

高脂饮食喂养建立高脂血症模型的验证及规律探讨

王燕萍, 彭丹虹, 刘晓琪, 谢 蓉, 李先涛*

(广州中医药大学基础医学院, 广东 510006)

【摘要】 目的 高脂饮食喂养 SD 大鼠 8 周建立高脂血症, 验证该造模方法的可行性, 并探究大鼠在不同时点的血脂变化规律。**方法** 正常雄性 8 周龄 SD 大鼠 30 只, 适应性喂养 1 周后, 根据体重随机分为对照组、模型 1 组、模型 2 组, 每组 10 只。对照组给予普通饲料, 模型组 2 组喂养高脂高胆固醇饲料, 喂养时间为 8 周, 每日计量各组饮食、饮水, 4 d 更换垫料并称重。分别在第 4 周、6 周、8 周末, 动物禁食过夜并眼眶静脉丛采血, 测定各组血脂四项水平。8 周末动物处死, 收集各组大鼠肝脏、主动脉进行 HE 染色。**结果** 与对照组相比, 模型 1 组的日平均饮水量有所增加, 但差异无统计学意义; 模型 2 组的日平均饮水量明显减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。日饮水量与对照组相比, 模型组 2 组饮水量明显减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。肝脏/体重指数与对照组相比, 模型组 2 组明显增重, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。终末体重与对照组相比, 模型组 2 组的体重增加, 但只有模型 1 组有统计学意义 ($P < 0.05$)。血脂方面, 与对照组相比, 4 周末、6 周末模型组 2 组 TC 水平明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 8 周末模型 1 组 LDL-c 水平明显升高, HDL-c 水平降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。肝脏 HE 染色示对照组肝细胞排列正常, 染色均匀, 而模型组 2 组肝细胞大面积脂肪变, 少数肝血窦内充血及炎症细胞浸润。主动脉 HE 染色示 3 组主动脉结构正常。**结论** 高脂饲料喂养 SD 大鼠建立高脂血症成立, 所造模型为高胆固醇血症并伴有严重的脂肪肝。同时, 高脂高胆固醇饲料喂养 SD 大鼠形成高脂血症实验过程中, 血脂波动呈现一个升高-内适应-升高的状态。在造模过程中, 如何克服动物厌食并胆固醇代谢内调节这个问题, 是高脂饲料喂养成模的关键所在。

【关键词】 高脂血症; 动物模型; 高脂饮食

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 01-0005-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.01.002

Validation Research And Regulation Exploration Of High Fat-introduced Hyperlipidemia Model In Rat

WANG Yan-ping, PENG Dan-hong, LIU Xiao-qi, XIE Rong, LI Xian-tao*

(School of Basic Medical Science of Guangzhou University of Chinese Medicine, GuangDong 510006, China)

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility of high fat-introduced hyperlipidemia model in male SD rat and study the time rule of molding. **Methods** 30 Male adult rats of SD Strain bred in the animal house of the institute were divided into 3 groups after 1 week adaptation, group 1: control group, normal diet; group 2: model 1 group, high fat high cholesterol diet; group 3: model 2 group, high fat high cholesterol diet. The period of experiment was 8 weeks. Food and water intake were measured everyday and body weight were measured every four days. Blood were collected by orbital venous at the end of fourth, sixth, eighth week to test their serum lipid level. At the end of experiment, animals were killed to

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(2014CB542901)。

[作者简介] 王燕萍(1993-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 临床流行病学应用研究。E-mail: 993880947@qq.com

