

树鼩在人类代谢性疾病中的应用与展望

夏巍, 赖永静, 杜龙, 王梦琳, 王红, 戢克铜, 冯清源, 唐安洲*

(广西医科大学第一附属医院, 南宁 530000)

【摘要】 随着人类物质生活水平的提高和生活方式的改变, 代谢相关性疾病已成为国内外影响人群健康的重要问题。构建合适的动物模型是研究这类疾病发生、发展、转归和防治方法的重要手段, 与目前广泛使用的啮齿类动物模型相比, 攀鼯目动物树鼩与灵长类动物的亲缘关系更近, 能够更好地从整体水平模拟疾病的发生, 应用前景十分广阔。目前国内外利用树鼩初步建立了包括糖尿病、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝、胆结石及骨质疏松症等代谢性疾病的动物模型, 并对其机制及相关影响因素进行了研究。本文概述了树鼩在人类代谢性疾病中应用的研究进展。

【关键词】 树鼩; 代谢性疾病; 动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 09-0104-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.09.019

Application of tree shrews in human metabolic diseases and prospects

XIA Wei, LAI Yongjing, DU Long, WANG Menglin, WANG Hong, JI Ketong, FENG Qingyuan, TANG Anzhou*

(First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530000, China)

【Abstract】 With the improvement of human material living standards and the change of lifestyle associated with modern living, metabolic-related diseases, which affect the health of people globally, have become an important issue. To study the occurrence, development, transformation, and prevention of this kind of disease, it is vital to construct an appropriate animal model. Tree shrews (Scandentia animals) have a closer phylogenetic relationship with primates, which makes the former a useful animal model, compared with the widely used rodent models, for the simulation of disease. At present, animal models including for diabetes, atherosclerosis, nonalcoholic fatty liver, gallstones, and osteoporosis have been established using tree shrews, and their mechanisms and related factors have been studied. This article outlines the progress of research on tree shrews for insights into human metabolic diseases.

【Keywords】 tree shrew; metabolic disease; animal model

代谢是指生物体内各种物质所发生的用于维持生命的一系列有序的化学反应的总称, 这些反应进程使得生物体能够顺利生长和繁殖、保持它们的结构以及对外界环境做出反应^[1]。代谢通常被分为两类: 分解代谢可以对大的分子进行分解以获得能量(如细胞呼吸); 合成代谢则可以利用能量来合

成细胞中的各个组分, 如蛋白质和核酸等。而一旦物质的代谢出现问题, 生物体就会表现出相关疾病, 如: 糖尿病、脂肪肝、动脉粥样硬化、痛风、营养不良症、维生素缺乏病、骨质疏松症等等。步入二十一世纪以来, 随着工业化和现代化的迅猛发展, 人们的生活条件得到了极大的提高, 而与此同时人

【基金项目】 国家自然科学基金项目(编号: 81560486); 广西科技攻关项目(编号: 桂科攻 14124003-2)。

【作者简介】 夏巍(1993—), 男, 硕士研究生, 专业: 树鼩在人类疾病动物模型的研究。E-mail: 1627045611@qq.com

【通信作者】 唐安洲(1962—), 男, 教授, 研究方向: 鼻咽癌病因学研究。E-mail: anzhoutang@126.com

们的饮食结构及生活方式也发生了改变。为了适应生活节奏的加快,人们锻炼的时间被大大压缩,饮食和作息变得不规律,社会心理压力也越来越大等等,使得代谢相关性疾病出现普遍化、年轻化,不仅损害了患者的自身健康,还为家庭和社会带来沉重负担。因此,世界各国对代谢性疾病研究的投入只增不减,而由于临床的诸多限制,动物模型成为了各国科研工作者的主战场。

树鼩是一种新兴的实验动物,不仅具有来源广、体型小、繁殖周期短、方便饲养的特点,更重要的是全基因组结果证实树鼩是灵长类动物的近亲^[2],其无论是在基因水平还是生理水平,相较于目前常用于动物模型研究的非灵长类动物都有明显优势^[3],同时不必像灵长类动物那样受到严格资源和伦理的限制,故而受到各国科研工作者的青睐。目前树鼩动物模型在病毒感染、视觉传导、心理应激、抑郁、神经及脑功能、肿瘤等诸多领域^[4-14]的研究已经取得一定进展,而在代谢性疾病中的应用还处于探索阶段,也尚未见有系统性报道,本文就树鼩在人类代谢性疾病中的研究做一综述。

