糖尿病, 并发现该小鼠的肥胖是由于肥胖基因(ob)发生了隐性突变引起的, 这株小鼠因此得名 ob/ob 小鼠。Zhang 等<sup>[9]</sup>证实该小鼠从 2~3 周龄起, 脂肪细胞体积开始增大, 体脂量增加, 到 4 周龄时即可根据体型识别 ob/ob 纯合子个体。到成熟期, 纯合子个体的体重为杂合子的 2~

[收稿日期] 2006-02-23

[修回日期] 2006-09-30

[作者简介] 毕秀萍, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为心脏电生理及动脉粥样硬化的防治。张薇, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心脏超声、心脏电生理及动脉粥样硬化的防治, 联系电话为 0531-85695501, E-mail 为 beular@126.com。

3 倍。雌雄纯合子均不孕,多食,并有高血糖、高甘油三酯血症、高胰岛素血症和胰岛素抵抗的表现。

### 1.8 JCR: LA-cp 大鼠

JCR: LA-cp (JCR: LA-corpulent) 大鼠是以动脉粥样硬化表现为特征的 MS 模型<sup>[10]</sup>。雄性常染色体隐性 cp 基因纯合子(cp/cp)表现为肥胖、胰岛素抵抗、高胰岛素血症和高甘油三酯血症等。雄性 cp/cp 大鼠由于肝脏过多产生极低密度脂蛋白,导致高脂血症,因此有动脉粥样硬化的倾向。自 12 周龄起就有进行性血管内膜损伤,以后伴有心脏局部缺血,尤其有显著的血管途径改变。JCR: LA-cp 大鼠是胰岛素抵抗相关心血管疾病发生机制和防治研究的可靠模型。

## 2 转基因和基因敲除模型

转基因和基因敲除模型的优点是能在活体进行基因修饰,深入细致地明确一个或几个基因的作用。不足之处为 MS 属多基因多因素所致,而非少数基因的作用;二是模型建立技术复杂、成本高、周期长;另外,由于动物本身遗传背景和修饰基因的不同,不一定会出现预期的表型。

### 2.1 胰岛素受体基因敲除模型

小鼠缺乏胰岛素受体(insulin receptor, INSR),出生时仅有轻度生长发育迟缓,没有代谢异常;生后很快出现酮症酸中毒,几天后 $\beta$ 细胞功能衰竭,随后死于酮症酸中毒。因此,由于 INSR 敲除所导致的致死性表型,无法对成年鼠各组织中 INSR 的功能进行分析,因此制备组织特异性敲除模型,分析不同组织中 INSR 的作用。如:敲除小鼠肌肉 INSR 称 MIRKO 鼠,可导致血脂紊乱;敲除肝脏 INSR 小鼠称 LIRKO,可表现胰岛素抵抗和糖耐量减低;敲除胰岛 $\beta$ 细胞 INSR 小鼠称 $\beta$ IRKO,可出现葡萄糖耐量受损;敲除棕色脂肪组织 INSR 称 BATIRKO 小鼠,常可导致 $\beta$ 细胞衰竭<sup>[11]</sup>。

### 2.2 糖尿病动脉粥样硬化模型

糖尿病动脉粥样硬化模型包括两种模型:一种是动脉粥样硬化饮食加小剂量链脲佐菌素(STZ)诱导野生型 BALB/c 小鼠和 C57BL/6 小鼠的血脂异常模型<sup>[12]</sup>。另一种是基因敲除(载脂蛋白 E<sup>-/-</sup>)小鼠模型<sup>[13]</sup>,该种小鼠血脂异常,表现全身血管及分支多个阶段的 As 病变。

### 2.3 TKO-OBR 小鼠

文献[14]报道外周脂肪组织的瘦素抵抗也会导致肥胖,应用基因敲除技术获得 TKO-OBR 小鼠,该小鼠的肝和骨骼肌中甘油三酯水平分别升高 4 倍和 2 倍,证实脂肪组织中瘦素抵抗可导致脂肪增加,肝和骨骼肌中甘油三酯增加,糖耐量减低及高胰岛素血症。

