

马全鑫,陈姣姣,郁晨,等.一种新型高脂血症易感大鼠的血脂水平及心血管并发症[J].中国实验动物学报,2019,27(1):25-31.

Ma QX, Chen JJ, Yu C, et al. Blood lipid levels and cardiovascular complications in a new type of hyperlipidemia-susceptible rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(1): 25-31.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.01.005

一种新型高脂血症易感大鼠的血脂水平 与心血管并发症

马全鑫[#], 陈姣姣[#], 郁晨, 张利棕, 寿旗扬, 陈民利^{*}

(浙江中医药大学动物实验研究中心/比较医学研究所, 杭州 310053)

【摘要】 目的 观察一种新型高脂血症易感 WSHc 大鼠经高脂饲料诱导后血脂的动态变化和心血管并发症病理特点,为 WSHc 大鼠的应用提供参考。**方法** 取 7~8 周龄雌性 WSHc 大鼠 20 只和 Wistar 大鼠 10 只,进行高脂饲喂,另取同周龄同性别的 WSHc 大鼠和 Wistar 大鼠各 10 只饲喂普通饲料,分别作为正常对照。观察高脂饲喂 2、4、8、12、16 周时的血脂动态变化,饲喂 16 周后采用心动超声检测大鼠心功能及左心结构,病理组织学观察心脏及主动脉病变。**结果** 与正常对照组比,高脂饲喂 2 周后 WSHc 大鼠与 Wistar 大鼠血清总胆固醇(TC)与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)均显著升高;高脂饲喂的 WSHc 大鼠 TC、LDL-c 水平为:(6.34 ± 2.12) mmol/L、(2.56 ± 0.94) mmol/L,而高脂饲喂的 Wistar 大鼠 TC、LDL-c 水平仅为(2.93 ± 0.23) mmol/L、(0.63 ± 0.12) mmol/L;在高脂饲喂期间,WSHc 大鼠 TC 始终维持在高水平状态。饲喂 16 周后,WSHc 大鼠心脏射血分数升高,左心室室壁增厚,并出现心肌纤维化,心肌细胞凋亡程度增高;主动脉内膜增厚,弹力纤维排列紊乱,形成早期动脉粥样硬化病变。而 Wistar 大鼠经高脂饲料诱导后,心功能及心血管病变不明显。**结论** WSHc 大鼠对外源性胆固醇敏感,高脂饲喂后易发高脂血症及心血管疾病,且 TC、LDL-c 水平与临床高脂血症更接近,相较于普通大鼠,更适用于高脂血症及相关心血管并发症的实验研究。

【关键词】 高脂血症;WSHc 大鼠;动物模型;心血管并发症

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 01-0025-07

Blood lipid levels and cardiovascular complications in a new type of hyperlipidemia-susceptible rats

MA Quanxin[#], CHEN Jiaojiao[#], YU Chen, ZHANG Lizong, SHOU Qiyang, CHEN Minli^{*}

(Animal Experimental Research Center/Institute of Comparative Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Corresponding author: CHEN Minli. E-mail: cmli991@zcmu.edu.cn

【Abstract】 Objective This study aimed to observe the dynamic variation of blood lipids and the pathological features of cardiovascular complications induced by a high-fat diet in a new type of hyperlipidemia-susceptible (WSHc)

【基金项目】国家卫生计生委科学研究基金-浙江省医药卫生重大科技计划项目(2016149056);浙江省科技厅公益性(实验动物平台)项目(2016C37107)。

Funded by National Health Planning Commission Scientific Research Fund-Zhejiang Medical and Health Major Science and Technology Plan Project (2016149056), Zhejiang Science and Technology Department Public Welfare (Experimental Animal Platform) Project (2016C37107).