1 糖代谢

树鼩喜食甜食,在进食后的 30 min 内是血糖上升的高峰期,餐后 1 h 血糖为空腹血糖的两倍,6 h 后血糖依然维持较高水平,在糖耐量测试中,树鼩较大鼠对糖更加敏感,但是其对糖的代谢能力较差^[15-16],而且树鼩的糖代谢紊乱同人类一样,与体重、年龄、性别关系密切^[17],说明树鼩是一种良好的糖尿病动物模型,可用于糖尿病的机理研究。

早在 1997 年 Ishiko 等人^[18]就通过给树鼩注射链脲佐菌素(sreptozotocin, STZ)诱发了树鼩糖尿病,并以此模型来研究糖尿病的早期眼部损伤。在那之后一些研究者^[19]对 STZ 诱发树鼩的糖尿病的剂量关系进行了探究,发现多次小剂量 STZ 注射可诱导树鼩出现类似 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)症状和糖尿病肾损伤,而单次较大剂量的 STZ 注射诱导树鼩出现的糖尿病症状更类似 1 型糖尿病(diabetes mellitus type 1, T1DM)。其中值得一提的是,洗苏等人^[20]在研究 STZ 诱导树鼩糖尿病模型时,树鼩不仅有不同程度的多饮、多食、消瘦等糖尿病表现及胰岛数目明显减少,体积变小,β 细胞数量减少、脱颗粒、空泡样改变等糖尿病病理改变,而且胰岛淀粉染色也呈阳性。胰岛淀粉化在 90% 的人类 2 型糖尿病患者中都存在,目前许多研究者认为非人灵长类动物与人类 T2DM 临床病理特征最相似

的地方就是胰岛淀粉样沉积,并且淀粉样沉积的严重程度与所需的外源治疗胰岛素的量成正比,而啮齿类动物糖尿病模型中未见有此现象,这也是啮齿类动物模型与人类 T2DM 的一个显著区别^[21]。除此之外,对树鼩的诱导糖尿病并发症的研究也时有报导,如蒙碧辉等人^[22]研究树鼩 1 型糖尿病的骨骼肌病变发现骨骼肌纤维普遍性萎缩、灶性肌丝溶解、肌质膜异常突起和线粒体损伤是 T1DM 树鼩骨骼肌病变的主要特征,推测骨骼肌组织中细胞凋亡通路激活可能是糖尿病肌病的重要原因,并在后续的实验中发现了骨骼肌组织对葡萄糖转运体-4(glucose transporter-4, GLUT4)、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)的表达明显受损^[23];Wu 等人^[24]研究糖尿病与肝改变的联系发现在 STZ 诱导树鼩 1 型糖尿病的早期阶段,是由高血糖引起的氧化应激导致肝组织中醛糖还原酶的高表达而诱发炎症反应最终使肝脏细胞损伤甚至死亡。除了有有关树鼩糖尿病建模及其机制的研究,令人鼓舞的是近几年也出现了一些在糖尿病树鼩上尝试新型糖尿病疗法的探索。Pan 等人^[25]在 2016 年首次证实了使用分化自树鼩脐带血间充质干细胞(tree shrews umbilical cord blood mesenchymal stem cells, TS-UC-MSCs)的功能性胰岛样细胞治疗树鼩糖尿病的可行性,TS-UC-MSCs 移植显著降低了血糖和脂质含量,改善胰岛素抵抗和调节胰岛素分泌,并减少促炎因子白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)和白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)的表达,同时还能减轻胰腺及肝肾细胞的变性坏死。2017 年,该团队又进一步发现在树鼩 T2DM 的治疗中,UC-MSCs 移植可降低血糖水平,增加胰岛素分泌,降低胰岛素抵抗,并促进糖尿病树鼩的岛组织修复,这些变化可能通过调节影响胰岛素信号通路的因子来实现;Notch 信号通路可能参与了 UC-MSCs 向分泌胰岛素细胞的分化;SOCS3 基因可能是参与 T2DM 发生发展的关键分子,进一步证实了 UC-MSCs 移植可能是治疗糖尿病的一种潜在的新型治疗方法^[26]。

