

用高热量饲料建立大鼠肥胖模型的实验研究

吕晓君^{1,2}, 吴 森^{1,2}, 张 菊^{1,2}, 徐小玲^{1,2}, 潘望平^{1,2}, 李厚钢^{1,2}, 王平慧^{1,2}, 何开勇^{1,2}

(1. 湖北省药品监督检验研究院, 武汉 430064;

2. 湖北省药品质量检测与控制工程技术研究中心, 武汉 430064)

[摘要] 目的 观察用高热量饲料建立大鼠肥胖模型的效果, 以及两个品种大鼠的建模差异, 并比较不同的肥胖评价方法和肥胖敏感动物筛选方法, 为研究减肥产品的功能时制备动物模型提供参考。方法 选用SD及Wistar雄性大鼠各120只, 分别按体质量随机分为2组(空白对照组和模型组), 每组60只。空白对照组给予维持饲料, 模型组给予改进配方的高热量饲料, 每周记录大鼠体质量和体长1次, 每周称饲料质量2次, 计算Lee's指数、摄食量及食物利用率, 共6周。喂养2周或6周后, 每组分别选取30只大鼠检测血生化指标, 解剖后取双侧肾周围脂肪和睾丸周围脂肪并称重, 计算脂/体比。分析大鼠体质量增加、Lee's指数与肥胖和肥胖敏感的相关性, 比较喂养2周时剔除体质量增加分别排在后1/3、10%、20%的大鼠后体质量增加与肥胖的相关性。结果 与空白对照组比较, 两种品系的模型组大鼠体质量、Lee's指数、体质量增加、食物利用率、体内脂肪质量及脂/体比均增加, 摄食量降低, 血清葡萄糖和三酰甘油水平升高, 高密度脂蛋白胆固醇水平降低(均 $P < 0.05$)。SD大鼠和Wistar大鼠比较, 模型组大鼠的各指标无明显差异($P > 0.05$), 空白对照组大鼠的体长、Lee's指数和食物利用率偶而有差异(均 $P < 0.05$), 空白对照组大鼠的血清高密度脂蛋白胆固醇水平在喂食2周和6周时有明显差异($P < 0.05$)。两种品种的大鼠体质量增加与肥胖及肥胖敏感的相关性均明显大于Lee's指数与肥胖及肥胖敏感的相关性(均 $P < 0.05$); 剔除体质量增加排在后10%和20%的大鼠时体质量增加与肥胖的相关性均明显好于剔除体质量增加排在后1/3的大鼠, 其中剔除10%的相关系数最高。结论 用改进的高热量饲料可成功建立SD和Wistar大鼠肥胖模型, 且两个品种间无明显差异; 体质量增加作为肥胖评价和肥胖敏感动物筛选的指标优于Lee's指数, 而且筛选肥胖敏感动物时可选用剔除体质量增加排在后10%的方法。

[关键词] 高热量饲料; 肥胖模型; SD大鼠; Wistar大鼠

[中图分类号] Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2020)05-0374-10

随着人们生活水平的日渐提高, 饮食结构和

生活方式在逐渐发生改变, 同时肥胖症的发病率日益增加, 现已成为世界范围内的一种流行病^[1-2]。高脂饮食诱导的食物性肥胖模型是以高热量饲料诱发遗传易感性动物形成肥胖模型, 这类模型与人类肥胖的自然过程相近, 已成为研究肥胖症的重要模型之一^[3-5]。高热量饲料诱导的肥胖大鼠是评价减肥功能性食品的传统模型, 这种营养性肥胖建模的成功率相对较高, 可有效完成肥胖动物模型的构建, 但不同的配方饲料在建模效果方面存在差异。另外, 目前国内使用的大鼠品种主要

[收稿日期] 2020-04-22

[基金项目] 国家食品药品监督管理总局保健食品功能目录研究专项(ZBW-2017-BJSP-05)

[作者简介] 吕晓君(1983—), 女, 副主任药师, 硕士, 主要研究方向: 保健食品功能与毒理学评价。

E-mail: lvxiaojunwhu@foxmail.com

[通信作者] 何开勇(1972—), 男, 主任药师, 硕士, 主要研究方向: 现代药理学。

E-mail: 13971376736@139.com

是SD（Sprague-Dawley）和Wistar大鼠，选用哪种品种的大鼠更加适宜并不清楚。本研究参考文献[6-7]报道的制备大鼠肥胖模型的实验方法，优化高热量模型饲料的配方，并在原料选择和加工工艺方面作进一步改良，观察其建立大鼠肥胖模型的效果，以及两个品种大鼠的建模差异；并比较不同的肥胖评价方法和肥胖敏感动物筛选方法，为研究减肥产品功能时制备动物模型提供参考。

1 材料与方法

1.1 饲料

维持饲料和高热量饲料均由武汉市万千佳兴生物科技有限公司提供[SCXK（鄂）2016-0011]，饲料配方、能量值及营养成分比例见表1和表2。除粗脂肪外，其他营养成分均达到国家标准。模型饲料的能量值增加，主要是脂肪和碳水化合物的供能比增加。

1.2 实验动物及其饲养管理环境

SPF级雄性SD及Wistar大鼠各120只，购入时体质量为130~140 g，5周龄，由斯贝福（北京）生物技术有限公司提供[SCXK（京）2016-0009]，维持饲料适应性喂养7 d。每笼2只大鼠，饲养于屏障环境[SYXK（鄂）2014-0009]，自

表1 维持饲料和高热量饲料的原料配方及热量值
Table 1 Formula and energy of basic diet and high-calorie diet