[通讯作者] 李先涛(1966-), 男, 研究员, 研究方向: 临床流行病学应用研究、中医证候学。E-mail: lixiantao@gzucm.edu.cn

collect liver and aorta tissue for HE stain. **Results** Compared with control group, the food intake of model 1 was higher and model 2 was significant lower, water intake of model 2 was significant lower, the ratio of liver/weight of two model groups were significant heavier, and weight of model groups were higher. High fat diet significantly increased TC levels of model groups at the end of fourth, sixth week. The level of LDL-c in model 1 group were higher and the HDL-c were lower compared with control group. HE stain showed the livers of control group were regular, arrangements of the liver cells were trim, dyeing present uniformity. The two model groups showed a large range of hepatocyte fatty change, a few liver blood sinus were in congestion and infiltrated with inflammatory cells. Aorta HE stain showed no significant change among 3 groups. **Conclusions** The method of high fat-introduced hyperlipidemia model in male SD rat is feasible and the model turned out to present hypercholesterolemia with severe fatty liver. On the other hand, levels of serum lipid increased within an increase—inter-adjustment—decrease state. In the process of modeling, how to overcome the symptom of anorexia and the state of cholesterol inter-adjustment in animals is the key to successfully establish hyperlipidemia model.

【Key words】 Hyperlipidemia; Animal models; High fat diet

高脂血症是临床常见疾病,也是导致脑卒中、冠心病、心脏猝死独立而重要的危险因素^[1]。制作高脂血症的动物模型对于研究代谢性疾病及心脑血管疾病意义重大。

高脂血症动物模型制作有多种方法,常见的有高脂高胆固醇饲料喂养^[2]、脂肪乳灌胃^[3]、氢化可的松肌肉注射^[4]、Triton WR-1339 腹腔注射^[5]、Poloxamer 407 腹腔注射^[6]、帕洛沙姆 407 腹腔注射^[7]等,但后几种升高血脂作用多为急性的、短暂性的。现在最常用的造模方法就是高脂饲料喂养,模拟现代人类由于饮食失节形成的脂质代谢紊乱。但是阅读高脂血症造模相关文献可以知道,关于造模周期问题并未达成共识。有文献中提及 4 周成模,有的是 6 周,有的是 8 周,部分文献中提及高脂饲料喂养时间为 12 周。本实验采用高脂高胆固醇饲料喂养 SD 大鼠,试验周期共 8 周,分别在第 4 周、第 6 周、第 8 周禁食过夜采血进行血脂四项检测,分析各组血脂水平,旨在通过科学实验论证并总结高脂高胆固醇饲料喂养 SD 大鼠形成高脂血症的时间及变化规律。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 30 只,8 周龄,重量 180 ~ 220 g,由广州中医药大学动物实验中心提供[SCXK(粤)2013-0020]。饲养于广州中医药大学动物实验中心屏障环境(SPF 级)中[SYXK(粤)2013-0085]。温度:21 ~ 25℃,日温差 ± 1℃;湿度:50%~70%,12 h 光照-阴暗交替。所有实验操作均按照该中心的操作指南执行,并得到动物伦理委员会的许可。

1.2 实验饲料

普通饲料由广州中医药大学实验动物中心提供。高脂饲料由广东省医学实验动物中心提供。(加工配方:蔗糖 20%、猪油 15%、胆固醇 1.2%、胆酸钠 0.2%、酪蛋白 10%、磷酸氢钙 0.6%、石粉 0.4%、预混料 0.4%、基础饲料 52.2%)。

1.3 试剂

血脂四项检测试剂盒(TC/TG/LDL-c/HDL-c)购买于南京建成试剂有限公司;试剂如水合氯醛、多聚甲醛等购买于广州亚优仪器有限公司;相关耗材如采血管、EP 管、手套等购买于广州杰特伟生物有限公司。

1.4 实验方法

1.4.1 高脂血症大鼠造模

大鼠适应性喂养 1 周后根据体重大小编号,运用随机数字表法随机分为 3 组。正常组 10 只,模型组 20 只。

造模方法:每组每 5 只大鼠为 1 笼,共 6 笼。正常组每笼每日给予普通饲料,模型 1、2 组每笼每日给予高脂饲料,各 150 g,饮水 500 mL。三组自由饮食、饮水,不限活动。每日称量剩余饲料量、饮水量,计算前一日的饮食及饮水量。4 d 更换一次垫料并每组称重。造模周期为 8 周。