2 脂代谢

随着新一代的基因测序技术的出现和生物信息学的发展,越来越多树鼩脂类代谢相关基因和蛋白被发现,相较于其它实验动物其与人类对应的基因、蛋白一致性更高,例如:在胆固醇的逆转运过程中起到重要作用的血浆胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP),在不同动物

与人类的一致性分别为树鼩 81%、猴 80%、兔 74%^[27-29],此外,树鼩血中高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 约占血脂总量的 70% 且长期摄食高胆固醇后含量并未出现显著变化^[30-31],这些都是树鼩可以成为人类脂代谢相关疾病动物模型的基础。

2.1 非酒精性脂肪肝

非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种除外酒精和其它明确损肝因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征^[32]。由于临床的诸多限制,动物模型成为了研究 NAFLD 的发病机制和治疗不可缺少的工具,其中树鼩担当了重要角色。2015 年, Zhang 等人^[33]利用高脂肪胆固醇和胆酸脂饮食 (high fat cholesterol and high bile acid diet, HFHC) 诱发了树鼩 NAFLD。具体表现为血脂异常,血浆丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶、胆固醇及甘油三酯水平下降;肝组织病理检查显示, HFHC 饮食在 10 周内逐渐成功诱导肝脂肪变性,发炎和纤维化;此外, HFHC 诱导肝中脂蛋白脂肪酶的转录表达,但抑制低密度脂蛋白受体的表达,以及内源性合成途径。该研究还发现,如果利用泊洛沙姆 407 (poloxamer 407, P-407) 对脂蛋白脂肪酶进行抑制,则可以改善脂肪变性的严重程度并减轻炎症反应,这些结果不仅说明脂蛋白脂肪酶在 NAFLD 中的重要作用,也为树鼩在 NAFLD 中的进一步研究奠定了基础。2016 年该团队进一步利用不同的饮食配比诱发了非肥胖型树鼩 NAFLD^[34],表现为肝损伤和高胆固醇血症,但对体重和脂肪组织生成或血糖无影响,该模型的出现填补了目前非肥胖型 NAFLD 动物模型缺乏的空白,为日后人类非肥胖型 NAFLD 的研究打开了新的大门。

2.2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 病变的主要特征是血管内皮的脂质浸润和沉积,脂质代谢异常是动脉粥样硬化始动因素。有意思的是,目前的研究表明树鼩具有较强的抗 AS 能力,其具体机制也一直是研究的热点。近年来随着对 AS 研究的深入,对于树鼩抗 AS 机制的研究也从血清脂谱构成异常转向了树鼩体内与抗 AS 相关的蛋白及基因研究^[29]。2010 年 Liu 等人^[35]测定了人类、树鼩和北京鸭血浆脂质谱及 CETP 和磷脂转运蛋白 (phospholipid transporter protein, PLTP) 的活性,发现了低血浆 CETP 和 PLTP 活性可能是导致树鼩血液 HDL-C/LDL-C 比值高和对 AS 的高抗性的原因。另

有研究表明调节胃肠及肝对胆固醇吸收的 Niemann-PickC1-L1 (NPC1LD),在 AS 的树鼩模型中因为小肠组织的脂肪代谢而出现了高表达,并提出 NPC1LD 可能参与了血脂紊乱的病理生理过程^[36]。

3 铁代谢

铁是人体最容易缺乏的必需微量元素之一,铁缺乏可导致缺铁性贫血,它被世界卫生组织确定为世界性营养缺乏病之一,也是我国主要公共营养问题。我国 7 个月 ~ 7 岁儿童缺铁总患病率为 40.3%,其中婴幼儿缺铁率高达 44.7%^[37]。胎儿在母体内发育每天都需要 5 mg 左右的铁,而分娩时也要失掉一部分血,因此孕期对铁的需要量很大,如果此时铁的供应量不足,孕妇就会贫血,继而影响胎儿的发育,使新生儿贫血^[38-39]。因此利用动物模型了解人类孕期的铁代谢情况适时适量补铁,及研究铁代谢相关疾病是十分必要的。Zeller 等人^[40]利用怀孕树鼩,通过电子能谱和组织化学技术发现了在树鼩分娩期间和分离胎盘后流出的血液进入了子宫内,并且其中的红细胞被子宫内巨噬细胞吞噬,而被吞噬的红细胞的血红蛋白释放的铁在巨噬细胞中暂时储存为铁蛋白,并在随后的怀孕期间释放到子宫内腺细胞中。在哺乳动物中,红细胞的吞噬作用似乎是提供胚胎的铁的重要来源,通过从树鼩和狗等动物模型的研究表明,子宫内巨噬细胞吞噬红细胞和将铁转移到子宫内腺是胚胎早期发育阶段中主要的铁来源,故在妊娠晚期和第一次怀孕期间,需要额外的铁供应来维持胚胎发育^[40]。

