

刘军平,潘永明,陈民利,等. 白毛黑眼兔与日本大耳白兔胰岛素抵抗动脉粥样硬化模型的比较[J].中国实验动物学报, 2019, 27(3):339 - 346.

Liu JP, Pan YM, Chen ML, et al. Comparison of the WHBE and Japanese white rabbit models of insulin resistance atherosclerosis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(3):339 - 346.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.03.011

白毛黑眼兔与日本大耳白兔胰岛素抵抗 动脉粥样硬化模型的比较

刘军平,潘永明,陈民利,朱科燕,蔡月琴,吕涛,黄俊杰*

(浙江中医药大学动物实验研究中心,杭州 310053)

【摘要】 目的 探讨白毛黑眼(WHBE)兔和日本大耳白(JW)兔胰岛素抵抗动脉粥样硬化(insulin resistance atherosclerosis, IR-AS)模型的表型差异和病理机制。**方法** 取WHBE兔与JW兔各12只,分为正常对照组(NC)和高脂高糖饮食(HF)组,每组6只。用HF饮食12周诱发IR-AS模型。造模结束后,取血测定血脂、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平;行糖耐量试验,计算血糖和胰岛素曲线下面积;检测肝微粒体甘油三酯转运蛋白(MTTP)、核因子E2(Nrf2)和SOD1基因的表达,并观察脂肪和主动脉血管的HE染色病理变化以及血管CD68的表达情况。**结果** 与NC组比,HF组肥胖,血脂升高,糖耐量不良,高胰岛素血症和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)明显升高,血浆及肝SOD活性下降且MDA含量升高,肝MTTP和Nrf2基因表达升高且SOD1基因表达降低,血管脂质沉积和AS以及血管CD68表达显著升高;与JWHF组比,WBHF组TG、LDL-C、HOMA-IR、糖耐量曲线下面积(U-GLU)、MDA含量、脂肪直径大小、肝SOD1基因表达、AS病变程度及血管CD68表达上有明显差异。**结论** 高脂高糖饮食能诱导兔形成IR-AS,表现出脂代谢紊乱、炎症和AS病变。但WHBE兔的病变程度明显严重于JW兔,这可能与这两种品系兔在脂质代谢和氧化应激反应存在差异有关。

【关键词】 白毛黑眼兔;胰岛素抵抗;动脉粥样硬化;高脂高糖饮食;氧化应激

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019)03-0339-08

Comparison of the WHBE and Japanese white rabbit models of insulin resistance atherosclerosis

LIU Junping, PAN Yongming, CHEN Minli, ZHU Keyan, CAI Yueqin, LYU Tao, HUANG Junjie*

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

Corresponding author: HUANG Junjie. E-mail: 306999492@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the phenotypic differences and pathological mechanisms of insulin resistance and atherosclerosis (IR-AS) in white hair black eye (WHBE) rabbits and Japanese white (JW) rabbits. **Methods** Twelve JW rabbits and 12 WHBE rabbits were randomly divided into the normal control group (NC) and high fat and sugar diet (HF) group with six rabbits in each group. The IR-AS model was induced by feeding a high fat and sugar diet for 12 weeks. At the end of modeling, blood samples were collected to determine blood lipid, superoxide dismutase (SOD), and malondialdehyde (MDA) levels. A glucose tolerance test was conducted, and the area under the curves of blood glucose

【基金项目】浙江省科技厅公益性项目(2016C37141)。

Funded by Public Projects of Zhejiang Province Science and Technology Department (2016C37141).

【作者简介】刘军平(1989—),男,助理工程师,研究方向:实验动物与比较医学。Email: liujp89day@126.com

【通信作者】黄俊杰(1990—),男,助理实验师,研究方向:实验动物与比较医学。Email: 306999492@qq.com

and insulin was calculated. mRNA expression of microsomal triglyceride transfer protein (*MTTP*), nuclear factor-like 2 (*Nrf2*), and *SOD1* genes in the liver was detected, pathological changes in fat tissues and aortic wall by HE staining, and CD68 expression in aortic tissues were observed. **Results** Compared with the NC group, HF rabbits showed significant obesity, hyperlipidemia, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and increased HOMA-IR. Moreover, HF rabbits exhibited decreased SOD activity and increased MDA contents in their plasma and liver, increased mRNA expression of *MTTP* and *Nrf2* in the liver tissue, and decreased mRNA expression of *SOD1*. In addition, vascular lipid deposition, AS plaque size, and CD68 expression were increased significantly. Compared with the JW HF group, TG, LDL-C, HOMA-IR, U-GLU, MDA content, fat diameter, *SOD1*, AS lesion degree, and vascular CD68 expression in the WBHF group were significantly different. **Conclusions** A high-fat and sugar diet induces the formation of IR-AS in rabbits, resulting in an obvious lipid metabolism impairment, inflammatory and AS lesions. However, the degree of pathological changes in WHBE rabbits is significantly more serious than that in JW rabbits, which may be related to the differences in lipid metabolism and the oxidative stress response between the two rabbit strains.

