

# NLRP3 炎症小体在早期动脉粥样硬化 ZDF 大鼠中的表达及阿托伐他汀的干预

马全鑫<sup>1</sup>, 杨钦钦<sup>1</sup>, 陆晔枫<sup>2</sup>, 陈小真<sup>1</sup>, 陈 诚<sup>1</sup>, 寿旗扬<sup>1</sup>, 蔡月琴<sup>1</sup>, 陈民利<sup>1</sup>

(1. 浙江中医药大学动物实验研究中心/比较医学研究中心, 杭州 310053; 2. 扬州大学兽医学院, 扬州 225009)

**【摘要】 目的** 观察 NLRP3 炎症小体及其介导的炎症因子在早期动脉粥样硬化 (AS) Zucker 糖尿病肥胖 (ZDF) 大鼠主动脉组织中的表达, 以及阿托伐他汀 (ATV) 的干预作用。**方法** 高脂饲喂联合小剂量多次注射  $VD_3$  建立 ZDF 大鼠早期 AS 模型, 并给予 ATV 干预; 检测血糖血脂、胰岛素、ox-LDL 和 hsCRP, 并进行主动脉组织病理学检查和 NLRP3、caspase 1、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  基因表达的检测。**结果** 高脂饲喂后 ZDF 大鼠血糖、血脂、胰岛素和 ox-LDL 水平均显著上升 ( $P < 0.05$ )。注射  $VD_3$  后, hsCRP 水平均显著上升 ( $P < 0.05$ ), 主动脉组织出现明显的早期 AS 病变, 且 NLRP3、caspase 1、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  基因表达显著上调 ( $P < 0.05$ ), 而 ATV 组 ZDF 大鼠血脂、ox-LDL 和 hsCRP 水平均明显下降 ( $P < 0.05$ ), AS 病变程度减轻, 且主动脉组织中 NLRP3、Caspase 1、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  基因表达显著下调 ( $P < 0.05$ )。**结论** NLRP3 炎症小体及其介导的炎症因子参与了 ZDF 大鼠早期 AS 的炎症反应, 而 ATV 可抑制 NLRP3 炎症小体的表达, 抑制 AS 的炎症反应。

**【关键词】** 动脉粥样硬化; NLRP3 炎症小体; 2 型糖尿病; ZDF 大鼠

**【中图分类号】** R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 02-0001-06

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.002.001

## Expression of NLRP3 inflammasome in early atherosclerosis ZDF rats and intervention effect of atorvastatin

MA Quan-xin<sup>1</sup>, YANG Qin-qin<sup>1</sup>, LU Ye-feng<sup>2</sup>, CHEN Xiao-zhen<sup>1</sup>, CHEN Cheng<sup>1</sup>,  
SHOU Qi-yang<sup>1</sup>, CAI Yue-qin<sup>1</sup>, CHEN Min-li<sup>1</sup>

(1. Laboratory Animal Research Center, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. College of Veterinary Medicine, Yangzhou University, Jiangsu, Yangzhou 225009)

**【Abstract】 Objective** To observe the expression of NLRP3 inflammasome and its mediated inflammatory factors in the aorta of Zucker diabetic fatty (ZDF) rats with early atherosclerosis (AS), and observe the intervention effect of atorvastatin. **Methods** ZDF rats models of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and AS were established by feeding high-fat diet accompanied with multiple injections of vitamin  $D_3$  ( $VD_3$ ). Meanwhile, half of these rats were also given atorvastatin (ATV). Changes of serum glucose, lipids, insulin, ox-LDL and hsCRP were tested. Morphological changes of aorta tissues were examined by histopathology. The gene expressions of NLRP3 and some other inflammatory mediators were also quantified. **Results** After feeding high-fat diet, the glucose, lipids, insulin and ox-LDL levels of ZDF rats in the model group were significantly increased ( $P < 0.05$ ). After  $VD_3$  injecting, pathological changes also occurred in the early stage

[基金项目] 浙江省自然科学基金 (LY12C04002)。

[作者简介] 马全鑫 (1988 -), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中药药理与比较医学, E-mail: mqx1025@hotmail.com。

[通讯作者] 陈民利 (1963 -), 女, 教授、硕士, 研究方向: 实验动物与比较医学, E-mail: cmli991@126.com。

AS. Moreover, the hsCRP level was increased along with elevated gene expressions of NLRP3, caspase 1, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in the aorta tissues ( $P < 0.05$ ). Nevertheless, the serum glucose, lipids, insulin, ox-LDL and hsCRP levels in ZDF rats of the ATV group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The pathological changes were attenuated and gene expressions of NLRP3, caspase-1, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in the aorta tissues also significantly reduced ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** NLRP3 inflammasome and its mediated inflammatory mediators participate in the inflammatory responses during the early AS development. ATV can inhibit the gene expression of NLRP3 inflammasome, and alleviate the inflammatory responses during atherosclerosis.

