

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

刘 国 庆

(北京大学心血管研究所 教育部分子心血管学重点实验室, 北京市 100083)

中国目前共有高脂血症患者 1 亿 6 千万人, 在成年人中的发病率为 18.6%。其中约 5% (8 百万人) 表现为严重型, 是心脑血管病、急性胰腺炎、严重糖尿病、肾脏疾病等的主要发病基础。据卫生部统计资料显示, 中国高脂血症有 4/5 为高甘油三酯血症或高甘油三酯加高胆固醇的混合性高脂血症 (近 1 亿 3 千万), 这些病人大多数会长期求医, 是中国医疗卫生系统的沉重负担。

高胆固醇血症可以通过喂饲高胆固醇饲料或基因修饰形成, 但高甘油三酯血症和混合性高脂血症动物模型很难通过喂饲高甘油三酯饲料造成, 国外少数几种高甘油三酯动物模型长期以来未进入广泛供应的商业系统, 因此有关高甘油三酯的实验研究大大滞后于高胆固醇血症研究。有鉴于此, 我们研究组在成功制备特殊的 LPL 基因缺陷严重高甘油三酯小鼠后, 从血液流变学异常、糖代谢障碍、动脉粥样硬化和神经功能障碍等多角度, 以及应用化学诱导胰腺炎和骨髓移植等不同技术对其表型进行了深入研究, 得到了许多有意义的发现^[1-6]。为了把这一工作向转化医学推进, 我们又开始进一步探索。为克服基因修饰动物模型技术的瓶颈, 我们在广泛合作的基础上, 建立了显微注射和动物种群繁育中心, 又制备了具有高甘油三酯血症表型的载脂蛋白 C_{II} 转基因小鼠和家兔模型; 并同时制备了 PAPAR 共激活因子 1 (PGC1) 小鼠和家兔模型。用这些小鼠和载脂蛋白 E 及 LDLR 基因缺陷的高胆固醇小鼠交配, 形成了混合性高脂血症模型。

此外, 一个在酵母细胞上具有控制脂滴形成作用的新基

因 Seipin^[7] 的脂肪特异性转基因小鼠也已制备成功。为制备条件性 Seipin 基因敲除小鼠的 floxP 小鼠, 也已在与脂肪特异性启动子 AP2 的 Cre 交配中。我们相信, 通过建立这些具有自主知识产权的新型基因修饰动物模型, 必将大大促进中国脂代谢异常在转化医学方面的研究步伐。

[参考文献]

- [1] Zhao T, Guo J, Ross C, et al. Hemorheologic abnormalities in lipoprotein lipase deficient mice with severe hypertriglyceridemia [J]. *BBRC*, 2006 **341**: 1066-071.
- [2] Wang J, Xian X, Huang W, et al. Rapid lipid deposition and VCAM-1 up-regulation in endothelial-intact carotid artery via arterial expression of lipoprotein lipase in both lipoprotein lipase and apolipoprotein E deficient mice [J]. *ATVB*, 2007 **27** (1): 197-203.
- [3] Zhang X, Qi R, Xian X, et al. Spontaneous atherosclerosis in aged LPL deficient mice with severe hypertriglyceridemia on a normal chow diet [J]. *Circ Res*, 2008 **102** (2): 250-256.
- [4] Xian X, Liu T, Yu J, et al. Presynaptic defects underlying impaired learning and memory function in lipoprotein lipase deficient mice [J]. *J Neuroscience*, 2009 **29** (14): 4681-685.
- [5] Wang Y, Stemfeld L, Yang F, et al. Enhanced susceptibility to pancreatitis in severe hypertriglyceridemic lipoprotein lipase deficient mice and agonist-like function of pancreatic lipase in pancreatic cells [J]. *Gut*, 2009 **58** (3): 422-430.
- [6] Xian X, Ding Y, Zhang L, et al. LPL deficiency promotes neointimal formation after oxidative arterial wall injury in ApoE-deficient mice [J]. *BBRC*, 2009. Epub ahead of print.
- [7] Fei W, Shui G, Gaeta R, et al. Fkbp, a functional homologue of human seipin, regulates the size of lipid droplets in yeast [J]. *J Cell Biol*, 2008 **180** (3): 473-482.

(此文编辑 文玉珊)