4 胆结石

胆结石的病因十分复杂,是多因素综合作用的结果,其中代谢相关因素主要与胆汁中的胆盐、卵磷脂和胆固醇的代谢紊乱有关。Schwaier 等人^[41-42]测定了从树鼩胆囊和肝获得胆汁的组成成分,其胆汁酸谱的种类和含量都与人类具有高度相似性。将 20% 的黄油, 20% 的蔗糖和 1% 的胆固醇添加到树鼩日常标准饮食中,可以迅速诱导出胆结石,而相同条件下的啮齿类动物胆汁中含有胆固醇结晶或少量结晶,液晶和脂肪滴。随后通过将树鼩分组,分别向各组日常标准饮食中加入黄油、胆固醇、黄油加胆固醇和蔗糖,以分析各饮食成分对结石形成的影响。得出的结论是,这三种成分的饮食对胆结石的形成均有一定贡献,其中高脂饮食显著利于胆结石的形成。之后该团队利用上述树鼩胆

结石模型又进一步研究了增加摄入胆固醇 (cholesterol, CH) 后的代谢反应。在喂食含有 20% 脂肪和 2% 胆固醇的高脂饮食 4 个月与标准饮食的动物相比,血清胆固醇值高出约 2 倍,肝胆汁中胆固醇值高出约 14 倍,而胆固醇在空肠、回肠和肝内的合成率分别只有对照组的 44%、15% 和 7%,这说明高胆固醇饮食存在诱导反馈机制,其降低肝和小肠中胆固醇的产生,但是这种机制并不能阻止血清和肝脏胆汁中胆固醇的升高而最终引发胆囊内胆结石的形成。树鼩体内胆固醇的代谢在肌肉、皮肤、肾、心脏和小肠存在不同于血清和肝的一套自我平衡机制,通过饮食增加的胆固醇从胃肠道吸收并传送到肝后一部分沉积,一部分分泌到胆汁和血清中,并通过减少内部合成成功地抵消了部分过量的胆固醇摄取^[43]。

5 骨质疏松症

WHO 将骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 定义为是一种以骨量减低和骨微结构破坏为特征,导致骨脆性增加和易发生骨折的代谢性骨病^[44]。我国约有 1.5 亿 60 岁以上老人,占总人口的 11%,OP 发生率约为 60%,其中并发骨折者高达 12%^[45]。目前用于 OP 研究的仍以啮齿类动物为主,但是由于种属限制,无法对其病变机制及治疗进行更深层次的研究和探索,而树鼩作为灵长类动物的近亲开始慢慢引起科研工作者的重视。2015 年首次有文献报道采用手术双侧卵巢去势法在树鼩上复制了人类 OP,并且成模率高,模型稳定性好^[46];2017 年又有研究表明不同饲养空间会引起骨钙素、I 型胶原氨基前肽、血抗酒石酸酸性磷酸酶、血 I 型胶原羧基交联肽等骨代谢指标的改变;树鼩在骨折后恢复期的骨吸收和骨形成都较为活跃,部分说明了此时骨转化较为活跃^[47]。值得注意的是,目前许多研究表明,AS 与 OP 存在一定关系,骨质丧失的越多,血管钙化的严重程度也会增加^[38, 48],同时有文献报道具有降血脂作用的他汀类药物也能抗骨质疏松,而治疗骨质疏松的双磷酸盐也能够抑制 AS,他汀类药物能通过刺激骨基质蛋白的表达和血管内皮生长因子的产生来使成骨增加以补充骨密度^[44, 49],这些都说明 AS 与 OP 关系密切,利用树鼩进行两者关系的探究将会是一件十分有意义的事情。