成分	高热量饲料		维持饲料	
	质量/g	热量/kcal	质量/g	热量/kcal
玉米	200.00	748.39	400.00	1 350.00
蔗糖	150.00	600.00	0.00	0.00
猪油	150.00	1 350.00	0.00	0.00
豆粕	100.00	346.27	200.00	620.00
酪蛋白	90.00	360.00	0.00	0.00
面粉	64.13	217.29	230.00	729.10
进口鱼粉	64.10	223.40	70.00	280.00
麦芽糊精淀粉	100.00	0.00	0.00	0.00
磷酸氢钙	29.88	0.00	22.00	0.00
酵母	19.55	27.96	35.00	50.05
钙粉	11.17	0.00	14.00	0.00
预粉料	10.00	21.18	10.00	20.00
油	8.38	75.42	15.00	135.00
食盐	2.79	0.00	4.00	0.00
总计	1 000.00	4 200.02	1 000.00	3 184.45

注：1 kcal = 4.186 kJ。

表2 维持饲料和高热量饲料营养成分比例及供能比
Table 2 Nutrient composition ratio and energy ratio of basic diet and high-calorie diet

营养成分	高热量饲料		维持饲料	
	比例	能量比	比例	能量比
蛋白质	21.0	19.70	20.7	27.03
碳水化合物	50.6	44.34	52.4	61.63
粗脂肪	17.0	35.96	4.15	11.34
粗纤维	1.50	0	2.31	0
钙	1.23	0	1.24	0
磷	0.82	0	0.83	0
钙：磷	1.51	—	1.49	—

由饮用净化水，光照为12 h明暗交替，温度为20~26℃，相对湿度为40%~70%。

1.3 试剂和仪器

麻醉剂戊巴比妥钠购自广州化学试剂厂，批号850601；异氟烷购自河北一品制药有限公司，批号C002150101；血液生化试剂盒均为深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产，包括葡萄糖（glucose，GLU）（批号141417010）、三酰甘油（triglyceride，TG）（批号141718004）、总胆固醇（total cholesterol，TC）（批号141618006）、高密度脂蛋白胆固醇（high density liprotein cholesterol，HDL-C）（批号142118004）、低密度脂蛋白胆固醇（low density liprotein cholesterol，LDL-C）。ML303电子天平 and XS6001S动物秤购自瑞士Mettler-Toledo公司；VP3麻醉剂挥发罐为美国DRE Veterinary公司产品；AU400全自动生化分析仪为日本Olympus公司产品。

1.4 实验分组及处理

实验前测量两品种雄性大鼠的体质量、体长，分别按体质量随机分为2组（空白对照组和模型组），每组60只，使组间体质量和体长均无明显差异。空白对照组给予维持饲料，模型组给予高热量饲料，共6周。喂养2周后，每组选取30只大鼠，禁食16 h，麻醉后采血并处死，解剖取双侧肾周围脂肪、睾丸周围脂肪并称重，检测血生化指标；剩余30只大鼠继续喂养4周后，同前处理。

1.5 观测指标

1.5.1 一般情况观察 每日观察并记录所有动物

的一般表现、行为、毛发、精神、活动、饮食、饮水和大小便等。

1.5.2 体质量和体长、Lee's 指数 每周称大鼠体质量 1 次, 测量体长 1 次。测量体长时先用异氟烷气体麻醉动物, 然后测量动物鼻尖至肛门的长度, 计算 Lee's 指数。Lee's 指数^[8] = 体质量 (g)^{1/3} × 10 / 体长 (cm)。

1.5.3 摄食量 每周加入饲料 2 次, 称剩余饲料质量和撒食量各 2 次, 计算周摄食量、周食物利用率、摄入总热量和总食物利用率。摄食量 = 饲料加入量 - 剩余量 - 撒食量, 摄入总热量 = 摄食量 × 每公斤饲料热量, 周食物利用率 (%) = 周体质量增加值 / 周饲料摄入量 × 100%, 总食物利用率 = 实验期间动物体质量总增加值 / 饲料总摄入量 × 100%。

1.5.4 体内脂肪质量及脂/体比 解剖后取双侧肾周围脂肪和睾丸周围脂肪, 并称质量, 然后计算脂肪与体质量之比。动物体质量为禁食后的体质量。脂/体比 (%) = (肾周围脂肪质量 + 睾丸周围脂肪质量) / 动物体质量 × 100%。

1.5.5 血生化指标 制备大鼠血清, 检测血糖和血脂水平, 包括 GLU、TG、TC、HDL-C 和 LDL-C。

1.6 结果分析及统计处理方法

对上述观测指标及检测项目进行综合分析, 评价肥胖模型是否成功。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 17.0 统计软件进行 *t* 检验, 比较空白对照组和模型组的差异、两品种大鼠之间的差异是否有统计学意义; 对体质量增加、Lee's 指数和肥胖及肥胖敏感性的相关性进行分析, 并比较喂养 2 周时剔除体质量增加分别排在后 1/3、10%、20% 的大鼠后体质量增加与肥胖的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

空白对照组和模型组大鼠的一般状况良好, 精神、皮毛、饮水和运动等均未见异常; 模型组大鼠的食欲降低, 摄食量低于空白对照组; 模型组大鼠的粪便量少于空白对照组, 颜色稍浅, 质地较硬。SD 和 Wistar 大鼠之间无明显差异。