1.4.2 血脂四项检测

动物乙醚麻醉后,眼眶后静脉丛采血约 1 mL,血样室温下静置 2 h,4℃、7000 rbp 离心 8 min。取干净的 1.5 mL EP 管,用移液枪将上层血清移至 EP 管中。血清 4℃ 保存。取血脂四项检测试剂盒,按操作说明书进行加液操作。用酶标仪测定 TC/TG/HDL/LDL 的 OR 值,公式计算得到各组的血脂水平。

1.4.3 肝脏、主动脉 HE 染色

将各组大鼠标本放入标记好的包埋盒中,用切

刀切取 3~5 mm 边缘齐整的肝脏及主动脉组织,按从低浓度酒精到高浓度酒精的顺序进行组织脱水。然后进行组织透明及浸蜡。用镊子将经过浸蜡的组织块从脱水盒中取出,进行蜡块包埋。包埋后切取完整的 5 μm 左右的蜡片,置自来水中展开,然后再转放于 40℃ 的温水中展平,用载玻片平整捞起,放在摊平机上摊平,放入烤箱烤片。将玻片进行脱蜡、HE 染色,并进行人工封片、烤片,置于显微镜下观察各组大鼠肝脏及主动脉的细胞形态。

1.5 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件对大鼠的实验数据进行统计分析,结果以均数 $\pm$ 标准差表示 ($\bar{x} \pm s$)。多组均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Bonferroni 法,不符合正态分布的选用非参数检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

经过 8 周的高脂饲料喂养,我们得到了 3 组大鼠一般情况的数据,见表 1。表中显示:与对照组相比,模型 2 组饮水量、饮水量减少,肝脏指数增重,差异有明显的统计学意义 ($P < 0.01$);而模型 1 组饮水量减少,肝脏指数、终末体重增加,差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 、 $P < 0.05$)。

同时,通过绘制 3 组每日饮食量、饮水量的曲线图(本文未显示)我们发现,3 组 28 d 前的日饮食量

稳定,模型 1 组的食量大于对照组及模型 2 组。从第 5 周开始,3 组的食量出现了下降的趋势,这可能与 4 周末禁食采血有关,但对照组经过一段时间的调整,饮水量逐渐恢复正常并趋于稳定;而模型 1、2 组却出现了饮水量减少并持续波动的情况,这可能表明模型组大鼠出现厌食。

3 组大鼠 4 周前饮水量相当。从 4 周末起,3 组饮水量出现了较大的起伏,这可能与采血相关,但相对于对照组来说,模型组 2 组的饮水量都下降。

2.2 血脂四项水平统计

分别在实验第 4、6、8 周末检测 3 组大鼠的血脂水平并统计,见表 2、3、4。表 2 可以看出:在 4 周末,与对照组相比,模型组 2 组 TC 升高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);TG、LDL-c 的含量出现上升的趋势,但差异没有统计学意义 ($P > 0.05$);HDL-c 出现下降的趋势,但差异没有统计学意义。表明高脂血症大鼠模型建立成功。

表 3 可以看出:在 6 周末,与对照组相比,模型组 2 组 TC、LDL-c 升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 4 周末相比,模型组 2 组 TC、TG、HDL-c 水平下降,LDL-c 水平上升。

表 4 可以看出,在 8 周末,与对照组相比,模型 1 组 HDL-c 水平降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);LDL-c 水平升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。同时与 6 周末相比,模型组 TC、HDL、LDL 水平升高,TG 水平降低。

表 1 3 组大鼠饮食量、饮水量、体重、肝脏指数
Tab.1 Analysis of Food and water intake, weigh and liver index of 3 groups

组别 Group	日均饮食量(g) Average food intake per day	日均饮水量(mL) Average water intake per day	肝脏指数(g/kg) Index of liver	终末体重(kg) Terminal weight
对照组 Control group	27.457 $\pm$ 2.365	45.71 $\pm$ 8.829	0.026 $\pm$ 0.002	451.54 $\pm$ 33.14
模型 1 组 First model group	27.836 $\pm$ 2.509	38.04 $\pm$ 6.571 **	0.046 $\pm$ 0.007 **	505.81 $\pm$ 40.39 *
模型 2 组 Second model group	26.204 $\pm$ 2.180 **	37.12 $\pm$ 5.739 **	0.047 $\pm$ 0.008 **	492.74 $\pm$ 62.62