【作者简介】马全鑫(1988—),男,实验师,研究方向:中药药理与比较医学,E-mail: mqx1025@hotmail.com;
陈姣姣(1993—),女,硕士,研究方向:实验动物与比较药理,E-mail: cjj0425@126.com

[#]共同第一作者

【通信作者】陈民利(1963—),女,教授,研究方向:实验动物与比较医学。E-mail: cmli991@zcmu.edu.cn

rats, and to provide a reference for the application of WSHc rats. **Methods** Twenty female WSHc rats and 10 Wistar rats, aged 7–8 weeks, were fed with a high-fat diet. Another 10 WSHc and Wistar rats of the same age and sex were given a normal diet as a control group. Dynamic changes of blood lipids in the rats were observed at 2, 4, 8, 12, and 16 weeks. After feeding for 16 weeks, the cardiac function of the rats in each group was tested using a cardiac ultrasound, and pathological changes of the heart and aorta were observed by histopathology. **Results** After 2 weeks of the high-fat diet feeding, the serum total cholesterol (TC) of WSHc and Wistar rats was significantly higher than that of the control group. The levels of TC and LDL-c in high-fat-diet-fed WSHc rats were (6.34 ± 2.12) and (2.56 ± 0.94) mmol/L, while the levels in the Wistar rats fed with high fat diet were only (2.93 ± 0.23) and (0.63 ± 0.12) mmol/L, respectively; during high-fat diet feeding, the TC of WSHc rats remained at a high level. After 16 weeks of high-fat diet intervention, the cardiac ejection fraction of the WSHc rats was increased. Furthermore, the left ventricular wall was thickened, and myocardial fibrosis occurred. Additionally, the aortic intima was thickened, and the arrangement of elastic fibers was disordered, forming early atherosclerotic lesions. However, lesions and cardiovascular disease were not apparent in the Wistar rats after the high-fat diet. **Conclusions** WSHc rats are sensitive to exogenous cholesterol, and are prone to hyperlipidemia and related cardiovascular complications after high-fat diet feeding. Additionally, the TC and LDL-c levels are close to those in clinical hyperlipidemia. Compared with normal rats, they are more suitable for studying hyperlipidemia and related cardiovascular complications.

【Keywords】 hyperlipidemia; WSHc rats; animal model; cardiovascular complications

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

大鼠在代谢性疾病研究中是一种使用广泛的实验动物,但由于大鼠本身脂代谢的特性,血脂水平往往很低^[1-2]。普通 SD 或 Wistar 大鼠经高脂饲料后血脂水平有一定的上升,但总胆固醇 (total cholesterol, TC) 浓度依然维持在 5.0 mmol/L 以下^[3-6],无法达到临床上普遍认为的 ≥ 5.72 mmol/L 高脂血症状态^[7],因此在高脂血症的研究中具有较大的局限性。

本课题组在实验研究中,偶然发现了一只 Wistar 大鼠在 4 周高脂饲料诱导后血脂升高异常,其血清 TC 浓度高达 20.26 mmol/L,而此时同一批次的其余 Wistar 大鼠 TC 平均值仅为 (2.20 ± 0.34) mmol/L。考虑到 SD 大鼠繁殖力强,将该大鼠与 SD 大鼠交配后进行保种传代。我们初步研究发现其后代大鼠在饲喂普通饲料时,血脂水平与普通大鼠无显著差异,但经过高脂诱导,雌性大鼠 TC 水平基本在 5.0 ~ 14.9 mmol/L 之间,虽然低于始发现的大鼠,却远远高于其他普通大鼠高脂诱导后的血脂水平。我们将其后代命名为 Wistar-SD 高脂血症易感 (Wistar-SD hyperlipidemia) 大鼠,简称 WSHc 大鼠。

本实验取第四代 WSHc 雌性大鼠,观察其经高脂饲料诱导后不同阶段血脂的变化情况及心血管并发症,并与 Wistar 大鼠进行对比,以了解 WSHc 大鼠血脂变化的一般规律,探讨 WSHc 大鼠的应用范围及科研价值。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级雌性 Wistar 大鼠 20 只,7 ~ 8 周龄,来源于上海斯莱克实验有限公司【SCXK (沪) 2017-0005】;SPF 级雌性 WSHc 大鼠 30 只,7 ~ 8 周龄,来源于封闭繁殖的 WSHc 第四代大鼠,随机挑选雌性动物进行试验,饲养于浙江中医药大学动物实验研究中心屏障实验室【SYXK (浙) 2013-184】,环境温度: (22 ± 2) °C,相对湿度: 50% ~ 60%,光照: 12 h/12 h 明暗交替,噪声 < 50 dB;在 IVC 笼内饲养,自由饮食。在实验过程中按实验动物使用的“3R”原则给予人道的关怀。浙江中医药大学实验动物伦理审查委员会通过 (ZSLL-2017-045)。