6 总结与展望

就人类代谢相关性疾病的动物模型研究而言,目前较为常见的是利用基因工程技术或饮食诱导

大、小鼠各类代谢性疾病;基因工程技术最大的优点是可以揭示一个或少数基因在疾病中的作用,甚至可以在没有环境因素的作用下致病,但是人类代谢性疾病的发生往往涉及多基因、多因素的交互作用,所以此类模型仅能模拟疾病的部分表型,难免管中窥豹,并且模型建立技术复杂、饲养条件高、易出现变异,成本高也是需要考虑的问题;饮食诱导模型具有简便、成本低、成模率高的优点,缺点是由于种属间差异,啮齿类动物的物质代谢过程与人类相去甚远,较难准确揭示疾病的病理生理过程。树鼩作为人类疾病动物模型出现在人们的视野虽然还只有三十多年的时间,但是因为其与灵长类动物独特的亲缘关系以及体型小、繁殖快、易饲养的优点而广受科研工作者的青睐,在各种人类疾病的研究中呈现遍地开花的景象,就代谢性疾病研究方面,树鼩自身对各物质代谢的特点也为模型的建立提供了极大的方便,同时随着对树鼩代谢基因挖掘的深入,越来越多在人类代谢过程中起重要作用的基因在树鼩中亦被找到,这不仅为树鼩在人类代谢性疾病中的应用奠定了基础,更是为利用模式动物研究人类代谢性疾病打开了新的大门。目前在糖尿病、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝、胆结石及骨质疏松症等代谢性疾病中已经造模成功,并对其机制和相关影响因素有了一定研究。但是,作为新兴的实验动物,目前实验来源的树鼩缺乏明确的遗传背景和纯化品系,这对树鼩的规范化和规模化使用造成了一定困难;并且对树鼩基础生理指标的研究仍然相对较少,加上树鼩易受激的特性使得各项指标的测量存在一定的偏差,这些都限制了对树鼩代谢机制及其病理生理过程的进一步揭示,日后若能消除这些壁垒,树鼩在人类代谢性疾病中的应用将会大大提升。

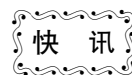
参考文献:

- [1] Link H, Weuster-Botz D. Steady-state analysis of metabolic pathways: comparing the double modulation method and the lin-log approach [J]. Metab Eng, 2007, 9(5-6): 433-441.
- [2] Fan Y, Huang ZY, Cao CC, et al. Genome of the Chinese tree shrew [J]. Nat Commun, 2013, 4: 1426.
- [3] Cao J, Yang EB, Su JJ, et al. The tree shrews: adjuncts and alternatives to primates as models for biomedical research [J]. J Med Primatol, 2003, 32(3): 123-130.
- [4] 王静,周启心,吕龙宝,等. 社会竞争失败因素学的抑郁症树鼩模型 [J]. 动物学研究, 2012, 33(1): 92-98.
- [5] Walter E, Keist R, Niederöst B, et al. Hepatitis B virus infection of tupaia hepatocytes *in vitro* and *in vivo* [J]. Hepatology, 1996, 24(1): 1-5.