注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note. Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 2 4 周末各组大鼠血脂四项水平 (mmol/L)
Tab.2 Analysis of TC, TG, LDL-c, HDL-c level at the end of forth week

组别 Group	TC	TG	HDL-c	LDL-c
对照组 Control group	2.012 $\pm$ 0.457	0.641 $\pm$ 0.216	1.976 $\pm$ 0.294	0.732 $\pm$ 0.364
模型 1 组 First model group	3.723 $\pm$ 1.091 **	0.650 $\pm$ 0.187	1.756 $\pm$ 0.566	1.165 $\pm$ 0.583
模型 2 组 Second model group	4.485 $\pm$ 2.028 **	0.737 $\pm$ 0.261	1.818 $\pm$ 0.359	0.988 $\pm$ 0.610

注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note. Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

对比大鼠第 4 周、第 6 周、第 8 周的数据可以看到:空白对照组在普通饲料喂养情况下,TC、LDL-c 随着喂养周期的延长,水平逐渐升高;3 组的 TG 水平随着喂养周期的延长逐渐降低;同时,模型组 2 组的 TC 水平在第 6 周时出现了下降,虽然持续高脂饲料喂养后升高,但是并未回到 4 周末水平。

2.3 肝脏、主动脉 HE 染色

2.3.1 肝脏 HE 染色结果

对照组肝脏 HE 染色可见肝细胞结构正常,排

列清楚,染色均匀,核深染,居于正中。模型组肝细胞增大,结构欠清或消失,细胞内大面积脂肪变,核居于一侧,部分肝血窦充血,肝脏细胞汇管区内可见淋巴细胞浸润,甚至肝脏细胞出现坏死。染色结果见图 1。

2.3.2 主动脉 HE 染色结果

3 组大鼠主动脉内膜光滑,各层结构清楚,无异常。染色结果见图 2。

表 3 6 周末各组大鼠血脂四项水平 (mmol/L)
Tab.3 Analysis of TC, TG, LDL-c, HDL-c level at the end of sixth week

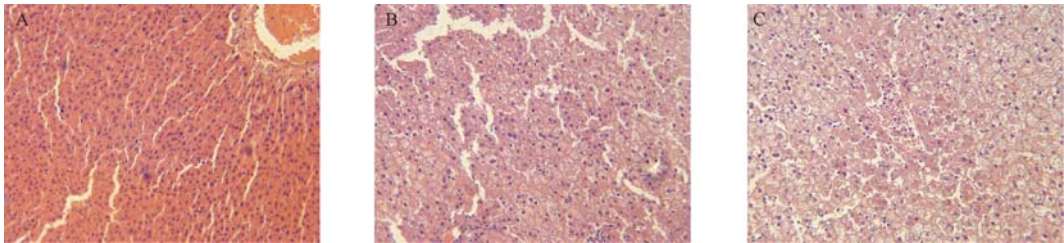
组别 Group	TC	TG	HDL-c	LDL-c
对照组 Control group	2.241 ± 0.572	0.579 ± 0.217	0.429 ± 0.284	1.855 ± 1.119
模型 1 组 First model group	2.889 ± 0.586 *	0.493 ± 0.145	0.419 ± 0.429	2.954 ± 1.356 *
模型 2 组 Second model group	2.985 ± 0.681 *	0.656 ± 0.231	0.378 ± 0.333	5.088 ± 2.937 **

注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。
Note. Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 4 8 周末各组大鼠血脂四项水平 (mmol/L)
Tab.4 Analysis of TC, TG, LDL-c, HDL-c level at the end of eighth week