1.1.2 主要试剂和仪器

TC,三酰甘油 (triglyceride, TG),低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-c) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-c) 检测试剂,均购自上海德赛诊断系统有限公司;HE 与 Masson 染色试剂盒,购自珠海贝索生物技术公司;TUNEL 染色试剂盒,购自罗氏公司。

7020 全自动生化分析仪 (日本日立公司); Thermo 多功能酶标仪 (美国 Thermo 公司); AL204-电子分析天平 (瑞士 Mettler 公司); Nana Zoomer 2.0 RS 数字切片扫描设备 (日本滨松公司); HM335E 半

自动石蜡切片机(德国 Microm 公司);自动染色机(德国 Leica 公司),小动物麻醉呼吸麻醉机(美国 Summit 公司);vevo1100 小动物超声影像系统(日本 Fujifilm 公司)。

普通基础饲料购自南京爱立默科技有限公司,辐照全营养颗粒饲料。

高脂饲料配方:胆固醇 1%、猪油 10%、蛋黄粉 10%、3 号胆盐 0.5%、基础饲料 78.5%。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物分组

取 20 只 7 ~ 8 周龄的 SPF 级雌性 Wistar 大鼠,随机分为 2 组,分别饲喂普通饲料(general feed, G)和高脂饲料(high-fat feed, HF), 每组 10 只,即 Wistar + 普通饲料组(Wistar+G)和 Wistar + 高脂饲料组(Wistar + HF)。取 30 只 7 ~ 8 周龄的雌性 WSHc 大鼠,随机取其中 10 只饲喂普通饲料,即 WSHc + 普通饲料组(WSHc+G),另 20 只饲喂高脂饲料,即 WSHc + 高脂饲料组(WSHc + H)。

1.2.2 生化指标检测

各组大鼠在饲喂 2、4、8、12、16 周时过夜禁食,采血并分离血清,使用全自动生化仪检测 TC、TG、HDL-c 和 LDL-c 含量。

1.2.3 心动超声检测

饲喂 16 周时,大鼠异氟烷吸入麻醉,使用高分辨率小动物超声影像系统测量左室舒张末期室间隔厚度(interventricular septum, IVS, d)、左室收缩末期室间隔厚度(IVS, s)、左室后壁舒张末期厚度(left ventricular posterior wall, LVPW, d)、左室后壁收缩末期厚度(LVPW, s),射血分数(ejection fraction, EF)、每分钟输出量(cardiac output, CO),在 2 ~ 3 个心动周期上测量各指标并取其平均值,并由软件测算左心室质量,并与体重相比得左心系数(left ventricular index, LVI)。

1.2.4 病理组织学观察

饲喂 16 周后,对各组大鼠实施安乐死,取心和胸主动脉。心脏置于 4%中性甲醛固定 24 h 后分别行 Masson 染色和 TUNEL 染色,主动脉组织行 HE 染色,具体操作步骤按试剂和说明书要求。

1.3 统计学方法

所有数据用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 22.0 软件进行单因素方差分析, R-E-G-W F 聚类分析,不同字母表示差异有显著性($P < 0.05$)。

2 结果

2.1 WSHc 大鼠血脂动态变化情况

由图 1 可见,高脂饲喂 2 周后,与正常对照组比较,WSHc 大鼠与 Wistar 大鼠血清 TC 与 LDL-c 差异有显著性($P < 0.05$);高脂饲喂的 WSHc 大鼠 TC、LDL-c 水平为: (6.34 ± 2.12)、(2.56 ± 0.94) mmol/L,而高脂饲喂的 Wistar 大鼠 TC、LDL-c 水平仅为(2.93 ± 0.23)、(0.63 ± 0.12) mmol/L。高脂饲喂期间,与 Wistar 大鼠相比,WSHc 大鼠血清 TC、LDL-c 和 HDL-c 差异有显著性($P < 0.05$),但 TG 差异无显著性($P > 0.05$)。

高脂诱导的 WSHc 大鼠血脂动态变化表现为: TC 和 LDL-c 在第 2 周时开始显著升高,在 4 ~ 12 周内均维持于高水平范围内波动,其中,在高脂饲喂至 8 周时达到高峰,16 周时稍有下降; TG 与 HDL-c 维持于相对稳定的状态。