2.2 高热量饲料对大鼠体质量、体长和 Lee's 指数的影响

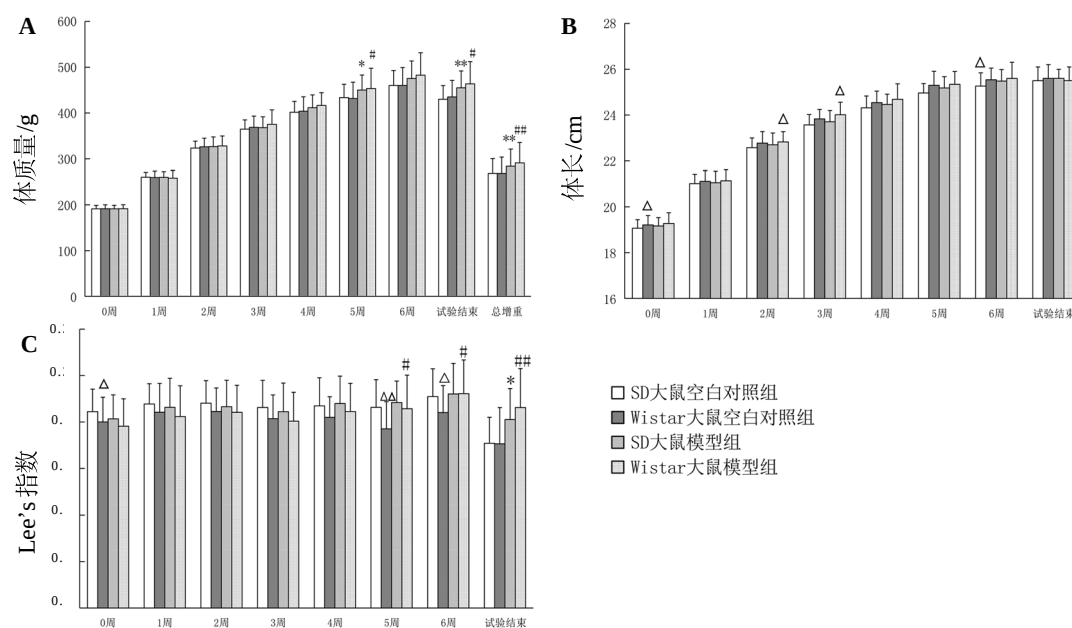
结果见图 1。实验期间, SD 大鼠和 Wistar 大鼠的体质量、体长均正常增长; 其中在第 5 周和实验结束时, 模型组大鼠的体质量比空白对照组明显增加, 体质量总增加值也明显大于空白对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。SD 大鼠在实验结束时, Wistar 大鼠在第 5 周、第 6 周和实验结束时, 模型组大鼠的 Lee's 指数比空白对照组明显增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 说明肥胖模型建立成功。SD 大鼠和 Wistar 大鼠在其他时间的体质量、Lee's 指数和整个实验期间的体长, 以及空白对照组和模型组之间相比, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

实验期间, 空白对照组 Wistar 大鼠的体长在第 0、2、3、5 周时大于 SD 大鼠, Lee's 指数在第 0、5、6 周时小于 SD 大鼠, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 空白对照组 Wistar 大鼠的体质量、体质量总增加值与 SD 大鼠比较, 无明显差异 ($P > 0.05$)。在整个实验期间, 模型组 Wistar 大鼠的体质量、体质量总增加值、体长、Lee's 指数与 SD 大鼠比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 高热量饲料对大鼠摄食量、食物利用率的影响

结果见图 2。实验期间, SD 大鼠和 Wistar 大鼠的周摄食量逐渐增加, 食物利用率逐渐降低; 与空白对照组比较, 模型组大鼠的周摄食量和总摄食量减少, 周食物利用率和总食物利用率升高, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$); 但空白对照组和模型组大鼠的摄入总热量无明显差异 ($P > 0.05$)。结果说明高热量饲料影响动物摄食。

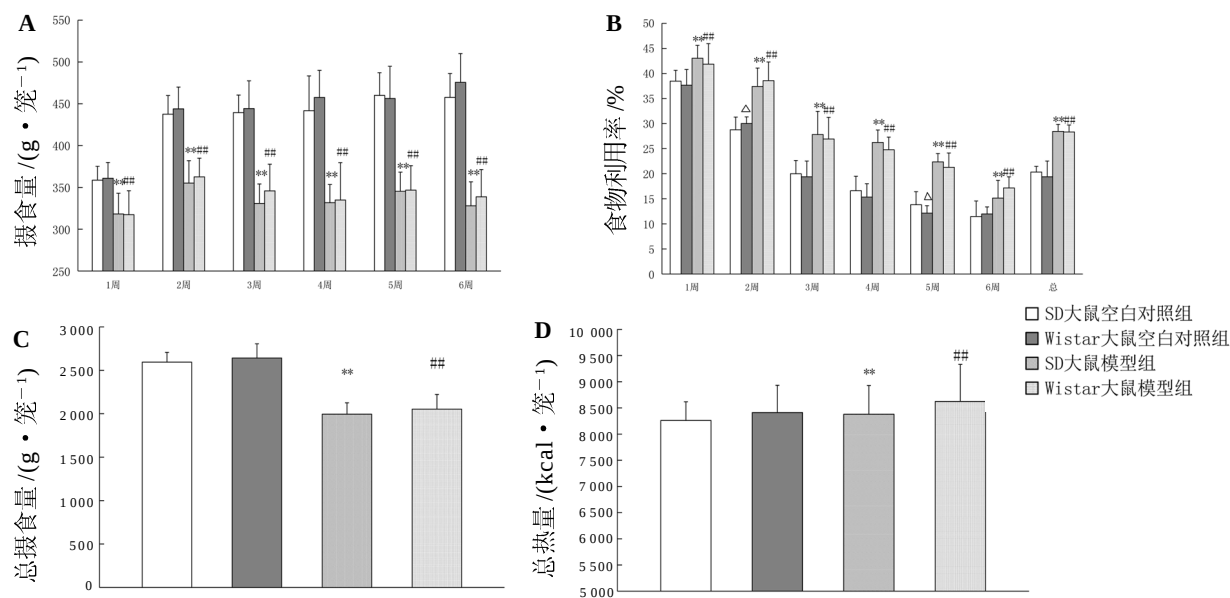
实验期间, 空白对照组 Wistar 大鼠的周食物利用率在第 2 周和第 5 周时小于 SD 大鼠, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 空白对照组 Wistar 大鼠的周摄食量、总摄食量、总食物利用率和摄入总能量与 SD 大鼠比较, 无明显差异 ($P > 0.05$)。模型组 Wistar 大鼠的周摄食量、周食物利用率、总摄食量、总食物利用率和摄入总能量在整个实验期间与 SD 大鼠比较, 均无明显差异 ($P > 0.05$)。