组别 Group	TC	TG	HDL-c	LDL-c
对照组 Control group	3.179 ± 0.575	0.427 ± 0.134	2.276 ± 0.960	2.259 ± 0.881
模型 1 组 First model group	3.327 ± 0.580	0.441 ± 0.142	1.322 ± 0.815 *	3.501 ± 1.627 *
模型 2 组 Second model group	3.628 ± 0.861	0.486 ± 0.149	2.213 ± 0.510	2.581 ± 1.258

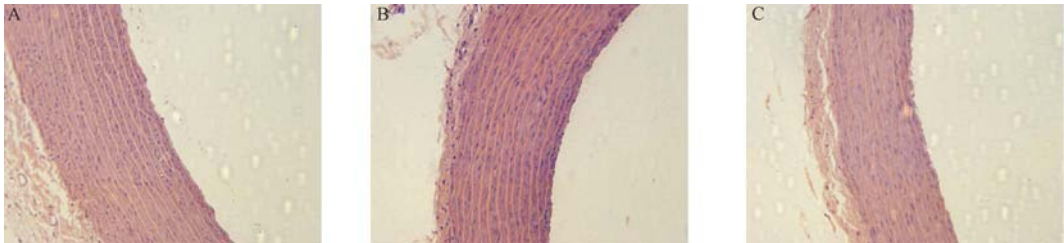
注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。
Note. Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.



注:(A)对照组;(B)模型 1 组;(C)模型 2 组。
图 1 3 组大鼠肝脏病理切片结果 (×100)

Note. (A) control group; (B) first model group; (C) second model group.

Fig.1 The result of liver HE strain of 3 groups



注:(A)对照组;(B)模型 1 组;(C)模型 2 组。
图 2 3 组大鼠主动脉切片结果 (×100)

Note. (A) control group; (B) first model group; (C) second model group.

Fig.2 The result of Aorta HE strain of 3 groups

3 讨论

本次实验拟通过高脂饲料喂养 SD 大鼠造成高脂血症,并在不同的时间点内进行血脂检测,从而对大鼠的血脂水平进行纵向的追踪。实验数据表明,模型组的大鼠在 4 周时 TC 升高,与对照组相比,差异有显著统计学意义($P < 0.01$),但 6 周末检测血脂水平时发现 TC 值出现了回落,第 8 周时检测血脂发现 TC 水平再次升高,但与 4 周末相比,水平还是降低的。这一结果表明 SD 大鼠在造模过程中,可能存在一个内适应的过程,能通过体内代谢调节血脂水平,使之达到一个比较平衡的状态。模型组 TG 水平由 4 周末的 $0.6 \sim 0.7 \text{ mmol/L}$ 降至 0.4 mmol/L 左右,也证明了这一点。

据以往文献表明,大鼠的高脂血症与人类高脂血症的发病机制差异较大,如大鼠内源性胆固醇合成量与人类差异较大,大鼠体内胆固醇转运依赖高密度脂蛋白,人类体内胆固醇转运则依赖低密度脂蛋白,且大鼠体内胆固醇血浆清除率明显高于人类。另外,大鼠对摄入的高胆固醇食物不敏感,而且还可以通过减少自身肝脏合成胆固醇、增加胆汁酸生成等途径而使血浆脂蛋白保持稳定,此外大鼠还具有对抗动脉粥样硬化形成的能力^[8-11]。这可能解释了模型组大鼠 4 周后血脂降低的部分原因;其次,通过每日观察大鼠的剩余饮食量可知,模型组 2 组大鼠在第 5 周起出现了很明显的厌食,自由喂食导致模型组内饮食差异很明显,组间离散度很大。

本课题组建立大鼠高脂血症模型,原因是大鼠造模方法简单,成本适中,采血量较大,可以满足一次做多种指标,且模型建立的方法最多,更重要的是大鼠的食性与人类相似,所形成的病变与人类早期病理改变相似,且适应性较强,是目前国内研究脂质代谢最多的实验动物^[12],这些特性有助于课题组后期的药物开发及药理毒理实验的进行。目前国际上在血脂代谢的研究中多采用豚鼠或金黄地鼠,但金黄地鼠血量少,尾部采血困难,性情凶猛等给实验造成困难^[13]。