[Keywords] white hair black eye rabbits; insulin resistance; atherosclerosis; high fat and sugar diet; oxidative stress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

随着人们生活水平的提高以及膳食结构的改变,代谢性综合征和心脑血管疾病的发生率明显增加。目前认为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是代谢综合征和心脑血管疾病共同病理基础,且 IR 可引发一系列代谢紊乱和心血管疾病,从而加重动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)病变程度^[1]。在实验动物中,IR 可通过含有高糖和高脂肪的饮食诱导建立^[2]。尽管饮食诱导可致大鼠 IR,但由于大鼠低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)受体缺陷^[3],脂蛋白代谢与人类大不相同,并对饮食诱导的高胆固醇血症和 AS 具有抗性。与人类不同,大鼠和小鼠都缺乏胆固醇酯转运蛋白,这是一种重要的调节因子。脂蛋白代谢及其主要脂蛋白是高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL),而不是 LDL。因此,难以使用这些动物模型来阐明 IR 与 AS 之间的关系。相反,兔作为草食动物,对膳食脂肪和胆固醇非常敏感,可迅速发展为高脂血症和 AS。此外,与人类一样,但与大小鼠不同,兔血浆中含有丰富的胆固醇酯转运蛋白,且其脂蛋白原富含 LDL。因此,兔可能是研究肥胖、IR 和代谢综合征有价值的模型。

近来认为,微粒体甘油三酯转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTTP)可加速甘油三酯、胆固醇与磷脂酰胆碱从供体小单层囊泡中转移至受体小单层囊泡^[4],同时对脂蛋白的正常组装与分泌起重要的作用^[5]。核因子 E2(nuclear factor-like 2, Nrf2)介导的抗氧化反应是一种主要的细胞防御机制, Nrf2 缺失或激活障碍,可加重氧化应激源的细胞毒性,导致细胞功能障碍、凋亡甚至

死亡^[6]。Nrf2 氧化应激与人类发生动脉粥样硬化、神经退行性疾病和老化过程有关^[7]。超氧化物歧化酶 1(superoxide dismutase 1, SOD1)广泛存在于自然界一切生物体内,通过催化超氧阴离子自由基发生歧化反应,减轻或消除氧自由基对机体的氧化或过氧化损害^[8]。通过对肝中 *MTTP*、*Nrf2* 与 *SOD1* 基因表达的变化,可了解高脂饲喂对体内脂代谢的影响。

白毛黑眼(white hair black eye rabbit, WHBE)兔是本中心于 1998 年从日本大耳白(Japanese white rabbit, JW)兔生产群中发现并自主培育,已形成封闭群。本研究采用高脂饮食诱导 WHBE 兔 IR-AS 模型,并与 JW 兔比较,分析这两种品系兔 IR-AS 模型的表型差异以及肝组织中 *MTTP*、*Nrf2* 和 *SOD1* 基因表达的变化,探讨 WHBE 兔 IR-AS 疾病可能的易感机制,为 WHBE 兔在肥胖、代谢综合征和心脑血管疾病中的应用奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

普通级 JW 与 WHBE 兔各 12 只,体重为 1.8~2.0 kg,3~4 月龄,雌雄各半,购自新昌县大市聚镇欣健兔场【SCXK(浙)2015-0004】,饲养于本中心兔实验室【SYXK(浙)2013-0184】,室温 20~22℃,相对湿度 40%~70%,12 h/12 h 明暗交替。所有操作均遵守浙江中医药大学实验动物管理与伦理委员会要求(伦理批准号:ZSLL-2016-114)。

1.1.2 主要试剂及仪器

全自动生化分析仪(日立),徕卡病理切片仪(徕卡公司),全自动病理扫描切片仪(滨松公司)、连续光谱酶标仪(Thermo Fisher 公司),荧光定量 PCR 仪(ABI),微量核酸测定仪(Thermo);总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血糖试剂盒(上海申能德赛诊断技术有限公司);超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和胰岛素试剂盒(南京建成生物工程研究所)。

1.2 方法

1.2.1 IR-AS 模型的建立

适应性饲养 2 周后,各品系兔随机分成 2 组,即 JW 兔正常对照组(JW rabbit normal control group, JWNC)和高脂高糖饮食组(JW rabbit high fat/high sugar diet group, JWHF);WHBE 兔正常对照组(WHBE rabbit normal control group, WBNC)和高脂高糖饮食组(WHBE rabbit high fat/high sugar diet group, WBHF),每组 6 只。NC 组饲喂普通饲料;HF 组饲喂高脂高糖饲料(饲料配方:0.25%胆固醇、10%起酥油、30%蔗糖、59.75%基础饲料),每日两次,连续造模 12 周。

1.2.2 糖脂代谢指标测定

造模 12 周后禁食 16 h,取耳中动脉抗凝血 4 mL,分离血浆,测定 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平,计算 LDL-C/HDL-C 比值;测定空腹血糖(FPG)和空腹胰岛素(FINS)水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),即 $FPG \times FINS / 22.5$ 。