### 2.4 A-ZIP/F-1 和 AP2-SREBP-1c 转基因小鼠

A-ZIP/F-1 转基因小鼠和 AP2-SREBP-1c 转基因小鼠<sup>[15]</sup>两者表型相似,出生时即出现脂肪肝,随后血甘油三酯水平升高。值得关注的是脂肪发育不良的后果是以高血糖、高胰岛素血症、高甘油三酯血症、游离脂肪酸水平升高以及胰岛素抵抗为特征的糖尿病。表明脂肪分化障碍既可造成脂肪代谢障碍,亦可引起糖尿病易感性增加。

## 3 环境因素诱导模型

对无特殊遗传背景的动物,予长期高脂摄入并限制运动诱导其出现肥胖,其优点为模拟人类不健康的生活方式,能出现人类 MS 的基本特征;方法简单易行,成本低,成模率高。缺点是由于种属间差异,虽可出现血脂紊乱和明显的胰岛素抵抗,但不易形成糖尿病;啮齿类动物的脂代谢与人类差距较大,脂质对血管损害程度较轻;另外,环境因素诱导使体内多个系统改变,涉及的关键基因和神经体液因素尚不明确,增加了病因学和病理生理机制分析的复杂性。

### 3.1 SD 大鼠

8 周龄 SD 大鼠经过高脂饲料喂养 1 个月后,表现为明显的高胰岛素血症、体重增加和内脏脂肪堆积,提示大鼠存在胰岛素抵抗<sup>[16]</sup>。另外,有报道 SD 大鼠经高果糖喂养 6 周后也可出现胰岛素抵抗。

### 3.2 Gottingen 小猪

Johansen 等<sup>[17]</sup>用高脂肪高热量(HFE)或低脂肪低热量(LFE)饮食诱导 9~10 个月龄雌性 Gottingen 小猪,5 周后,HFE 组腹内脂肪含量和血甘油三酯水平明显较 LFE 组升高,血中葡萄糖和胰岛素水平未受影响,静脉葡萄糖耐量试验中胰岛素曲线下面积 HFE 组明显高于 LFE 组。肥胖的 Gottingen 小猪代谢受损与人类肥胖者相似。

### 3.3 仓鼠

具有血脂异常的啮齿类动物多为兔和仓鼠,并需要高胆固醇或高脂肪喂养诱导制备。Weber 等<sup>[18]</sup>给予仓鼠以下处理:L-HF 组(切除皮下脂肪并高脂肪喂养组)、S-HF 组(不切除皮下脂肪并高脂肪喂养组)、S-LF 组(不切除皮下脂肪并低脂肪喂养组);发现 3 个月后高脂肪喂养两组体重和体脂含量相似,均明显高于低脂肪喂养组,但 L-HF 组腹内脂肪比例明显大于 S-HF 组,且存在更明显的高胰岛素血症、高甘油三酯血症及肝脏脂肪含量增高,类似人类 MS 的表现。

### 3.4 母鼠低蛋白质模型

大量流行病学资料显示,早期生长发育迟缓与糖尿病、缺血性心脏病、高血压和 MS 有关,这是通过遗传和环境因素的共同作用所致。因此,由于母亲低蛋白摄入制备的母鼠低蛋白质模型是最常用的研究早期生长发育迟缓的动物模型之一,这种模型与人类 MS 相似<sup>[19]</sup>。即体形特征为低出生体重、短小身材;全身特征为糖尿病、胰岛素抵抗和高血压;组织特征为肝糖输出变化和特异性脂肪细胞胰岛素抵抗。

### 3.5 Wistar 大鼠

饮食诱导的 MS 动物模型中以 Wistar 大鼠最为多见,常用的方法有高脂高盐喂养、高果糖喂养、高脂喂养、高脂高糖喂养以及高蔗糖喂养。

3.5.1 高脂高盐喂养 祝之明等<sup>[20]</sup>建立了以肥胖为主要特点,伴有胰岛素抵抗、高血压和高甘油三酯血症等似人类 MS 特征的大鼠模型。大鼠分为普通膳食对照组(NC)和高脂高盐膳食组(HF)。与对照组相比,大鼠高脂高盐喂养 8 周后,体重开始明显增加,并逐渐表现为腹型肥胖,血压也明显升高;空腹血浆胰岛素于 24 周龄明显升高,高胰岛素—正常血糖钳夹试验显示其存在显著的胰岛素抵抗;32 周龄时