- [6] Tian ZF, Shen H, Fu XH, et al. Interaction of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 with the large extracellular loop of tupaia CD81 [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(2): 240–244.
- [7] Fuchs E, Kramer M, Hermes B, et al. Psychosocial stress in tree shrews: clomipramine counteracts behavioral and endocrine changes [J]. Pharmacol Biochem Behav, 1996, 54(1): 219–228.
- [8] Xia HJ, Wang CY, Zhang HL, et al. Characterization of spontaneous breast tumor in tree shrews (*Tupaia belangeri chinensis*) [J]. Zoological Research, 2012, 33(1): 55–59.
- [9] Fuchs E, Flugge G. Social stress in tree shrews: effects on physiology, brain function, and behavior of subordinate individuals [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2002, 73(1): 247–258.
- [10] 祁可可, 冯敏, 孟肖路, 等. 树鼩的社会挫败抑郁模型 [J]. 心理科学进展, 2012, 20(11): 1787–1793.
- [11] Ohl F, Fuchs E. Memory performance in tree shrews: effects of stressful experiences [J]. Neurosci Biobehav Rev, 1998, 23(2): 319–323.
- [12] 周广龙, 朱勤, 李振宇, 等. 树鼩在眼科学的基础研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(6): 652–655.
- [13] 殷安国, 匡德宣, 李晓飞, 等. 树鼩模型在人类病毒性疾病研究中的应用进展 [J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(2): 86–89.
- [14] 吴婷婷, 屈会化, 王雪茜, 等. 非人灵长类局部脑缺血动物模型研究现状 [J]. 中国实验动物学报, 2011, 19(3): 263–268.
- [15] Zhang L, Zhang H, Zhu W, et al. Energy metabolism, thermogenesis and body mass regulation in tree shrew (*Tupaia belangeri*) during subsequent cold and warm acclimation [J]. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2012, 162(4): 437–442.
- [16] Wang J, Xu XL, Ding ZY, et al. Basal physiological parameters in domesticated tree shrews (*Tupaia belangeri chinensis*) [J]. Zoological Research, 2013, 34(E2): E69–E74.
- [17] Wu X, Chang Q, Zhang Y, et al. Relationships between body weight, fasting blood glucose concentration, sex and age in tree shrews (*Tupaia belangeri chinensis*) [J]. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl), 2013, 97(6): 1179–1188.
- [18] Ishiko S, Yoshida A, Mori F, et al. Early ocular changes in a tree shrew model of diabetes [J]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1997, 101(1): 19–23.
- [19] 吴晓云, 李昀海, 常青, 等. 链脲佐菌素诱导树鼩 2 型糖尿病 [J]. 动物学研究, 2013, 34(2): 108–115.
- [20] 洗苏, 黄松, 秦映芬, 等. 链脲佐菌素诱导树鼩糖尿病动物模型研究 [J]. 广西医科大学学报, 2000, 17(6): 945–948.
- [21] Tisch R, Yang XD, Singer SM, et al. Immune response to glutamic acid decarboxylase correlates with insulinitis in non-obese diabetic mice [J]. Nature, 1993, 366(6450): 72–75.
- [22] 莫肖敏, 蒙碧辉, 梁莹, 等. 糖尿病树鼩与人类糖尿病骨骼肌微血管超微病变的比较 [J]. 广西医科大学学报, 2003, 20(4): 479–482.
- [23] 蒙碧辉, 刘红, 梁莹, 等. 实验性 1 型糖尿病树鼩肌组织对 GLUT4、PI3K 和 UCP3 的表达 [J]. 广西医科大学学报, 2005, 22(2): 189–191.
- [24] Wu X, Xu H, Zhang Z, et al. Transcriptome profiles using next-generation sequencing reveal liver changes in the early stage of diabetes in tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) [J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 6238526.
- [25] Pan XH, Zhu L, Yao X, et al. Development of a tree shrew metabolic syndrome model and use of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation for treatment [J]. Cytotechnology, 2016, 68(6): 2449–2467.
- [26] Pan XH, Huang X, Ruan GP, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells are able to undergo differentiation into functional islet-like cells in type 2 diabetic tree shrews [J]. Mol Cell Probes, 2017, 34: 1–12.
- [27] Zeng W, Zhang J, Chen B, et al. Cloning and characterization of cholesteryl ester transfer protein isolated from the tree shrew [J]. Chin Med J (Engl), 2003, 116(6): 928–931.
- [28] 曾武威, 张坚, 陈保生, 等. 树鼩胆固醇酯转运蛋白的 cDNA 和蛋白质结构分析 [J]. 中华医学杂志, 2001, 81(21): 1316–1320.
- [29] Liu H, Wu G, Zhou B, et al. Structure and function of cholesteryl ester transfer protein in the tree shrew [J]. Lipids, 2011, 46(7): 607–616.
- [30] 余铭鹏, 夏人仪, 王宗立, 等. 树鼩高密度脂蛋白(HDL)抗动脉粥样硬化的研究——一种新的动物模型 [J]. 医学研究通讯, 1985, 14(3): 89–90.
- [31] 梁平, 谷素敏, 王宗立, 等. 树鼩高密度脂蛋白亚类及其载脂蛋白构成与抗动脉粥样硬化的关系 [J]. 中国循环杂志, 1993, 8(2): 95–97.
- [32] 展玉涛. 重视非酒精性脂肪性肝病的防治 [J]. 现代医药卫生, 2006, 22(4): 475–476.
- [33] Zhang L, Zhang Z, Li Y, et al. Cholesterol induces lipoprotein lipase expression in a tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) model of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Sci Rep, 2015, 5: 15970.
- [34] Zhang L, Wu X, Liao S, et al. Tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*), a novel non-obese animal model of non-alcoholic fatty liver disease [J]. Biol Open, 2016, 5(10): 1545–1552.
- [35] Liu HR, Wu G, Zhou B, et al. Low cholesteryl ester transfer protein and phospholipid transfer protein activities are the factors making tree shrew and beijing duck resistant to atherosclerosis [J]. Lipids Health Dis, 2010, 9: 114.
- [36] 陈丽玲, 吴晓云, 张林强, 等. NPC1L1 在树鼩 AS 造模中小肠和肝的表达及意义 [J]. 昆明医科大学学报, 2013, 19(3): 18–21.
- [37] 中国儿童铁缺乏症流行病学调查协作组. 中国 7 个月 ~ 7 岁儿童铁缺乏症流行病学的调查研究 [J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(12): 886–891.
- [38] Chen JS, Hogan C, Lyubomirsky G, et al. Women with cardiovascular disease have increased risk of osteoporotic fracture [J]. Calcif Tissue Int, 2011, 88(1): 9–15.