1.2.3 静脉葡萄糖耐量试验(intravenous glucose tolerance test, IVGTT)

兔禁食 16 h 后,耳缘静脉注射葡萄糖溶液(0.6

g/kg),分别于注射前(0 min)、注射后 5、15、30、60、90、120 min,取血测定血糖和胰岛素,计算血糖和胰岛素曲线下面积。

1.2.4 SOD 活性和 MDA 含量的测定

肝组织经匀浆后制成 5%匀浆液,离心取上清液,按试剂盒说明书分别测定血浆和肝中 SOD 活性和 MDA 含量。

1.2.5 病理组织学观察

(1)脂肪病理观察

取腹部脂肪组织,4%甲醛固定,脱水透明,浸蜡包埋,切片,行 HE 染色,用 Image pro plus 6.0 软件测量 10×视野下脂肪细胞的大小,计算平均直径,并分析脂肪细胞大小分布。

(2)血管 HE 染色和 CD68 表达

取下主动脉弓,选取远端 5 mm 处血管环,4%甲醛固定,脱水后石蜡包埋切片,HE 染色以及 CD68 免疫组化染色,用 Image pro plus 6.0 软件测量血管内斑块占据整个血管面积的百分率和 CD68 阳性表达率。

(3)主动脉脂质分析

取主动脉弓至腹主动脉末端血管,4%甲醛固定,水洗后纵向剖开血管,固定于硅胶板上,经 70%乙醇 6 min 处理后,苏丹 IV 染色 6 min,70%乙醇溶液脱色,数码拍照,Image J 软件分析脂质沉积。

1.2.6 肝中 MTTP、Nr2 与 SOD1 基因的表达

取肝组织提取总 RNA 和逆转录合成 cDNA。然后进行 RT-PCR 扩增,引物由上海生工生物工程有限公司设计并合成(表 1),在 PCR 仪上检测目的基因的 Ct 值,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 MTTP、Nr2 与 SOD1 的相对表达量。

表 1 引物序列

Table 1 Sequences of the used primers

基因 Gene	正义链 Forward primer	反义链 Reverse primer
MTTP	5'-GTCTTCCAGAGCGAGTGTAAG-3'	5'-GGCAAATCCACAGGCATAAAG-3'
Nr2	5'-CCCAACACATCCAGTCAGAAA-3'	5'-TCAGCTATGAAGGCAGCATAAA-3'
SOD1	5'-GGTGTCTGCTGATGTGTTAATTG-3'	5'-GCAGGTGACAGTGTTTAATGTG-3'
GAPDH	5'-CCATCACCATCTTCCAGGAGCGAG-3'	5'-AAGTTGTCATGGATGACCTTGGCCA-3'

1.3 统计学分析

所有数据均用平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 Graphpad Prism 6.0 软件统计,采用单因素方差分析和 Tukey's 多重比较检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