**【Key words】** Atherosclerosis; NLRP3 inflammasome; Type 2 diabetes mellitus; Zucker diabetic fatty rats

动脉粥样硬化(AS)不仅是2型糖尿病(T2DM)中最常见的大血管并发症,也是T2DM患者致残致死的重要原因<sup>[1]</sup>。近来,越来越多的研究者认为炎症是AS和糖尿病共同的病理基础,NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体是其中重要的调控因子<sup>[2]</sup>。NLRP3炎症小体是一种蛋白质复合体,作为固有免疫的重要组分不仅在炎症反应中发挥了关键作用,而且是连接炎症与代谢性疾病的桥梁;由NLRP3介导产生的白介素(IL)-1 $\beta$ 和IL-18会干扰胰岛素的信号传导而导致胰岛素抵抗,同时IL-1 $\beta$ 使得动脉粥样硬化斑块易于破裂<sup>[3]</sup>。因此,作为炎症反应的核心,NLRP3炎症小体可能为防治T2DM并发AS提供新的靶点。阿托伐他汀(ATV)是临床常用的抗AS药物,具有一定的抗炎作用。目前尚无关于ATV对NLRP3炎症小体干预作用的报道,且NLRP3炎症小体在T2DM并发AS动物模型中的研究较少。Zucker糖尿病肥胖(ZDF)大鼠是由Zucker肥胖(ZF)大鼠近交后得到的高血糖品系,为常用的T2DM疾病模型<sup>[4]</sup>,且伴有血管病变与炎症反应<sup>[5]</sup>。本文采用高脂饮食联合维生素D<sub>3</sub>(VD<sub>3</sub>)建立ZDF大鼠T2DM并发早期AS模型,研究NLRP3炎症小体及其介导的相关炎症因子在主动脉组织中的表达特点以及ATV的干预作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物及实验环境

SPF级7~8周龄雄性ZDF大鼠12只及同周龄的雄性Zucker瘦型(ZL)大鼠6只,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供【SCXK(京)2012-0001】;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 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C,相对湿度:50%~60%,光照:12h/12h明暗交替,噪声<50 db;每笼IVC笼内饲养2只大鼠,自由饮食,并在试验过程中按实验动物使用的“3R”原则给以人道主义关怀,并在适应性饲养1周后进

行正式实验。

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

### 1.2 试剂与仪器

VD<sub>3</sub>注射液,购自上海通用药业股份有限公司;ATV钙片,辉瑞制药有限公司生产;RNA提取试剂盒和荧光定量试剂盒均购自宝生物工程(大连)有限公司;大鼠超敏C反应蛋白(hsCRP)ELISA试剂盒,购自杭州诚维生物科技有限公司;大鼠胰岛素检测试剂盒,购自ALPCO公司。诊断检测试剂购自上海申能-德赛诊断技术有限公司;CD68<sup>+</sup>抗体(ab31630)购自abcam公司。7020型全自动生化分析仪(日本日立公司),实时荧光定量PCR仪(美国Bio-Rad公司);Thermo光谱扫描多功能酶标仪(美国Thermo公司),ST5010染色机(德国Leica公司),80I相差显微镜(日本Nikon公司)。

### 1.3 动物实验

取ZDF大鼠12只,连续高脂饲喂4周后,进行眼眶静脉丛取血,测定血清胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血糖(GLU)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。根据血脂血糖及体重,分为模型组(model group)和ATV组(ATV group),每组6只;另取6只ZL大鼠饲喂基础饲料,作为正常对照组(control group)。ATV组ZDF大鼠每天经口灌服5 mg/kg ATV,模型组和正常对照组每天给予10 mL/kg蒸馏水。模型组与ATV组大鼠继续饲喂高脂饲料,并经腹腔注射60万IU/kg VD<sub>3</sub>(分3次,每隔3 d注射1次)。