甘油三酯、LDLC 和 FFA 均显著高于对照组, HDLC 变化不明显。上述结果提示不良的生活方式可诱导 Wistar 大鼠出现人类 MS 的基本特征。

**3.5.2 高果糖喂养** 以高果糖膳食诱导可建立胰岛素抵抗大鼠模型。Storlien 等<sup>[21]</sup> 给予 2 月龄雄性 Wistar 大鼠高果糖饮食喂养 4 周后, 可出现胰岛功能明显减退, 血浆中甘油三酯水平上升, 动脉血压显著升高, 表明大鼠显示出许多 MS 主要的病理生理特性。

**3.5.3 高脂喂养** 研究表明, 高脂摄入与中心性肥胖及胰岛素抵抗有关。文献<sup>[22]</sup> 报道以高脂饮食诱导约 50 g 重的雄性 Wistar 大鼠, 4 周后发现高脂饮食组内脏脂肪堆积明显, 血甘油三酯和胰岛素浓度升高, 说明该模型存在显著的胰岛素抵抗。

**3.5.4 高脂高糖喂养** 文献<sup>[23]</sup> 报道以富含脂肪和葡萄糖的食物喂养成年雄性 Wistar 大鼠, 16 周后, 与正常膳食组相比, 体重和内脏脂肪显著增加; 血浆瘦素和脂联素水平升高; 血脂尤其是甘油三酯和 NEFA(非饱和脂肪酸) 明显升高; 但血葡萄糖和胰岛素浓度无变化, 提示该大鼠具备了部分 MS 的特征。

**3.5.5 高蔗糖喂养** 高蔗糖饮食诱导 Wistar 大鼠制备 MS 模型, 文献也有报道, 限于篇幅, 这里就不作介绍了。

## 4 外科干预或药物诱导模型

外科手术方法复制的动物模型直观、简便, 但手术范围有限; 药物诱导的模型则可影响多个系统或器官。这些方法, 如外科手术-子宫动脉结扎模型和地塞米松诱导模型, 人为干预因素大, 难以体现 MS 的发病过程和临床特点, 本文就不作详述了。

代谢综合征实验动物模型还有其他的分类方法, 即许多单病种为主的动物模型, 如以肥胖、高血压、糖尿病和血脂紊乱为主的模型。但这些模型均在某一方面改变明显, 不能完全符合临床 MS 的特征。上述模型均已具备了一定的 MS 特点, 也各有自己的优点及局限性; 其中以环境因素诱导模型最能模拟人类不健康的生活方式, 出现人类 MS 的基本特征, 但与人 MS 的实际情况尚有一定差距。目前, 国内已有人尝试利用多因素协同诱导的方法来建立 MS 模型<sup>[24]</sup>。笔者认为, 利用遗传性单病种动物模型结合环境因素诱导, 构建更接近人类 MS 的模型, 是今后努力的方向。

## [参考文献]

- [1] Pravenec M, Zidek V, Landa V, Kostka V, Musilova A, Kazdova L, et al. Genetic analysis of cardiovascular risk factor clustering in spontaneous hypertension [J]. *Folia Biol (Praha)*, 2000, **46** (6): 233-240
- [2] Iwase M, Kikuchi M, Nunoi K, Wakisaka M, Maki Y, Sadoshima S, et al. A new model of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus in spontaneously hypertensive rats: diabetes induced by neonatal streptozotocin treatment [J]. *Diabetologia*, 1986, **29** (11): 808-811
- [3] Velliquette RA, Koletsky RJ, Emsberger P. Plasma glucagon and free fatty acid responses to a glucose load in the obese spontaneous hypertensive rat (SHROB) model of metabolic syndrome X [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2002, **227** (3): 164-170
- [4] Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosuni M, Natori T. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. Ostuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain [J]. *Diabetes*, 1992, **41** (11): 1 422-428