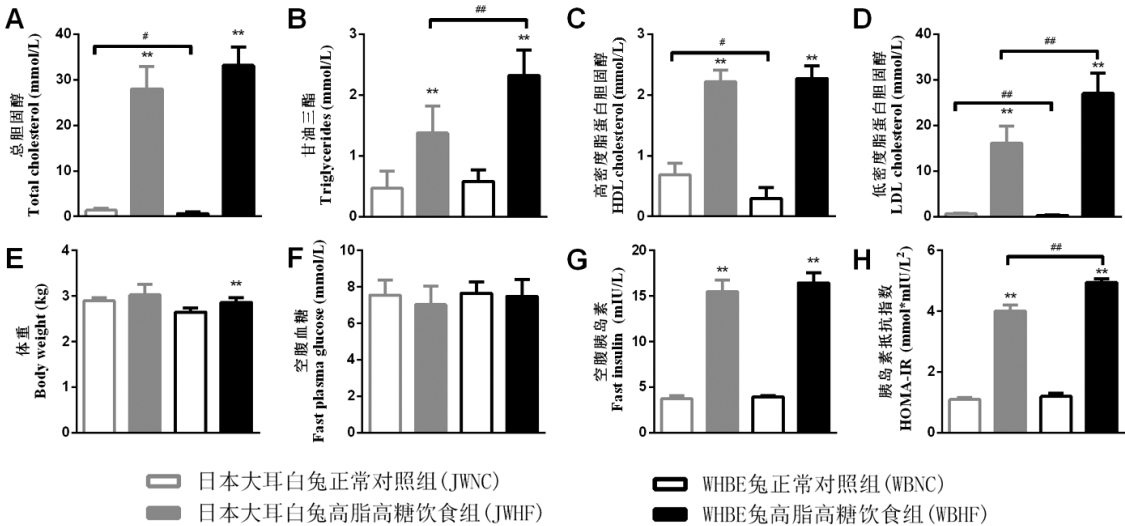
2 结果

2.1 各组体重和血脂、血糖、胰岛素及 HOMA-IR 的变化

与 NC 组比,造模 12 周后 HF 组血浆 TC、TG、

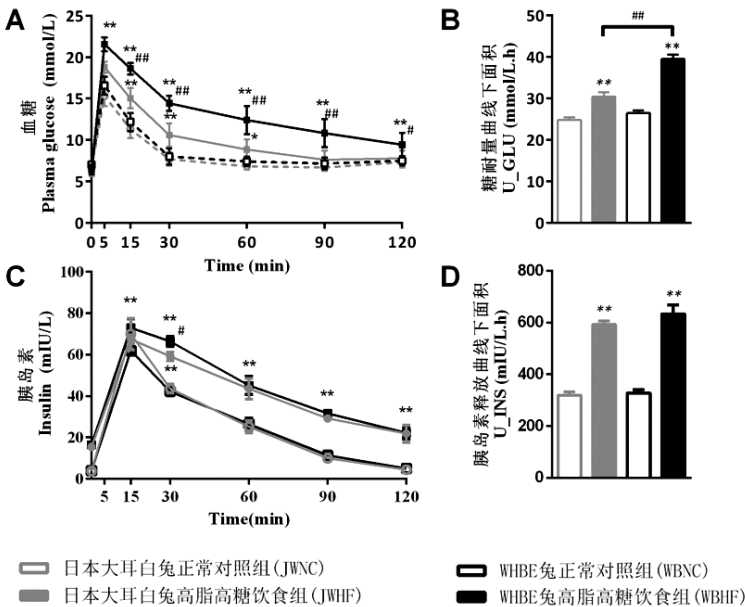
LDL-C、HDL-C 水平以及 LDL-C/HDL-C 比值均显著升高($P < 0.01$), FINS 和 HOMA-IR 指数显著增加($P < 0.01$), 同时, WBHF 组体重增加显著($P < 0.01$); 另外, WBHF 组 TG、LDL-C 和 HOMA-IR 指数均显著高于 JWHF 组($P < 0.01$), 但 WBNC 组 TC、HDL-C、LDL-C 水平则显著低于 JWNC 组($P <$

$0.05, P < 0.01$), 见图 1。
2.2 糖耐量试验结果
与 NC 组比, 造模 12 周后 HF 组糖耐量与胰岛素释放曲线及曲线下面积均显著升高($P < 0.05, P < 0.01$), 同时 WBHF 组相较于 JWHF 组的糖耐量曲线下面积显著增加($P < 0.01$) (图 2)。



注: 与 NC 组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。两品系兔间比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。
图 1 各组体重、血脂、FBG、FINS 及 HOMA-IR 的变化
Note. Compared with the NC group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared between the two rabbit strains, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

Figure 1 Changes of body weight, blood lipid, FBG, FINS and HOMA-IR in each group



注 与 NC 组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; HF 组之间相比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。(下图同)
图 2 糖耐量试验结果
Note. Compared with the NC group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared between the HF groups, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$. (The same in the following figures)
Figure 2 Results of intravenous glucose tolerance test

2.3 血浆及肝中 SOD 活性与 MDA 含量的变化

与 NC 组比, WBHF 组血浆与肝 SOD 活性均显著下降($P < 0.05$), JWHF 组血浆 SOD 活性显著降低($P < 0.05$); HF 组 MDA 含量则显著升高($P < 0.01$); 另外, WBHF 组血浆和肝 MDA 含量显著高于 JWHF 组($P < 0.05$) (图 3)。

2.4 脂肪细胞分布情况

与 NC 组相比, HF 组脂肪细胞肥大($P < 0.01$), 并且细胞大小分布向大的方向偏移($P < 0.05, P < 0.01$), 同时, WBHF 组的脂肪细胞平均直径显著高于 JWHF 组($P < 0.01$) (图 4)。

2.5 各组主动脉病理组织学评估

苏丹 IV 染色显示, 与 NC 组比, HF 组红色脂质沉积和 AS 斑块明显($P < 0.01$); 同时 WBHF 组的脂质沉积和斑块显著高于 JWHF 组($P < 0.01$) (图 5A 和图 5C)。HE 染色显示, NC 组主动脉内膜结构完整且薄; HF 组主动脉内膜增生明显, 斑块明显向管腔内凸出, 可见大量的泡沫细胞, 中内膜结构模糊 (图 5B)。与 NC 组比, HF 组内膜斑块面积/管腔面积和 CD68 阳性表达均显著增加($P < 0.01$), 且 WBHF 组显著高于 JWHF 组($P < 0.05, P < 0.01$) (图 5D 和图 5E)。