2.2 WSHc 大鼠心动超声影像学变化

经心动超声成像检测发现,与 Wistar + 高脂饲料组大鼠相比,WSHc + 高脂饲料组大鼠 LVI、IVS, s 和 LVPW, s 差异有显著性($P < 0.05$),见表 1。WSHc+高脂饲料组大鼠 EF 差异有显著性($P < 0.05$),收缩舒张生理曲度有一定的改变,而各组大鼠 CO 差异无显著性($P > 0.05$),见图 2,3。

表 1 不同组别大鼠左心结构的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the left ventricular structures in the different groups of rats ($\bar{x} \pm s$)					
组别 Groups	LVI (g/kg)	IVS, s (mm)	IVS, d (mm)	LVPW, s (mm)	LVPW, d (mm)
Wistar + 普通饲料 Wistar + G	2.58 ± 0.35 ^a	2.47 ± 0.27 ^a	1.64 ± 0.29 ^a	3.34 ± 0.45 ^a	2.18 ± 0.38 ^a
Wistar+高脂饲料 Wistar+HF	2.61 ± 0.26 ^a	2.68 ± 0.41 ^a	1.75 ± 0.33 ^a	3.53 ± 0.39 ^a	2.36 ± 0.34 ^a
WSHc + 普通饲料 WSHc + G	2.64 ± 0.50 ^a	2.58 ± 0.30 ^a	1.69 ± 0.23 ^a	3.38 ± 0.52 ^a	2.13 ± 0.42 ^a
WSHc + 高脂饲料 WSHc + HF	3.02 ± 0.61 ^b	2.98 ± 0.58 ^b	1.93 ± 0.34 ^a	3.72 ± 0.46 ^b	2.49 ± 0.36 ^a

注:不同字母表示差异有显著性($P < 0.05$)。
Note. Different letters indicate significant differences($P < 0.05$).

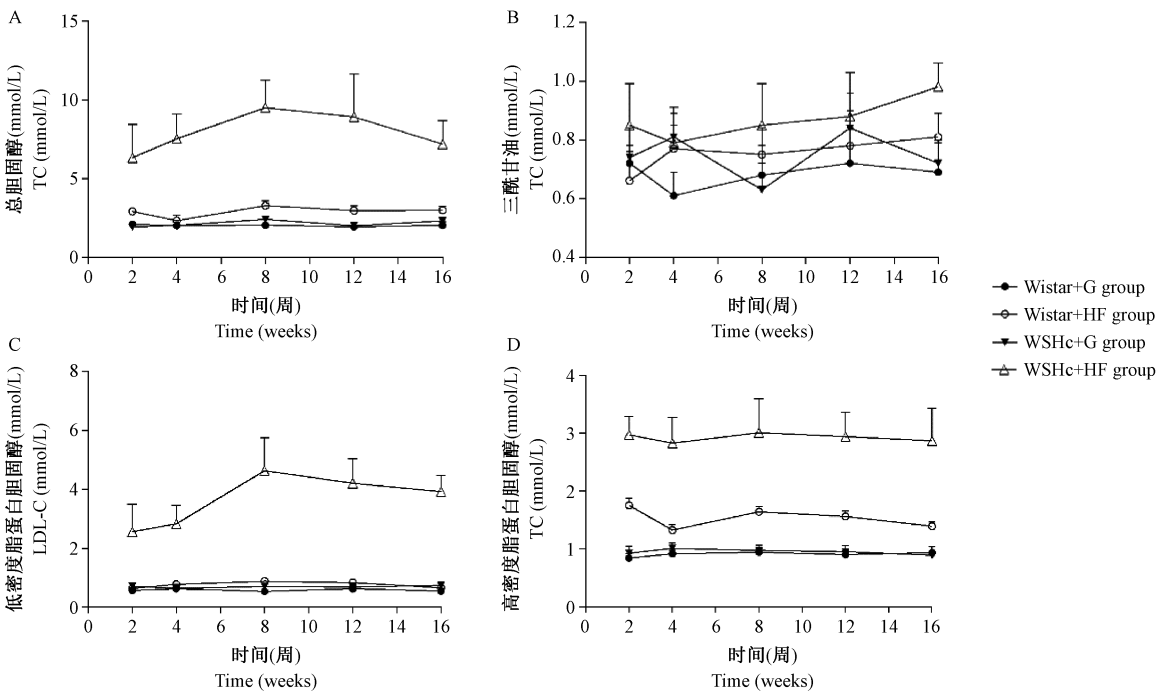
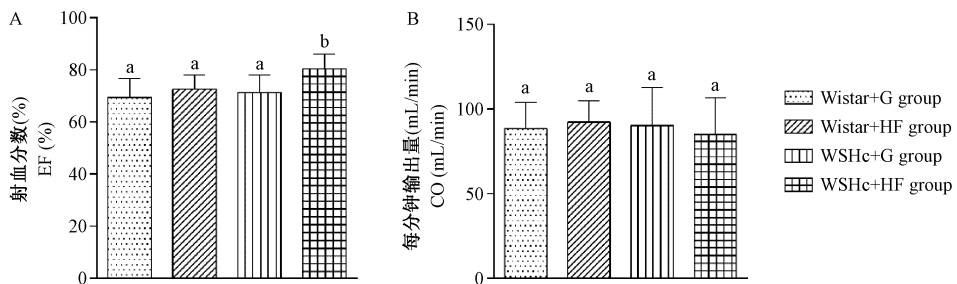