本次试验设立了两个模型组,目的在于探究经过随机分组的大鼠在相同高脂饲料喂养的基础上,个体的差异性如何。每日饮食量、饮水量统计过程中发现,模型 2 组相对于模型 1 组而言,饮食量明显的降低,第 5 周后,2 组大鼠出现厌食,模型 2 组表

现更为明显,日均饮食量与对照组相比出现降低;同时,不同时期血脂四项水平检测也提示,模型组不同组间的血脂水平及波动情况迥异。这表明根据体重进行随机分组后的 2 组大鼠在相同饲养环境下个体差异性很大,提示在进行随机分组时应选择 TC 水平检测作为分组根据。

根据国标《保健食品检验与评价技术规范(2003 版)》中辅助降血脂功能评价,试验项目、实验原则及结果判定中的规定,“模型对照组和空白对照组比较,血清总胆固醇(TC)或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)升高,血清甘油三酯(TG)差异无显著性,判定高胆固醇血症动物模型成立”。此次实验得到了高脂饲料喂养形成高脂血症模型建立中的几点结论:1. 高脂饲料喂养 SD 大鼠建立高胆固醇血症模型是成功的。2. 高脂饲料喂养 SD 大鼠,大鼠表现出了中度甚至重度脂肪肝,表明脂质出现了异位沉积。3. 高脂饲料喂养 SD 大鼠,8 周无法形成动脉粥样硬化。4. 高脂饲料喂养 SD 大鼠的造模过程中,大鼠自身存在一个内调节过程,使血脂水平出现升高-内适应-升高的过程。5. 高脂饮食喂养 SD 大鼠造模过程中,模型组大鼠出现明显的厌食情况,且模型组内个体差异巨大。

针对大鼠厌食这一问题,我们课题组通过查看文献及组内讨论分析认为,可以在厌食出现的时期内增加高脂乳灌胃这一措施,从而保证模型组的外源性脂肪及胆固醇摄入^[14]。同时,部分文献还提到,可以采用高脂-普通饮食交替饲养的方法,但具体结果如何,课题组并未进行验证。

该实验还存在 2 个不足之处。第一:通过数据可以看出,对照组的血脂水平如 TC、TG、LDL 从 4 周末到 8 周末也呈现着上升的趋势,且与以往其他人做的文献相比^[15-17],血脂水平也较高。肝脏 HE 染色也显示有极少数的对照组大鼠肝细胞出现脂质沉积、脂肪样变。课题组讨论认为,这可能与不限大鼠饮食、每日确保饮食供应量,大鼠笼内饲养,运动量少有关,其次,可能与动物本身的个体差异性有关。

第二:该实验只进行到第 8 周,并未继续造模观察大鼠 12 周的血脂水平。通过文献可以得知,部分研究者高脂饲料喂养大鼠 12 周造高脂血症^[18-20],且数据表明造模成功。此次实验中,8 周末模型组 TC、LDL 水平与第 6 周相比,都出现了升高,与对照组相比,有升高的趋势;HDL 水平与对照组相比,也

出现了降低的趋势。数据表明,随着高脂饲料的喂养,动物血脂水平可能继续升高。所以继续喂养 4 周,观察血脂的动态演变过程,其实是很有必要的。

针对实验中出现的这些不足,可采用实验前 TC 检测随机分组的方法,尽量消除组间的个体差异。同时实验过程中可考虑增加造模手段控制大鼠脂肪供应,防止大鼠因厌食而出现血脂降低。针对对照组血脂异常的情况,也可适度地限制大鼠的饮食来减少造模过程中的误差与偏倚,得到可靠的高脂血症动物模型。

参考文献:

- [1] 乔军华,盖国海,乔红曼,等. 高脂血症中医病机及治疗刍议[J]. 中医临床研究,2015,7(14):145-147.
- [2] Hashimoto T, Ide T. Activity and mRNA Levels of Enzymes Involved in Hepatic Fatty Acid Synthesis in Rats Fed Naringenin[J]. J Agric Food Chem,2015,63(43):9536-9542.
- [3] 蒋锐,姜海斌,向秋玲,等. SD 大鼠高脂血症模型的建立[J]. 湖南中医杂志,2014,30(5):135-137.
- [4] 徐安莉,周艳艳,赵敏,等. 两种高脂血症动物模型的比较[J]. 时珍国医国药,2014,25(1):138-139.
- [5] Chaturvedi U, Shrivastava A, Bhadauria S, et al. A Mechanism-based Pharmacological Evaluation of Efficacy of Trigonella foenum graecum (Fenugreek) Seeds in Regulation of Dyslipidemia and Oxidative Stress in Hyperlipidemic Rats[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2013,6(61):505-512.
- [6] 刘泉,刘率男,李林忆,等. Poloxamer 407 诱发金黄地鼠实验性高脂血症及其脂质代谢紊乱机制的初步研究[C]. 中国药理学第十次全国学术会议,2009,2,中国天津.
- [7] 王培琴,杨东升,孙静,等. 钨酸钠对泊洛沙姆 407 诱导高血脂昆明小鼠模型血脂的影响[J]. 武警后勤学院学报(医学版),2013,22(04):249-251.
- [8] 李大伟,张玲,夏作理. 建立高脂血症模型的动物选择与常用造模方法分析及改进[J]. 中国临床康复,2006,10(48):145-147.
- [9] Harris WS. N-3 fatty acids and serum lipoproteins: animal studies[J]. Am J Clin Nutr,1997,65(5):1161-1166.
- [10] Spady DK, Cuthbert JA. Regulation of hepatic sterol metabolism in the rat, Parallel regulation of activity and mRNA for 7 α -hydroxylase but not 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase or low density lipoprotein receptor[J]. Biol Chem, 1992,267(8):5584-5591.
- [11] Shefer S, Nguyen LB, Salen G, et al. Differing effects of cholesterol and taurocholate on steady state hepatic HMG-CoA reductase and cholesterol 7 α -hydroxylase activities and mRNA levels in the rat[J]. J Lipid Res, 1992,33(8):1193-1200.
- [12] 高敏,倪凯,杨玉琪. 高脂血症动物模型的研究概况[J]. 云南中医中药杂志,2010,31(10):79-81.
- [13] 朱竟赫,赵金明,秦文艳,等. 高脂血症实验动物模型研究概述[J]. 实验动物科学,2012,29(2):48-52.
- [14] 谢予朋,王显,孙晓迪,等. 络衡方对高脂大鼠血液流变学的实验研究[J]. 解放军药学报,2012,28(6):495-498.
- [15] 陈娟,邓军,张宇燕,等. 丹参素对高脂血症大鼠脂代谢调节机制研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(2):313-317.
- [16] 孙青,王淑娥,付舒倩,等. 大豆肽对实验性高脂血症大鼠血脂的影响及其机制[J]. 中国老年学杂志,2014,34(8):2169-2171.
- [17] 高红莉,刘昭纯,陈强,等. 马黛茶对高脂血症大鼠血液流变学及心肌 ATP 酶活性的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,34(24):6991-6993.
- [18] Zhuang Y, Mao J, Yu M, et al. Hyperlipidemia induces vascular smooth muscle cell proliferation involving Wnt/ β -catenin signaling[J]. Cell Biol Int,2016,40:121-130.
- [19] Zhou Y, Lin S, Zhang L, et al. Resveratrol prevents renal lipotoxicity in high-fat diet-treated mouse model through regulating PPAR- α pathway[J]. Mol Cell Biochem,2016,411:143-50.
- [20] 张泽生,康海轩,王婷婷,等. 迷迭香提取物对高脂血症小鼠血脂的影响[J]. 食品科技,2013,38(3):197-200.

[收稿日期]2016-06-23