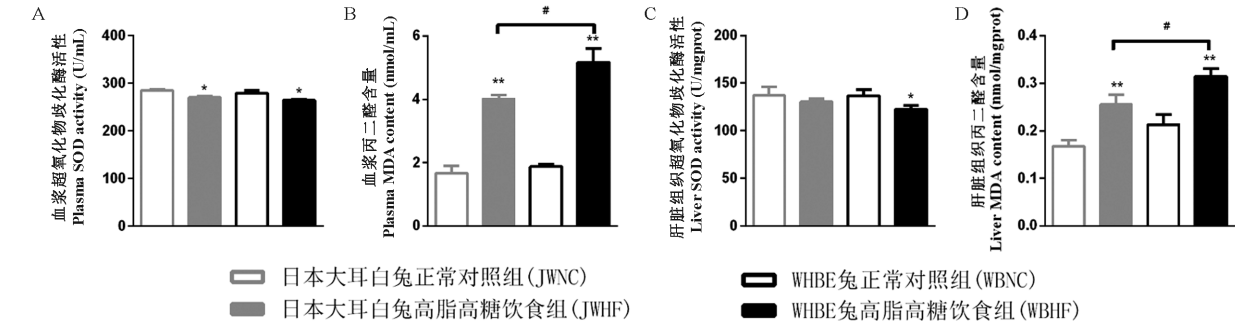


图 3 各组血浆和肝组织中 SOD 活性和 MDA 含量的变化.

Figure 3 Changes of SOD activities and MDA contents in the rabbit plasma and liver of each group