- [39] 陈素梅. 孕妇的饮食与母子健康 [J]. 中国农村小康科技, 1998, 8(8): 22.
- [40] Zeller U, Kuhn HJ. Postpartum erythrophagocytosis, iron storage and iron secretion in the endometrium of the tree shrew (*Tupaia*) during pregnancy [J]. J Anat, 1994, 184(Pt 3): 597–606.
- [41] Schwaier A, Weis HJ, van der Linden J. Tupaia (tree shrews)—a new animal model for gallstone research. II. Influence of fat, sugar, and cholesterol on bile composition [J]. Res Exp Med (Berl), 1979, 176(2): 157–172.
- [42] Schwaier A. Tupaia (tree shrews)—a new animal model for gallstone research; first observations of gallstones [J]. Res Exp Med (Berl), 1979, 176(1): 15–24.
- [43] van der Linden J Jr, Schwaier A, Weis HJ. Tupaia (tree shrews)—a new animal model for gallstone research. III. Cholesterol metabolism under different diets and CDCA [J]. Res Exp Med (Berl), 1980, 178(1): 21–28.
- [44] Meeta, Harinarayan CV, Marwah R, et al. Clinical practice guidelines on postmenopausal osteoporosis: an executive summary and recommendations [J]. J Midlife Health, 2013, 4(2): 107–126.
- [45] 乔芳, 常静. 骨质疏松流行病学调查分析 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(30): 271–272.
- [46] 王运林, 匡德宣, 马朝霞, 等. 去卵巢法骨质疏松树鼯模型的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(6): 562–566.
- [47] 李进涛, 郑红, 唐薇, 等. 不同饲养空间对骨质疏松树鼯雌二醇和骨代谢指标的影响 [J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(9): 1–6.
- [48] Lewis JR, Zhu K, Thompson PL, et al. The effects of 3 years of calcium supplementation on common carotid artery intimal medial thickness and carotid atherosclerosis in older women; an ancillary study of the CAIFOS randomized controlled trial [J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(3): 534–541.
- [49] McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, et al. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and banded arteries, is there a link? [J]. Endocrine, 2004, 23(1): 1–10.

[收稿日期]2018-04-13



第十四届中国实验动物科学年会通知 ——主题“实验动物科技创新 助力健康中国战略”

由中国实验动物学会主办、山东省实验动物学会承办的“第十四届中国实验动物科学年会(2018-青岛)”将于2018年10月9-12日在山东省青岛市香格里拉大酒店举行。

会议形式与内容

1. 大会报告:邀请国内外顶尖的专家、学者就实验动物科学及其相关学科的发展与展望、前沿与热点、理论与技术等方面做特邀报告。
 2. 专题报告:以实验动物各专业领域的研究内容进行学术交流。
 3. 学术沙龙:就实验动物科学发展中的关键问题进行学术研讨。
 4. 科普讲座:邀请实验动物科普专家举办实验动物科普知识讲座等。
 5. 技术培训:举办“实验动物福利操作技术规范培训班”、“实验动物标准宣贯培训班”(选择性参加,另见通知,参加者将授予中国实验动物学会继续教育学分)。
 6. 墙报交流:会议期间同时进行墙报论文交流。
 7. 表彰奖励:“ICLAS-CALAS 国际青年奖”、“中国实验动物学会科学技术奖”等奖项的颁发。
 8. 产品展示:同期举办“实验动物设备及动物实验相关产品展示会”。
- 有关信息请关注:中国实验动物学会网站:<http://www.calas.org.cn>