图 1 高脂饲喂各阶段不同组别的大鼠血脂水平变化
Figure 1 Changes of plasma lipid levels in the rats of different groups at high-fat fed stage



注:A: 射血分数;B: 每分钟输出量. 不同字母表示差异有显著性($P < 0.05$).
图 2 不同组别大鼠心功能的比较
Note. A. EF. B. CO. Different letters indicate significant differences ($P < 0.05$).
Figure 2 Comparison of the cardiac function in the different groups of rats

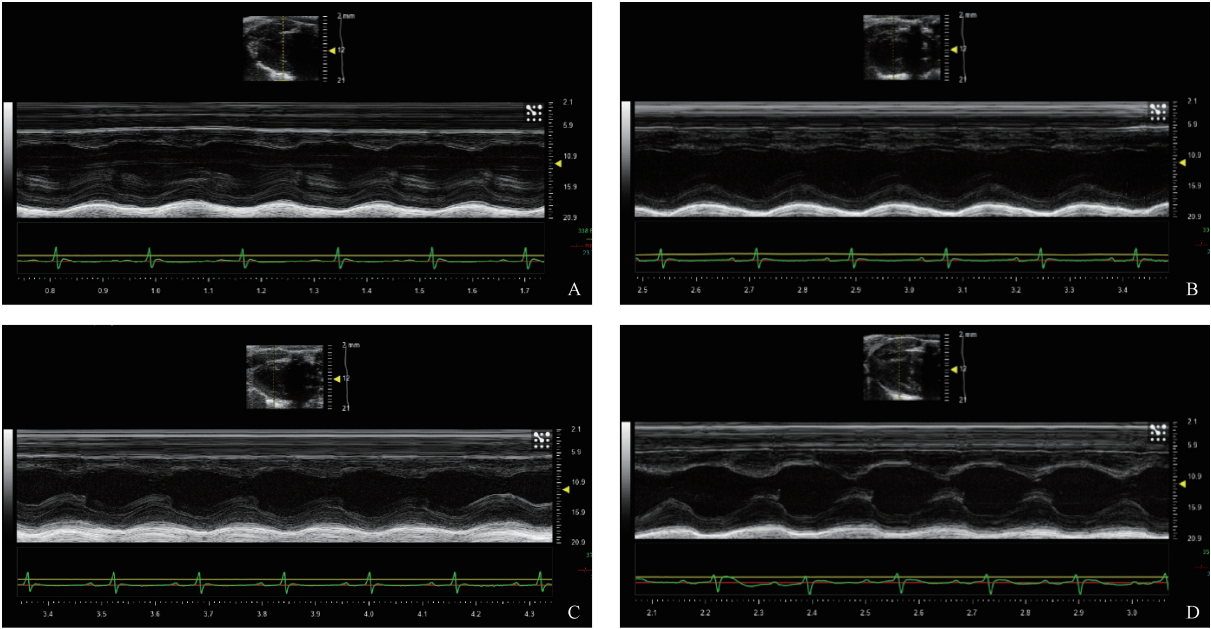
2.3 WSHc 大鼠心脏病理变化

由 Masson 染色结果可见,饲喂正常饲料的大鼠心肌组织中仅在冠脉及微血管周边可见蓝色着色,而非胶原纤维着色,而 Wistar 大鼠+高脂饲料组大鼠心肌组织中心肌细胞较疏松,被少量的胶原纤维分割呈现“网筛状”,WSHc 大鼠+高脂饲料组心肌组织中有大量蓝色的胶原纤维呈片状分布,心肌间质胶原纤维过度沉积,见图 4。由 TUNEL 染色结果可见,WSHc+高脂饲料组大鼠心肌组织中,有大量细胞核被染成棕色,而其余各组心肌阳性染色的细胞较少,说明 WSHc 大鼠经高脂诱导后,心肌细胞凋