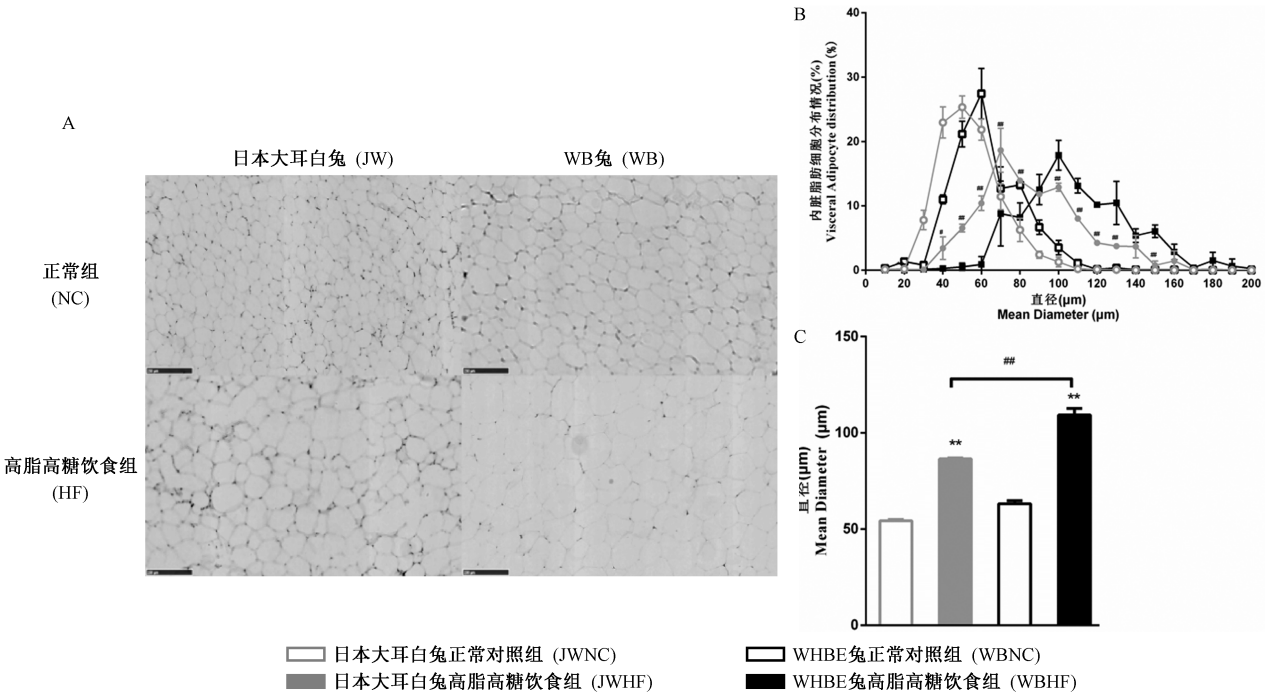


图 4 各组脂肪细胞分布情况

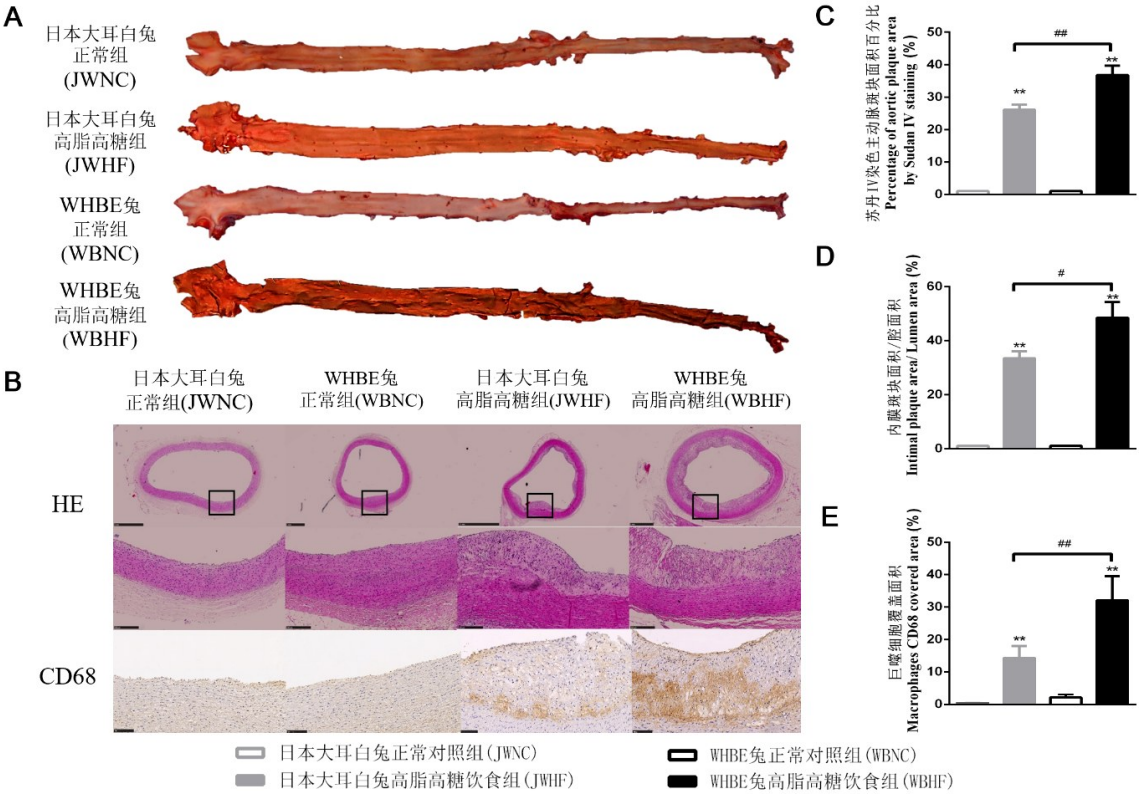
Note. A. Representative histopathological image of visceral adipocytes. B Distribution of visceral adipocytes. C, Mean diameter of visceral adipocytes. $\bar{x} \pm s, n = 6$.

Figure 4 The visceral adipocyte distribution in each group

2.6 各组肝 *SOD1*, *Nrf2* 和 *MTTP* mRNA 表达的变化

与 NC 组比, JWHF 组肝 *Nrf2* 和 *MTTP* 基因表达显著上调 ($P < 0.01$); 但 WBHF 组肝 *SOD1* 基因

表达下调显著 ($P < 0.01$), 同时 *Nrf2* 和 *MTTP* 基因表达上调显著 ($P < 0.01$); 另外, WBHF 组肝 *SOD1* 基因表达显著低于 JWHF 组 ($P < 0.05$), 见图 6。



注:A 为主动脉苏丹 IV 染色代表图,B 为血管 HE 和 CD68 免疫组化代表图 ($\times 1.25$) 及其黑色方框内为 HE 血管局部放大图 ($\times 10$),C 为主动脉斑块面积百分比,D 为内膜斑块面积/管腔面积比,E 为 CD68 阳性面积占比。

图 5 各组主动脉病理组织学评估

Note. A. Representative image of aortae in each group. Sudan IV staining. B. Representative histopathological images of aorta rings. H&E staining and immunohistochemical staining with CD68 against macrophages (Mφ) ($\times 1.25$) and the enlarged view in the black square frame ($\times 10$). C. Percentage of aortic plaque area by Sudan IV staining. D. Intimal plaque area/lumen area ratios. E. Ratio of CD68-positive cells area.