0~2周, $n=60$; 3周~实验结束, $n=30$ 。SD大鼠模型组(高热量饲料喂养)与空白对照组(维持饲料喂养)比较, $*P<0.05$, $**P<0.01$; Wistar大鼠模型组与空白对照组比较, $#P<0.05$, $##P<0.01$; Wistar大鼠与SD大鼠比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

图1 SD大鼠、Wistar大鼠的体重(A)、体长(B)及Lee's指数(C)

Figure 1 Body weight (A), body length (B) and Lee's index (C) in SD rats and Wistar rats



A~B: 0~2周, $n=30$; 3~6周, $n=15$ 。C~D: $n=15$ 。SD大鼠模型组(高热量饲料喂养)与空白对照组(维持饲料喂养)比较, $**P<0.01$; Wistar大鼠模型组与空白对照组比较, $##P<0.01$; Wistar大鼠与SD大鼠比较, $\Delta P<0.05$ 。

图2 SD大鼠、Wistar大鼠的周摄食量(A)、周食物利用率(B)、总摄食量(C)及摄入总热量(D)

Figure 2 Food intake (A) and food utilization (B) in every week as well as the total food intake (C) and total calorie intake (D) in SD rats and Wistar rats

2.4 高热量饲料对大鼠体内脂肪质量和脂/体比的影响

结果见图3。与空白对照组比较,SD大鼠和Wistar大鼠在喂养2周和喂养6周(实验结束)时模型组的体内脂肪质量(肾周脂肪、睾周脂肪)及脂/体比均明显升高,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),说明肥胖模型建立成功。

在喂食2周和喂养6周(实验结束)时,SD大鼠空白对照组及模型组的肾脏周围脂肪质量、睾丸周围脂肪质量、体内脂肪质量(肾周+睾周)、脂/体比与Wistar大鼠比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 高热量饲料对大鼠血糖和血脂水平的影响

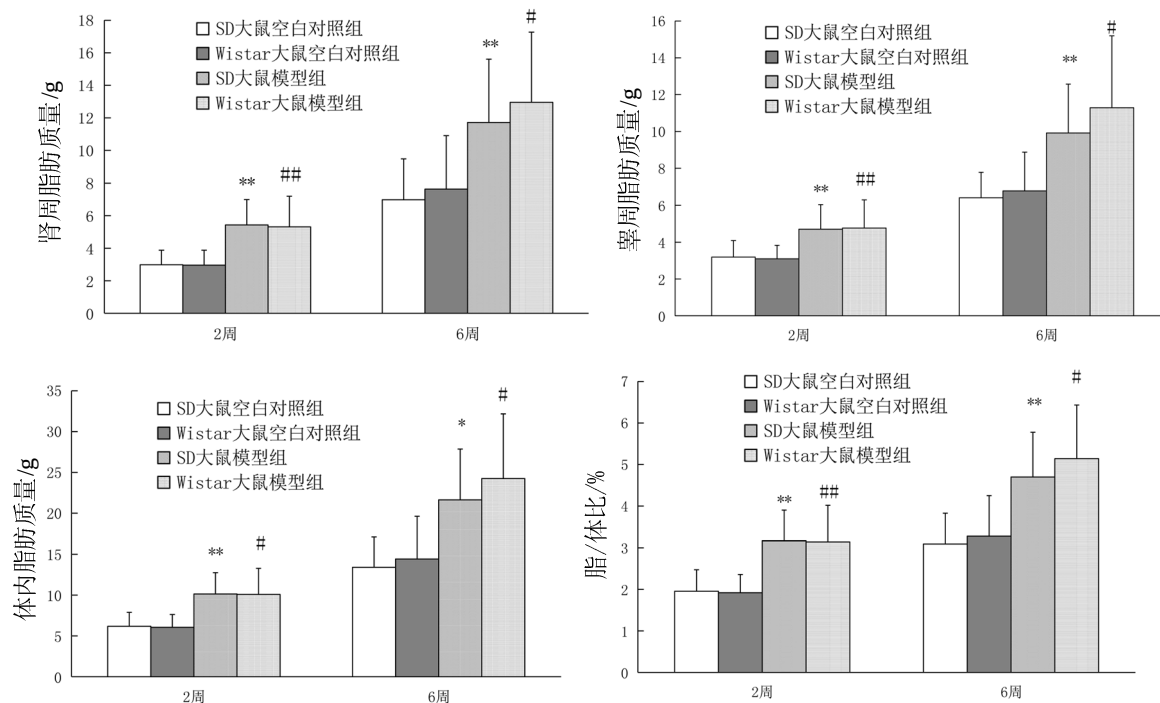
结果见图4。与空白对照组比较,SD大鼠模型组在喂养2周时GLU水平升高,喂养6周时GLU、TG和LDL-C水平升高,HDL-C水平降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);Wistar大鼠模型组在喂养2周时HDL-C水平降低,喂养6周时GLU和TG水平升高,而HDL-C水平降低,