亡率上升,见图 5。

2.4 WSHc 大鼠主动脉病变情况

饲喂普通饲料的两种大鼠均主动脉管腔内膜平整光滑,中膜可见梭形平滑肌细胞,弹力纤维层结构清晰完整,外膜为疏松结缔组织,未见明显病理改变;WSHc+高脂饲料组大鼠主动脉内膜明显增厚,内弹力板排列紊乱变性坏死,脂质斑块内可见泡沫细胞和炎性细胞聚集,形成了动脉粥样硬化早期斑块;Wistar+高脂饲料组大鼠未见明显斑块,内膜增厚程度较小。见图 6。



注：A：Wistar+普通饲料组大鼠；B：Wistar+高脂饲料组大鼠；C：WSHc+普通饲料组大鼠；D：WSHc+高脂饲料组大鼠。下图同。
图 3 不同组别大鼠心动超声影像学比较
Note. A. Wistar+ General fed rat. B. Wistar+ High fat fed rat. C. WSHc+ General fed rat. D. WSHc+ High fat fed rat. The same in the following figures.

Figure 3 Comparison of echocardiographic images in different groups of rats

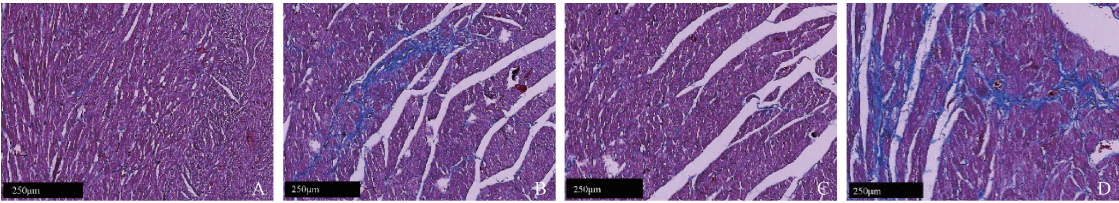


图 4 不同组别大鼠心肌纤维化情况 (Masson 染色)
Figure 4 Myocardial fibrosis in different groups of rats (Masson staining)

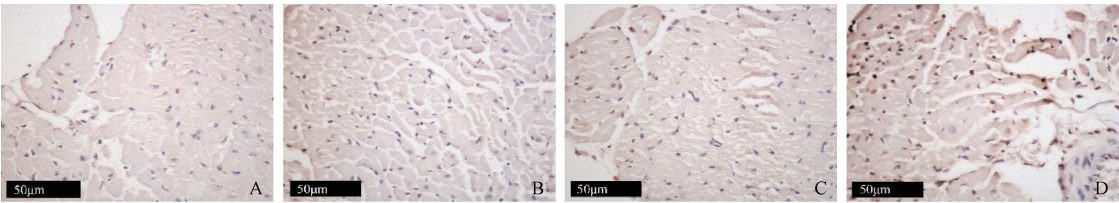


图 5 不同组别大鼠心肌细胞凋亡情况 (TUNEL 染色, ×400)
Figure 5 Apoptosis in myocardial cells in different groups of rats (TUNEL staining, ×400)

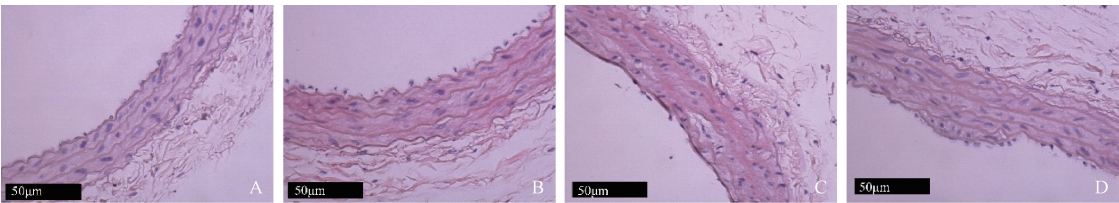


图 6 不同组别大鼠主动脉病变情况 (H&E 染色, ×400)
Figure 6 Aortic lesions in the different groups of rats (H&E staining, ×400)