- [5] Ikeda H, Shino A, Matsuo T, Iwatsuka H, Suzuki Z. A new genetically obese hyperglycemic rat (Wistar fatty) [J]. *Diabetes*, 1981, **30** (12): 1 045-050
- [6] 陈丽萌, 李学旺, 黄利伟, 李艳, 张小娟, 段琳. 2 型糖尿病小鼠 (KKAY) 动物模型的鉴定和早期肾脏病理改变 [J]. *中国医学科学院学报*, 2002, **24** (1): 71-75
- [7] van den Brandt J, Kovacs P, Kloting I. Features of the metabolic syndrome in the spontaneously hypertriglyceridemic Wistar Ottawa Karlsburg W (RT1u) Haplo type rat [J]. *Metabolism*, 2000, **49** (9): 1 140-144
- [8] Penicaud L, Ferre P, Terretaz J, Kinebanyan M F, Leturque A, Dore E, et al. Development of obesity in Zucker rats: Early insulin resistance in muscles but normal sensitivity in white adipose tissue [J]. *Diabetes*, 1987, **36** (5): 626-631
- [9] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue [J]. *Nature*, 1994, **372** (6505): 425-432
- [10] Russell JC, Amy RM, Graham SE, Dolphin PJ, Wood GO, Bar-Tana J. Inhibition of atherosclerosis and myocardial lesions in the JCR: LA-cp rat by beta, beta'-tetramethylhexadecanedioic acid (MEDICA 16) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, **15**: 918-923
- [11] Kitamura T, Kahn CR, Accili D. Insulin receptor knockout Mice [J]. *Annu Rev Physiol*, 2003, **65**: 313-332
- [12] Naka Y, Bucciarelli LG, Wendt T, Lee LK, Ling LR, Ramasamy R, et al. RAGE Axis: Animal models and novel insights into the vascular complications of diabetes [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24** (8): 1 342-349
- [13] Ishihashi S, Herz J, Maeda N, Goldstein JL, Brown MS. The two-receptor model of lipoprotein clearance: tests of the hypothesis in "knockout" mice lacking the low density lipoprotein receptor, apolipoprotein E, or both proteins [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**: 4 431-435
- [14] Huan JN, Li J, Han Y, Chen K, Wu N, Zhao AZ. Adipocyte selective Reduction of the Leptin Receptors Induced by Antisense RNA Leads to Increased Adiposity, Dyslipidemia, and Insulin Resistance [J]. *J Biol Chem*, 2003, **278** (46): 45 638-650
- [15] Moitra J, Mason MM, Olive M, Krylov D, Gavrilova O, Marcus-Samuels B, et al. Life without white fat: A transgenic mouse [J]. *Genes Dev*, 1998, **12** (20): 3 168-181
- [16] 卜石, 杨文英, 王昕, 刘雪莉, 湛玉良, 陈仕明. 长期高脂饲养对大鼠葡萄糖刺激的胰岛素分泌的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, **19** (1): 25-28
- [17] Johansen T, Hansen HS, Richelsen B, Malmlof R. The obese Gottingen minipig as a model of the metabolic syndrome: dietary effects on obesity, insulin sensitivity, and growth hormone profile [J]. *Comp Med*, 2001, **51** (2): 150-155
- [18] Weber RV, Buckley MC, Fried SK, Kral JC. Subcutaneous lipectomy causes a metabolic syndrome in hamsters [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, **48** (3): R936-943
- [19] Desai M, Crowther NJ, Lucas A, Hales CN. Organ selective growth in the offspring of protein restricted mothers [J]. *Br J Nutr*, 1996, **76** (4): 591-603
- [20] 曹廷兵, 闫振成, 沈成义, 王利娟, 聂海, 钟健, 等. 代谢综合征大鼠模型的建立及其相关基因表达变化的研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2005, **30** (8): 702-705
- [21] Storlien LH, Oakes ND, Pan DA, Kusunoki M, Jenkins AB. Syndromes of insulin resistance in the rat: induction by diet and amelioration with benfluorex [J]. *Diabetes*, 1993, **42** (3): 457-462
- [22] Kim JY, Nolte LA, Hansen PA, Han DH, Kevin F, Thompson PA, et al. High fat diet-induced muscle insulin resistance: relationship to visceral fat mass [J]. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 2000, **279** (6): R2 057-065
- [23] Naderali EK, Estadella D, Rocha M, Pickavance LC, Fatani S, Denis RG, et al. A fat-enriched, glucose-enriched diet markedly attenuates adiponectin mRNA levels in rat epididymal adipose tissue [J]. *Clin Sci*, 2003, **105** (4): 403-408
- [24] 苏长海, 傅继华, 单英, 孔树佳, 王渊. 应激加高热量膳食致代谢综合征大鼠模型的建立 [J]. *中国医科大学学报*, 2006, **37** (1): 67-71 (此文编辑 朱雯霞)