差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。结果说明高热量饲料引起血糖和血脂水平升高,肥胖模型建立成功。

Wistar大鼠空白对照组在喂食2周和6周(实验结束)时的血清LDL-C水平与SD大鼠比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);Wistar大鼠空白对照组的GLU、TG、TC和HDL-C水平与SD大鼠比较,无明显差异($P > 0.05$)。Wistar大鼠模型组的各项生化指标在喂食2周和喂养6周时与SD大鼠比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 体质量增加、Lee's指数与体内脂肪质量的相关性

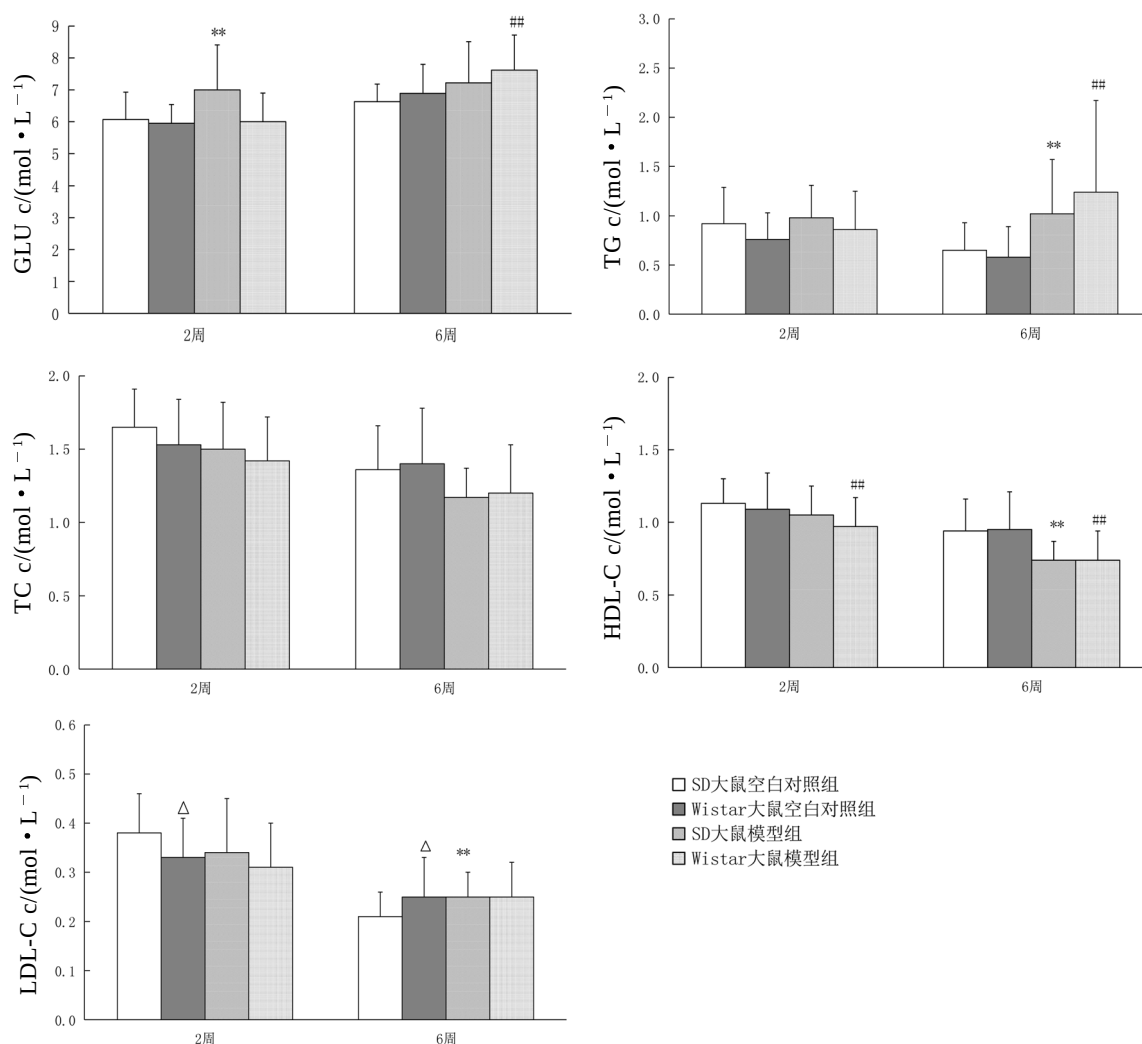
结果见表3。在喂食2周和喂食6周(实验结束)时,将大鼠的体内脂肪质量与体质量增加值进行相关性分析,发现无论是所有大鼠(对照组+模型组)还是仅模型组大鼠都呈明显相关性($P < 0.01$)。而将大鼠的体内脂肪质量与Lee's指数进行相关性分析,发现Wistar大鼠在喂食2