Figure 5 Histopathological evaluation of aortic changes in each group

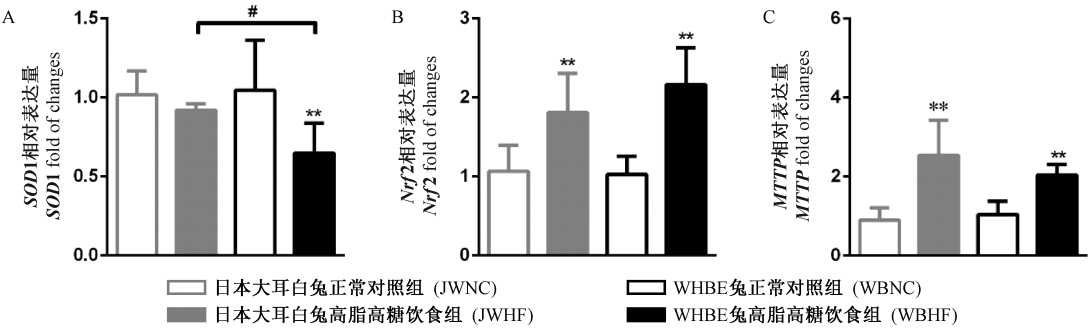


图 6 各组肝 *SOD1*, *Nrf2* 和 *MTTP* mRNA 的变化

Figure 6 Expression of *SOD1*, *Nrf2*, and *MTTP* mRNA in the liver tissues

3 讨论

众所周知,IR、AS 的发生是遗传和环境互作的结果,脂代谢紊乱和炎症是加剧 AS 的起始^[9]。本研究采用高脂高糖饮食诱导建立了 WHBE 兔 IR-AS 模型,并与 JW 兔比较,结果证实了高脂高糖饮食后这两种品系兔均有明显的血脂紊乱。虽然模型组空腹血糖未见升高,但 FINS 和 HOMA-IR 指数均明显升高,表明有外周 IR。苏丹 IV 染色证实了高脂高糖饮食对兔 AS 的易感性,表现出明显的血管脂质沉积和 AS。此外,与 JW 兔比,WHBE 兔 IR-AS 的病变程度明显加重,主要体现在血脂(TC、LDL-C 和 TG)、HOMA-IR 指数、糖耐量、氧化应激等方面的差异,这些差异可能综合导致了 WHBE 兔 AS 病变的严重性,同时也反映了兔模型能再现 IR 与 AS 密切相关。

WHBE 兔是从 JW 兔生产群中发现^[10],并育种保留,经过 20 年的培育后发现 TC 水平与 JW 兔存在差异,如 WHBE 兔 TC 及其成分明显低于 JW 兔,且相同环境高糖高脂饮食对 WHBE 兔的脂代谢敏感程度显著高于 JW 兔,提示除遗传因素外,环境因素对 WHBE 兔脂代谢影响显著。糖耐量结果也发现 WHBE 兔的糖耐量曲线下面积和 HOMA-IR 指数均高于 JW 兔。另外,由于游离脂肪酸(FFA)被大量摄取到肝中引起的脂质水平的增加^[11],以及 MTTP 的过度表达可能会使肝合成并分泌极低密度脂蛋白(VLDL)增加^[12],并积聚在血浆中。本研究发现正常 WHBE 兔存在低水平 LDL-C,提示 WHBE 兔 VLDL 的分解代谢延迟,VLDL 积累进一步增强,这可能是其高脂高糖饮食后血脂增加幅度高于 JW 兔的原因之一,还有待于研究。但应该指出的是,RT-PCR 分析进一步支持了这一观点,即在高脂高糖喂养后兔 MTTP 基因表达明显升高,表明循环中 FFA 的增加也会诱发脂肪肝和脂肪堆积,并降低对胰岛素的反应,引起 IR^[13]。可见,脂代谢紊乱是引发 IR、糖尿病、心脑血管疾病的起始因素之一,而 WHBE 兔对脂代谢反应的易感,使其后续 IR-AS 病变严重于 JW 兔。

氧化应激加剧脂代谢紊乱和炎症反应^[14]。SOD 活性和 MDA 含量反映了机体氧化应激程度,前者反映清除氧自由基的能力,后者反映脂质过氧化反应程度^[15]。本研究发现高脂高糖饮食后这两品系兔 SOD 活性降低和 MDA 含量升高;且 WHBE

兔氧化应激程度显著高于 JW 兔,这与 WHBE 兔 SOD1 基因表达明显降低,相反 JW 兔 SOD1 基因表达下降不明显相一致,有力说明了 WHBE 兔对脂代谢紊乱的易感性,使其更易受氧化应激反应攻击,加重细胞组织的氧化损伤。可见,环境因素对 WHBE 兔的影响更为明显,这与前期发现 WHBE 兔肠道应激反应易感较为一致^[16]。此外,研究发现 Nrf2 表达增加伴随着肝中 SOD1 的低表达,提示高脂高糖饮食可能通过增加 FFA 流入门静脉系统和肝脏氧化应激来诱导肝脏 IR 和随后的脂肪变性^[17-18]。

IR 和炎症互为作用,加剧疾病的发生发展。高脂高糖饮食后兔脂肪细胞肥大,且 WHBE 兔模型组的脂肪细胞直径显著高于 JW 兔;苏丹 IV 染色也显示 WHBE 兔主动脉脂质沉积明显多于 JW 兔,该结果与血管斑块面积占比结果较为一致。另外,WHBE 兔斑块内 CD68 阳性表达也显著高于 JW 兔。临床发现 AS 病变的内膜 CD68 阳性巨噬细胞与 AS 病变发展引起管壁狭窄有密切的相关性^[19],巨噬细胞的大量浸润以及脂质坏死核心的增大均与 AS 的稳定程度有关,这也符合 WHBE 兔 AS 斑块大小明显高于 JW 兔较为一致。可见,炎症参与了高脂高糖饮食兔 IR-AS 的过程。