3 讨论

高脂血症一般是指血液中的 TC 和(或)TG 高于正常值,临床上普遍认为 TC 浓度大于 5.72 mmol/L 即为高脂血症^[7-8]。我国常用大鼠制备高脂血症动物模型,大鼠在脂质代谢研究中是一种使用广泛的实验动物,具有价廉、便于饲养、取血方便、有着明确的遗传背景等优点,普遍运用于降脂药物的研究。但大鼠体内胆固醇的清除率明显高于人类,不易产生高脂血症,也不易形成动脉粥样硬化^[9-10]。普通大鼠饲喂高脂饲料虽然与正常大鼠比较有显著升高,但升高的幅度有限,国内外发表的研究报道中显示,用含 0.5% ~ 2%胆固醇的高脂饲料诱导建立的高脂血症 SD 大鼠血浆 TC 水平在 2.5 ~ 4.5 mmol/L 之间^[4,6],而 Wistar 大鼠高脂诱导后 TC 水平仅在 2.0 ~ 3.0 mmol/L 之间^[11-12]。由此可见,普通大鼠高脂诱导后的血脂水平与人类的高脂血症的血脂水平差异较大。

WSHc 大鼠是本实验室偶然发现并培育的新型高脂血症易感大鼠,本实验研究发现,雌性 WSHc 大鼠经高脂饲喂 2 周时,80% 大鼠的血清 TC 值大于 5.0 mmol/L,在高脂饲喂第 8 周时达到峰值,在第 16 周时稍有下降,但基本上保持稳定,始终处于高于临床诊断标准的高血脂状态。造成 WSHc 大鼠高脂饲喂期间血脂的波动情况可能与胆固醇的吸收排泄稳态有关,这与本实验室建立的高脂血症动脉粥样硬化小型猪动物模型的血脂变化情况相似^[13]。

高脂血症常常引起心脏功能失衡,利用无创的心动 M 型超声检测可动态观察心肌增厚及心脏功能的改变。IVS 及 LVPW 反应了心肌增厚的情况,而 EF、CO 反应了心脏的收缩功能和泵血功能。本实验发现,WSHc 大鼠经高脂诱导,左心系数增大,室壁增厚,EF 上升,但实际每分钟输血量并未明显升高,提示大鼠出现了左心室重构,且出现代偿性心功能增强的症状。

为了进一步探讨心肌的病变情况,我们对 WSHc 大鼠心肌组织进行了 Masson 染色及 TUNEL 染色,以观察心肌纤维化程度和心肌细胞凋亡情况。当心脏长期压力负荷过重时,心肌细胞发生代偿性肥大,心肌间质产生具有较强抗张能力的 I 型胶原,且随着血流动力学改变、血管紧张素 II 产生过多等因素,刺激凋亡基因活化和凋亡蛋白的合成,使心肌细胞凋亡明显增加^[14]。因此,细胞凋亡

和心肌胶原的产生参与了左心重构过程。本实验研究发现,高脂诱导的 WSHc 大鼠心肌细胞凋亡水平显著上升,心肌细胞发生水肿,细胞核增大,排列紊乱,并有明显的胶原沉积。提示高脂饲料诱导 WSHc 大鼠易形成左室重构及心肌纤维化,与手术造模方法相比,具有简便易行的优势,是较好的研究左心肥大的动物模型。

目前普遍认为 TC 和 LDL-C 过高是导致动脉粥样硬化的重要因素^[15]。WSHc 大鼠经高脂饲料诱导 16 周时,出现内膜增厚、平滑肌细胞排列紊乱、泡沫细胞和炎性细胞浸润等动脉粥样硬化早期斑块,而在高脂饲喂的 Wistar 大鼠主动脉组织中未见明显的病变。可见 WSHc 大鼠易造成早期动脉粥样硬化疾病模型,但要形成成熟的动脉粥样硬化斑块,还需要进一步实验研究,寻找稳定可行的实验方法,如改变饲料配方、延长实验周期及注射促动脉粥样硬化物质等。

综上所述,WSHc 大鼠经高脂饲料诱导,能较快地形成高脂血症,且血脂水平与临床高脂血症水平接近,是一个新型的高脂血症疾病模型动物;同时发现,WSHc 大鼠易形成左心室重构和早期动脉粥样硬化等心血管并发症,具有一定的研究价值和开发前景,其发病机制和遗传特点需要进一步实验研究。