SD大鼠模型组(高热量饲料喂养)与空白对照组(维持饲料喂养)比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;Wistar大鼠模型组与空白对照组比较,## $P < 0.05$,### $P < 0.01$ 。 $n = 30$ 。

图3 SD大鼠、Wistar大鼠的脂肪质量及脂/体比

Figure 3 Body fat weight and fat/body weight ratio in SD rats and Wistar rats



GLU 即葡萄糖, TG 即三酰甘油, TC 即总胆固醇, HDL-C 即高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 即低密度脂蛋白胆固醇。SD 大鼠模型组(高热量饲料喂养)与空白对照组(维持饲料喂养)比较, ** $P < 0.01$; Wistar 大鼠模型组与空白对照组比较, ## $P < 0.01$; Wistar 大鼠与 SD 大鼠比较, $\Delta P < 0.05$ 。 $n=30$ 。

图4 SD大鼠、Wistar大鼠的血生化指标

Figure 4 The biochemical indicators in SD rats and Wistar rats

周和6周时呈明显相关, SD大鼠在喂食6周时呈明显相关, 而喂食2周时不相关, 且体内脂肪质量与体质量增加的相关系数均大于与Lee's指数的相关系数($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.7 体质量增加、Lee's指数与肥胖敏感相关性

结果见表4。将喂食2周时大鼠的体质量增加与实验结束时大鼠的体内脂肪质量、体质量增加、体质量进行相关性分析, 结果发现无论是所有大鼠(对照组+模型组)还是仅模型组大鼠都呈明显相关性。而将喂食2周时大鼠的Lee's指数与实验结束时大鼠的体内脂肪质

量、体质量增加、体质量进行相关性分析, 发现SD大鼠和Wistar大鼠的Lee's指数与体质量、体质量增加呈明显相关, Wistar大鼠的Lee's指数与体内脂肪质量呈明显相关, SD大鼠的Lee's指数与体内脂肪质量不相关。而且, 除了Wistar大鼠的Lee's指数与脂肪质量的相关系数(0.738)大于与0~2周体质量增加的相关系数(0.693)外, 实验结束时体内脂肪质量、体质量增加、体质量与0~2周体质量增加的相关系数均大于与Lee's指数的相关系数($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 3 大鼠体质量增加、Lee's 指数与肥胖的相关性分析

Table 3 Analysis of the correlation of weight gain, Lee's index with obesity in rats

品种	动物统计量	喂食 2 周时体内脂肪质量		实验结束时体内脂肪质量	
		与体质量增加 的相关系数	与 Lee's 指数 的相关系数	与体质量增加 的相关系数	与 Lee's 指数 的相关系数
SD	2 组全部(60 例)	0.572**	0.188	0.700**	0.483**
	模型组(30 例)	0.693**	0.283	0.802**	0.732**
Wistar	2 组全部(60 例)	0.532**	0.276*	0.753**	0.682**
	模型组(30 例)	0.630**	0.597**	0.813**	0.639**

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 4 大鼠体质量增加、Lee's 指数与肥胖敏感的相关性分析

Table 4 Analysis of the correlation of weight gain, Lee's index with obesity sensitivity in rats

品种	动物统计量	2 周体质量增加			2 周 Lee's 指数		
		与实验结束时脂肪 质量(肾周 + 睾周) 的相关系数	与实验结束 时体质量的 相关系数	与实验结束时 体质量增加的 相关系数	与实验结束时脂肪 质量(肾周 + 睾周) 的相关系数	与实验结束 时体质量的 相关系数	与实验结束时 体质量增加的 相关系数
SD	2 组全部(60 例)	0.446**	0.743**	0.761**	0.157	0.286*	0.298*
	模型组(30 例)	0.606**	0.790**	0.756**	0.175	0.395*	0.371*
Wistar	2 组全部(60 例)	0.521**	0.764**	0.778**	0.491**	0.564**	0.589**
	模型组(30 例)	0.693**	0.829**	0.812**	0.738**	0.741**	0.750**

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2.8 不同的剔除范围大鼠体质量增加与肥胖的相关性

结果见表 5。将模型组大鼠喂食 2 周后的体质量增加值按大小顺序排列, 分别剔除排在后 1/3、10%、20% 的大鼠, 然后将剩余大鼠的 2 周时体质量增加值与肥胖指标(即实验结束时的体内脂肪质量、大鼠体质量、体质量增加值)进

行相关性分析, 结果显示不同剔除范围的 SD 大鼠和 Wistar 大鼠 2 周时体质量增加与肥胖的相关系数大小排序均为: 剔除 10% > 剔除 20% > 剔除 1/3, 即剔除 10% 或 20% 比剔除 1/3 的相关性更好, 其中剔除 10% 的相关系数最高, 说明筛选肥胖敏感动物时可选用喂食 2 周时剔除体质量增加排在后 10% 的大鼠的方法。

表 5 不同剔除范围的大鼠体质量增加与肥胖相关性分析

Table 5 Analysis of the correlation between weight gain and obesity after eliminating different weight gain rats

品种	动物统计量	2 周体质量增加		
		与脂肪质量(肾周 + 睾周) 的相关系数	与实验结束时体 质量的相关系数	与实验结束时体 质量增加的相关系数
SD	模型组剔除 1/3(20 例)	0.425	0.791**	0.794**
	模型组剔除 10%(27 例)	0.646**	0.854**	0.846**
	模型组剔除 20%(24 例)	0.526**	0.818**	0.809**
Wistar	模型组剔除 1/3(20 例)	0.641**	0.720**	0.698**
	模型组剔除 10%(27 例)	0.706**	0.822**	0.801**
	模型组剔除 20%(24 例)	0.685**	0.807**	0.785**