### 1.4 指标测定

1.4.1 血液生化指标测定:在首次注射VD<sub>3</sub>后2,4,6周时,将所有大鼠禁食12 h后经眼眶静脉取血1 mL,分离血清,使用全自动生化仪检测GLU、CHOL、TG、LDL-C、HDL-C水平,并计算动脉粥样硬化指数(AI),AI=(CHOL-HDL-C)/HDL-C。利用ELISA试剂盒,检测hsCRP、胰岛素和ox-LDL的

含量。

1.4.2 主动脉病理组织学观察<sup>[6]</sup>:首次注射 VD<sub>3</sub>6 周后麻醉并处死动物,经左心室预冷 PBS 冲洗,紧贴升主动脉根部断离心脏,立即放入 4% 中性甲醛中固定 48 h 后,从心耳下冠状面剖切心脏。将心脏升主动脉根部切面向下包埋,用石蜡切片机将主动脉窦部切成 4 μm 薄片,苏木素-伊红(HE)染色,光学显微镜下观察病理变化并拍照。

采用免疫组化染色方法检测主动脉组织中巨噬细胞的浸润。石蜡切片置于 60℃ 培养箱烘烤 1 h,脱蜡至水,3% 过氧化氢溶液 15 min 阻断内源性过氧化物酶,与 anti-CD68<sup>+</sup> 一抗孵育,置于 4℃ 冰箱过夜。冲洗后与二抗结合 15 min,DAB 显色,苏木素复染,脱水封片。巨噬细胞被标记为棕黄色。

1.4.3 主动脉组织 NLRP3 及相关炎症因子 mRNA 的表达测定:取冻存主动脉组织 40 mg~60 mg,提取总 RNA 并逆转录成 cDNA。基因引物由上海生工生物公司设计并合成,引物序列见表 1。将 cDNA 用 RT-PCR 仪进行二步法扩增,所有反应信息资料

由 Bio-Rad iQ5 PCR 仪收集。反应体系为 20 μL,包括 2 μLcDNA 溶液,10 μL SYBR<sup>®</sup>,每种引物 1 μL (10 μmol/L)以及 6 μL 水。扩增条件:①95℃ 预变性 10 min,② 95℃ 变性 15 s,③ 60℃ 退火 1 min,④ ③循环 40 次。*GADPH* 管家基因作为内参对照,目的基因转录水平通过公式 2<sup>-ΔΔCT</sup> 计算。

1.5 统计学方法

所有数据用平均值 ± 标准误( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS 19.0 软件统计包单因素方差分析,组间比较采用 L-S-D 分析,*P* < 0.05 表示有统计学差异。

2 结果

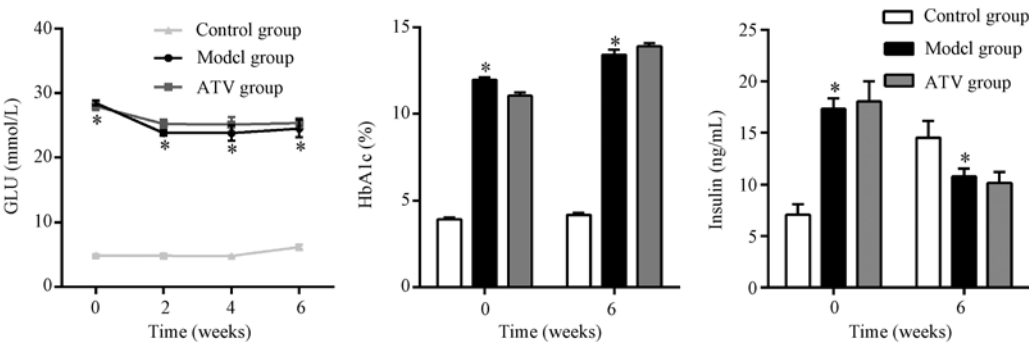
2.1 空腹血糖、糖化血红蛋白及胰岛素的变化

注射 VD<sub>3</sub> 前及首次注射后 2、4、6 周时,模型组与 ATV 干预组 ZDF 大鼠空腹血糖均显著升高(*P* < 0.05),而模型组与 ATV 组之间差异无显著性(*P* > 0.05)。在 0、6 周时,模型组 HbA1c 及血清胰岛素均显著高于正常组(*P* < 0.05),但 ATV 组与模型组之间差异无显著性(*P* > 0.05)(图 1)。