综上所述,高脂高糖饮食诱导兔的脂代谢紊乱和炎症,导致 IR-AS 的发生,但 WHBE 兔的病变程度明显高于 JW 兔,这可能与这两品系兔在脂质代谢和氧化应激反应存在差异有关。这些发现为深入探讨 WHBE 兔的脂质代谢与 IR-AS 的易感分子机制提供依据,并为其遗传特性研究奠定基础。

参 考 文 献(References)

- [1] Deng XL, Liu Z, Wang C, et al. Insulin resistance in ischemic stroke [J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(5): 1323-1334.
- [2] Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension [J]. Mol Cell Biochem, 2009, 332(1-2): 145-159.
- [3] Hartvigsen K, Binder CJ, Hansen LF, et al. A diet-induced hypercholesterolemic murine model to study atherogenesis without obesity and metabolic syndrome [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(4): 878-885.
- [4] Saito T, Toriniwa Y, Ishii Y, et al. Hepatic lesions induced by feeding Western diets to Zucker fatty rats, an insulin-resistant model [J]. J Toxicol Pathol, 2018, 31(4): 283-291.
- [5] Decock S, Verslype C, Fevery J. Hepatitis C and insulin resistance: mutual interactions [J]. Acta Clin Belg, 2007, 62(2): 111-119.

- [6] Sriram N, Kalayarasan S, Sudhandiran G. Epigallocatechin-3-gallate augments antioxidant activities and inhibits inflammation during bleomycin-induced experimental pulmonary fibrosis through Nrf2-Keap1 signaling [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009, 22(3): 221-236.
- [7] Jin W, Wang H, Yan W, et al. Role of Nrf2 in protection against traumatic brain injury in mice [J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(1): 131-139.
- [8] Prudencio M, Durazo A, Whitelegge JP, et al. An examination of wild-type SOD1 in modulating the toxicity and aggregation of ALS-associated mutant SOD1 [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(24): 4774-4789.
- [9] 吕朵, 朱益民. BRAP 基因与心脑血管疾病和代谢综合征研究进展 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2014, 43(5): 602-604.
- Lyu D, Zhu YM. Progress in the effects of BRAP gene on cardiovascular diseases [J]. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2014, 43(5): 602-604.
- [10] 应华忠, 寿旗扬, 陈民利, 等. WHBE 兔的血液学指标测定与比较 [J]. *实验动物与比较医学*, 2010, 3(1): 44-47.
- Ying HZ, Shou QY, Chen ML, et al. Determination and comparison of hematological indexes in WHBE rabbits [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2010, 3(1): 44-47.
- [11] Waqar AB, Koike T, Yu Y, et al. High-fat diet without excess calories induces metabolic disorders and enhances atherosclerosis in rabbits [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(1): 148-155.
- [12] Sud N, Zhang H, Pan K, et al. Aberrant expression of microRNA induced by high fructose diet: Implications in the pathogenesis of hyperlipidemia and hepatic insulin resistance [J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 43: 125-131.
- [13] Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(9): 2289-2304.
- [14] 徐永红, 贾晓民, 赵杰, 等. 间歇低氧的大鼠模型体内的氧化应激、炎症反应导致代谢紊乱发生的机制 [J]. *中国实用医药*, 2013, 8(29): 6-8.
- Xu YH, Jia XM, Zhao J, et al. Oxidative stress and inflammation resulting in metabolic syndrome in rats during chronic intermittent hypoxia [J]. *Chin Prac Med*, 2013, 8(29): 6-8.
- [15] 季文静, 张翠平, 魏文挺, 等. 蜂王浆酶解产物对 D-半乳糖模型小鼠体内抗衰老的作用 [J]. *中国食品学报*, 2016, 16(1): 18-25.
- Ji WJ, Zhang CP, Wei WT, et al. The in vivo antiaging effect of enzymatic hydrolysate from royal jelly in D-galactose induced aging mouse [J]. *J Chin Inst Food Sci Technol*, 2016, 16(1): 18-25.
- [16] 潘永明, 张利棕, 陈民利, 等. WHBE 兔脾虚型肠易激综合征模型的建立 [J]. *实验动物与比较医学*, 2008, 28(5): 313-317.
- Pan YM, Zhang LZ, Chen ML, et al. Study on irritable bowel syndrome model of spleen deficiency type in WHBE rabbits [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2008, 28(5): 313-317.
- [17] Bers DM. Cardiac Na/Ca exchange function in rabbit, mouse and man: what's the difference? [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(4): 369-373.
- [18] Wang D, Chen Y, Chabrashvili T, et al. Role of oxidative stress in endothelial dysfunction and enhanced responses to angiotensin II of afferent arterioles from rabbits infused with angiotensin II [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(11): 2783-2789.
- [19] 周泽华, 杨刚毅, 李伶, 等. JAZF1 基因过表达对 ApoE^{-/-}小鼠脂代谢及动脉粥样硬化的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(4): 371-376.
- Zhou ZH, Yang GY, Li L, et al. The effects of JAZF1 gene overexpression on lipids metabolism and atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Chin J Diabetes*, 2014, 22(4): 371-376.

[收稿日期] 2018-12-03