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

4 讨论

高脂膳食诱导的肥胖大鼠模型在肥胖研究中

应用非常广泛^[9], 模型饲料的配方是影响致肥胖效果的重要因素。然而, 文献报道的构建大鼠肥胖模型所使用的饲料配方成分种类较多, 造模效

果良莠不齐^[10-12]。我国评价减肥功能性保健食品所采用的高热量模型饲料配方为“在维持饲料中添加 15.0% 蔗糖、15.0% 猪油, 适量的酪蛋白、磷酸氢钙、石粉等。除了粗脂肪外, 模型饲料的水分、粗蛋白、粗脂肪、粗纤维、粗灰分、钙、磷、钙: 磷均要达到维持饲料的国家标准”; 由于该配方中猪油含量很高, 饲料质地柔软、难以成形, 在实验过程中大鼠不易啃食, 浪费严重, 成模效果不佳。因此, 本研究在传统配方中维持猪油和蔗糖的比例不变, 添加酪蛋白以维持蛋白质的营养比例, 增加麦芽糊精并调整饲料加工工艺, 使模型饲料硬度适中、不易碎; 用改良的模型饲料喂食大鼠, 观察大鼠的进食情况和致肥胖效果。结果表明, SD 和 Wistar 两品种大鼠在喂食 6 周高热量模型饲料后, 体质量增加, 体质量增加值增加, 体内脂肪质量及脂/体比增加, 血糖血脂升高, 说明肥胖模型制备成功。在实验过程中, 动物出现摄食量比空白对照组减少, 这可能是模型饲料的气味和口感偏油腻所致; 但模型组的食物利用率明显升高, 说明高热量饲料在体内转化为脂肪, 致使体质量增加, 形成肥胖。因此, 可认为改良的模型饲料适合肥胖模型的建立。

在传统的肥胖动物模型中, 一般采用同一品种的大鼠经高脂饲料直接诱导而成。然而, 国内常用的 SD 和 Wistar 大鼠品种间是否存在差异, 尚未见报道。本研究比较了两种大鼠在体质量、体长、Lee's 指数、摄食量、食物利用率、体内脂肪质量及脂/体比、血生化指标等的差异, 结果发现两品种的模型组差异均无统计学意义, 说明在建立肥胖模型的过程中, 选择 SD 或 Wistar 大鼠均可。但是, 两品种的空白对照组大鼠体长、Lee's 指数、食物利用率和 LDL-C 水平在某些时间点出现差异, 可能与维持饲料饲养第 0 周(试验开始)时 SD 大鼠和 Wistar 大鼠的生理指标就存在差异有关, 导致生长曲线和生化指标出现差异。

目前, 国内外没有判定肥胖动物模型成功的统一标准, 大多以超过空白对照组平均体质量百分比、体质量增加值、脂/体比和 Lee's 指数等指标来判定建模是否成功^[13-15]。动物体内脂肪质

量增加可直接说明动物肥胖, 因此本研究比较了体质量增加、Lee's 指数与体内脂肪质量的相关性。结果发现, 两品种的大鼠在喂食 2 周(肥胖敏感筛选期)和喂食 6 周(实验结束)时的体质量增加与体内脂肪质量的相关性高于 Lee's 指数与体内脂肪质量的相关性, 因此用体质量增加评价肥胖比 Lee's 指数更优。

随着肥胖领域的研究不断进展, 越来越多的研究倾向于在建立肥胖模型过程中将肥胖抵抗的大鼠从肥胖易感大鼠中剔除, 从而使肥胖模型更具有代表性。Levin 等^[16]首次在诱导肥胖模型中将肥胖易感大鼠和肥胖抵抗大鼠进行了区分。本研究比较了在肥胖敏感筛选期(喂食 2 周)大鼠体质量增加、Lee's 指数分别与实验结束(喂食 6 周)时体质量、体质量增加和体内脂肪质量的相关性, 结果发现两品种的大鼠在喂食 2 周时体质量增加明显高于 Lee's 指数的相关系数, 因此用喂食 2 周时大鼠体质量增加作为筛选肥胖敏感大鼠的指标。另外, 本研究还比较了剔除不同范围体质量增加的大鼠后体质量增加与实验结束(喂食 6 周)时大鼠体质量、体质量增加、脂肪质量的相关性, 结果表明两品种的模型组大鼠在喂食 2 周时剔除 10% 或 20% 比剔除 1/3 的相关性更好, 以剔除 10% 最优。因此, 淘汰动物时数量可减少, 以避免实验动物的浪费。

综上所述, 两品种大鼠喂食改进的高热量饲料均可成功建立肥胖模型, 且 SD 大鼠和 Wistar 大鼠在造模效果上无明显差异; 选用体质量增加作为肥胖评价和肥胖敏感筛选的指标优于 Lee's 指数, 且剔除体质量增加排在后 10% 的大鼠即可与成功建立肥胖模型有较好的相关性。

参考文献:

- [1] 王先科, 史莹华, 王成章, 等. 不同高脂饲料建立高脂血症大鼠模型的对比研究[J]. 江苏农业科学, 2012, 40(1): 182-184.
- [2] 田梦菲, 陈涤平, 李文林, 等. 肥胖与中医体质类型相关性的研究进展[J]. 广东医学, 2018, 39(1): 60-62.
- [3] 刘学哲. 肥胖的研究现状与展望[J]. 体育科技文献通报, 2009, 17(2): 113-114.
- [4] 于康, 刘燕平. 肥胖症的医学营养治疗[J]. 中国医学科学