参 考 文 献(References)

- [1] 王燕萍,彭丹虹,刘晓琪,等.高脂饮食喂养建立高脂血症模型的验证及规律探讨[J].中国比较医学杂志,2017,27(01): 5-10.
Wang YP, Peng DH, Liu XQ, et al. Verification and regularity of hyperlipidemia model fed by high fat diet [J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(01): 5-10.
- [2] 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(08): 3557-3561.
Li Y, Song YG, Miao MS, et al. Analysis of animal models based on the characteristics of hyperlipidemia clinical symptoms [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2018, 33 (08): 3557-3561.
- [3] Lee S, Keirse KI, Kirkland R, et al. Blueberry supplementation influences the gut microbiota, inflammation, and insulin resistance in high-fat-diet-fed rats [J]. J Nutr, 2018, 148(2): 209-219.
- [4] Wu Q, Li S, Li X, et al. Inhibition of advanced glycation end-product formation by lotus seedpod oligomeric procyanidins through RAGE-MAPK signaling and NF- κ B activation in high-fat-diet rats [J]. J Agr Food Chem, 2015, 63 (31): 6989-6998.
- [5] 吴晶魁,杨乔.中药水蛭对高脂血症大鼠脂质代谢及肝脏的影响[J].中国中药杂志,2018,43(04): 794-799.

- Wu JK, Yang Q. Effects of traditional Chinese medicine leech on lipid metabolism and liver in rats with hyperlipidemia [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2018, 43(04): 794-799.
- [6] 周朋辉, 张静姝, 王晓军, 等. 核黄素对高脂血症大鼠血脂水平的影响 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2014, 22(6): 662-664.
- Zhou PH, Zhang JW, Wang XJ, et al. Effects of riboflavin on blood lipid levels in hyperlipidemia rats [J]. Chin J Prev Control Chronic Dis, 2014, 22(6): 662-664.
- [7] 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]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
- Zhu JR, Gao RL, Zhao SP, et al. Guidelines for prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adults (2016 revised edition) [J]. Chin J Circ, 2016, 31(10): 937-953.
- [8] Kim ES, McCormack PL. Icosapent ethyl: a review of its use in severe hypertriglyceridemia [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2014, 14(6): 471-478.
- [9] 张安邦, 黄昕, 李令根, 等. 复合方法制备 SD 大鼠动脉粥样硬化模型 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015, 21(03): 282-285.
- Zhang AB, Huang X, Li LG, et al. Preparation of atherosclerosis model in SD rats by composite method [J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med, 2015, 21(03): 282-285.
- [10] Russell JC, Proctor SD. Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis [J]. Cardiovasc Pathol, 2006; 15(6): 318-330.
- [11] Madariaga YG, Cardenas MB, Irsula MT, et al. Assessment of four experimental models of hyperlipidemia [J]. Lab Anim, 2015, 44(4): 135-140.
- [12] 王义勇. 高脂血症对大鼠基因组 DNA 及 bcl-2 甲基化的影响 [D]. 宁夏医科大学, 2012.
- Wang YY. Effect of hyperlipidemia on genomic DNA and bcl-2 methylation in rats [D]. Ningxia Medical University, 2012.
- [13] 马毅超, 潘永明, 陈亮, 等. 胰岛素抵抗动脉粥样硬化小型猪模型的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(01): 12-17.
- Ma YC, Pan YM, Chen L, et al. Study on insulin resistance atherosclerosis miniature pig model [J]. Chin J Comp Med, 2014, 24(01): 12-17.
- [14] 贺滢, 贾蝉忆, 韩勇, 等. CaMK II 介导 20-HETE 诱导的乳鼠心肌细胞凋亡及肥大作用研究 [J]. 遵义医学院学报, 2017, 40(05): 475-481.
- He W, Jia YY, Han Y, et al. CaMK II mediated 20-HETE-induced apoptosis and hypertrophy of neonatal rat cardiomyocytes [J]. Acta Acad Med Zunyi, 2017, 40(05): 475-481.
- [15] Kayikçioğlu M. Homozygous familial hypercholesterolemia [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2014, 42(Suppl 2): 19-31.
- [收稿日期] 2018-09-17