表 1 RT-PCR 引物序列

Tab.1 Primer sequences used for qRT-PCR experiments

| 基因 Genes | 引物序列 Primer sequences        | 产物大小 Product size (bp) | 序列号 GenBank accession no. |
|----------|------------------------------|------------------------|---------------------------|
| GAPDH    | 5'-GGCACAGTCAAGGCTGAGAATG-3' | 1,306                  | NM_017008.4               |
|          | 5'-ATGGTGGTGAAGACGCCAGTA-3'  |                        |                           |
| NLRP3    | 5'-GCTAAGAAGGACCAGCCAGA-3'   | 3,857                  | NM_001191642.1            |
|          | 5'-CCAGCAAACCTATCCACTCC-3'   |                        |                           |
| Caspase1 | 5'-ACCGAGTGGTTCCTCAAGT-3'    | 1,325                  | NM_012762.2               |
|          | 5'-GGCAAGACGTGTACGAGTGG-3'   |                        |                           |
| IL-1β    | 5'-GCCAACAAGTGGTATTCTCCA-3'  | 1,339                  | NM_031512.2               |
|          | 5'-CCGTCTTTCATCACACAGGA-3'   |                        |                           |
| TNF-α    | 5'-TGCCTCAGCCTCTTCTCATT-3'   | 708                    | X66539.1                  |
|          | 5'-GCTTGGTGGTTTCTACGAC-3'    |                        |                           |



注:与正常组相比,\**P* < 0.05。与模型组相比,#*P* < 0.05。

图 1 大鼠血糖、糖化血红蛋白和血清胰岛素的变化

Note. Compared with the control group, \**P* < 0.05. Compared with the model group, #*P* < 0.05.

Fig.1 Changes of GLU, HbA1c and insulin in the rats

## 2.2 血脂与 AS 指数的变化

注射  $VD_3$  前及首次注射后 2、4、6 周时,模型组 ZDF 大鼠血清总 CHOL、LDL-C、TG 和 AI 均高于正常组 ( $P < 0.05$ ),而 ATV 组 ZDF 大鼠在首次注射  $VD_3$  后第 4、6 周时 CHOL 和 LDL-C 水平均显著低于模型组 ( $P < 0.05$ ),并在第 4 周时 AI 显著低于模型组 ( $P < 0.05$ )(图 2)。

## 2.3 血清 hsCRP 和 ox-LDL 的改变

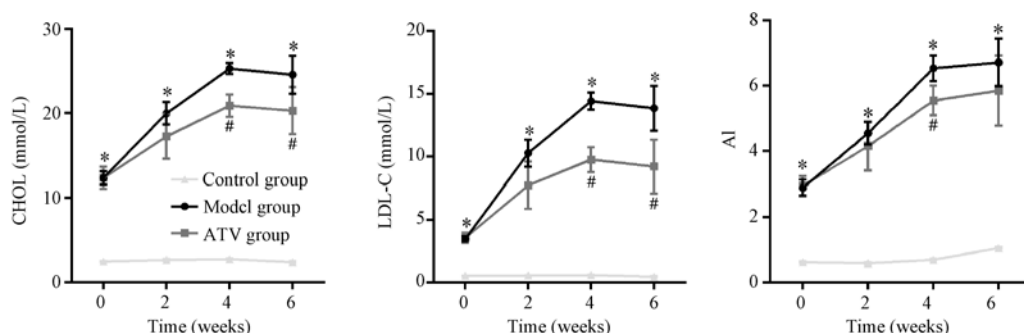
注射  $VD_3$  前模型组、ATV 组和正常组血清 hsCRP 差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。首次注射  $VD_3$  后 2、4、6 周时,模型组大鼠血清 hsCRP 水平显著高于正常组 ( $P < 0.05$ )而 ATV 干预组血清 hsCRP 则显著低于模型组 ( $P < 0.05$ )。首次注射  $VD_3$  后第 6 周模型组 ZDF 大鼠血清 ox-LDL 含量高于正常组 ( $P < 0.05$ ),而 ATV 干预组 ox-LDL 显著低于模型组 ( $P < 0.05$ )(图 3)。

## 2.4 主动脉组织病理学观察

观察 ZDF 大鼠主动脉瓣部位 AS 形成情况。HE 染色显示,正常组 ZL 大鼠内皮平滑,无明显增厚和炎性细胞浸润,平滑肌排列整齐;模型组 ZDF 大鼠主动脉瓣根部有泡沫细胞、胆固醇晶体聚集,平滑肌细胞排列紊乱,部分有钙化形成;而 ATV 干预组有少量泡沫细胞和胆固醇晶体形成。免疫组化结果显示,正常组大鼠主动脉组织中未见巨噬细胞浸润,模型组 ZDF 大鼠主动脉组织中有较多巨噬细胞浸润,而 ATV 组相比于模型组主动脉组织中巨噬细胞减少(图 4,见封二)。