- 院学报, 2011, 33(3):239-242.
- [5] 汤锦花, 严海东. 营养性肥胖大鼠模型的建立及评价[J]. 同济大学学报, 2010, 31(1):32-34.
- [6] 展佳悒, 宋祥福, 李金华. 单纯性肥胖大鼠动物模型的构建及血脂变化[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(4):657-658.
- [7] 张晓林, 刘明军. 基于现代文献探索大鼠肥胖模型建立的优选方案研究[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(1):131-135.
- [8] Bermardis LL, Patterson DB. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions[J]. J Endocrinol, 1968, 40(4):527-528.
- [9] Cao ZH, Gu DH, Lin QY, et al. Effect of pu-erh tea on body fat and lipid profiles in rats with diet-induced obesity[J]. Phytother Res, 2011, 25(2):234-238.
- [10] 李鸿雁, 颜克松, 战大伟. 常规饲料添加蛋黄和花生米的方法建立大鼠肥胖模型[J]. 实验动物科学, 2015, 32(3):48-50.
- [11] 那立欣, 赵丹, 宁华. 减肥功能实验动物模型的改良[J]. 卫生研究, 2010, 39(2):162-164.
- [12] 朱磊, 路瑛丽, 冯连世, 等. 不同配方高脂饲料构建SD大鼠肥胖模型的实验研究[J]. 中国运动医学杂志, 2016, 35(7):642-647.
- [13] Miao YF, Kang HX, Li J, et al. Effect of Sheng-jiang powder on multiple-organ inflammatory injury in acute pancreatitis in rats fed a high-fat diet[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(6):683-695.
- [14] 葛可佑. 肥胖的研究方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004:913-921.
- [15] Wen JJ, Gao H, Hu JL, et al. Polysaccharides from fermented momordica charantia ameliorate obesity in high-fat induced obese rats[J]. Food Funct, 2019, 10(1):448-457.
- [16] Levin BE, Triscari J, Hogan S, et al. Resistance to diet-induced obesity: Food intake, pancreatic sympathetic tone, and insulin[J]. Am J Physiol, 1987, 252(3 Pt 2):R471-R478.

Experimental Study on Establishment of Obesity Model in Rats Induced by High-Calorie Diet

LV Xiaojun^{1,2}, WU Sen^{1,2}, ZHANG Ju^{1,2}, XU Xiaoling^{1,2},

PAN Wangping^{1,2}, LI Hougang^{1,2}, WANG Pinghui^{1,2}, HE Kaiyong^{1,2}

(1. Hubei Institute for Drug Control, Wuhan 430064, China;

2. Hubei Engineering Research Center for Drug Quality Control, Wuhan 430064, China)

Correspondence to: HE Kaiyong, 13971376736@139.com

[Abstract] Objective To observe the effect of high-calorie diet on the establishment of obesity model in rats, and the differences in modeling between two different stocks of rats, and to compare the differences of obesity evaluation methods and obesity-sensitive animals screening methods, providing a reference for the preparation of animal models to study the function of weight loss products. **Methods** Total of 120 SD (Sprague Dawley) and 120 Wistar male rats were randomly divided into 2 groups (blank control group and model group) by body weight, with 60 rats in each group. The rats in blank control group were given basic diet, and the rats in model group were given improved high-calorie diet. The body weight and body length of the rats were recorded once a week, and the feeds were weighed twice a week to calculate the Lee's index, food intake and food utilization for 6 weeks. After 2 weeks and 6 weeks of feeding, 30 rats in each group were respectively selected to measure the biochemical indicators, and the fat around the kidney and the testis was dissected and weighed to calculate the fat/body weight ratio. The correlations of weight gain and Lee's index with obesity and obesity sensitivity were analyzed. The correlation between obesity and weight gain after eliminating the last 1/3, 10%, and 20% rats with weight gain after 2 weeks of feeding were compared. **Results** Compared with blank control group, the body weight, Lee's index, weight gain, food utilization rate, body fat weight and fat/body weight ratio, as well as the serum levels of glucose and triglyceride in the two stocks of rats in model group were increased, while the food intake and the serum level of high density liprotein cholesterol (HDL-C) were decreased (all $P < 0.05$). There was no significant difference in each index of model group between SD rats and Wistar rats ($P > 0.05$), but the differences in body length, Lee's index and food utilization rate of the two stocks of rats in blank control group were occasionally appeared during the experiment (all $P < 0.05$). There was significant difference in serum level of HDL-C between SD rats and Wistar rats in the blank group at 2 and 6 weeks of feeding ($P < 0.05$). The correlations of body weight gain with obesity and obesity sensitivity of the two stocks of rats were greater than those of Lee's index with obesity and obesity sensitivity (both $P < 0.05$). When eliminating the last 10% or 20% rats with weight gain, the correlation between weight gain and obesity was better as compared with eliminating last 1/3 rats; the correlation coefficient was the highest when eliminating the last 10%. **Conclusions** The obesity model of rats induced by the improved high-calorie diet can be successfully established in SD rats and Wistar rats, and there is no significant difference between the two stocks. As an index of obesity evaluation and obesity sensitive rat selection, weight gain is better than Lee's index. Eliminating the last 10% rats with weight gain is useful for selecting the obesity sensitive animals.

[Key words] High-calorie diet; Obesity model; SD rats; Wistar rats