## 2.5 主动脉组织 NLRP3 及相关炎症因子 mRNA 的表达

与正常组比,模型组大鼠主动脉组织中 NLRP3、caspase 1、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的 mRNA 表达显著上调 ( $P < 0.05$ );而 ATV 干预组则显著下调上述基因的表达 ( $P < 0.05$ )。见图 5。

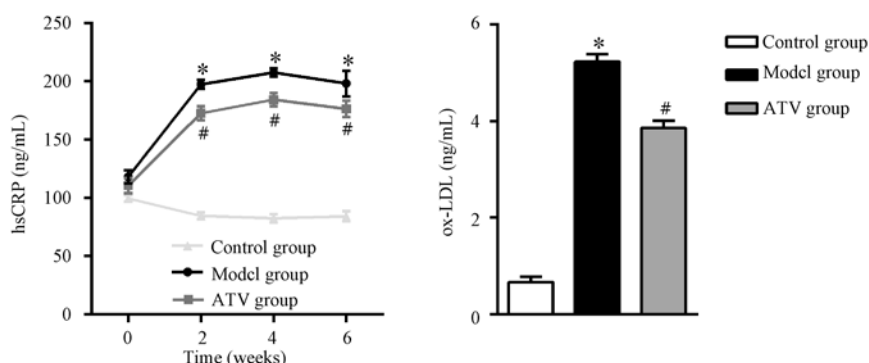


注:与正常组相比, \*  $P < 0.05$ 。与模型组相比, #  $P < 0.05$ 。

图 2 大鼠血脂、LDL-C 和 AI 指数的变化

Note. Compared with the control group, \*  $P < 0.05$ . Compared with the model group, #  $P < 0.05$ .

Fig. 2 Changes of blood CHOL, LDL-C and AI index in the rats

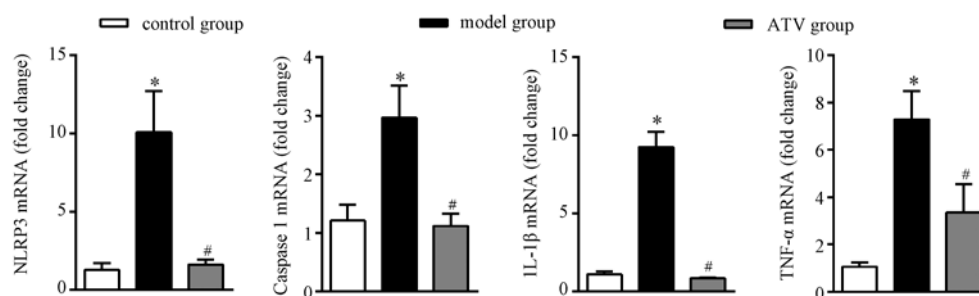


注:与正常组相比, \*  $P < 0.05$ 。与模型组相比, #  $P < 0.05$ 。

图 3 大鼠血清 hsCRP 与 ox-LDL 的变化

Note. Compared with the control group, \*  $P < 0.05$ . Compared with the model group, #  $P < 0.05$ .

Fig. 3 Changes of serum hsCRP and ox-LDL in the rats



注:与正常组相比, \*  $P < 0.05$ 。与模型组相比, #  $P < 0.05$ 。

图5 大鼠主动脉组织 NLRP3 与相关炎症介质 mRNA 的表达

Note. Compared with the control group, \*  $P < 0.05$ . Compared with the model group, #  $P < 0.05$ .

Fig. 5 Expression of NLRP3 and related inflammatory mediators mRNA in the aorta tissue of rats

### 3 讨论

AS 是 T2DM 中常见的大血管并发症,发病率高,高达 70%,是导致 T2DM 患者死亡的主要原因<sup>[7]</sup>。目前国内外多用 ZDF 大鼠作为研究 T2DM 及相关并发症的动物模型。ZDF 大鼠因胰岛  $\beta$  细胞基因转录功能缺陷而导致胰岛素抵抗,在 16 ~ 24 周龄时,会出现冠状动脉和主动脉内皮细胞功能障碍<sup>[8]</sup>。啮齿类动物不易形成 AS<sup>[9]</sup>,但用大剂量注射  $VD_3$  可形成钙超载,高钙协同高血脂破坏动脉管壁内皮的完整性,从而有利于血浆脂质对管壁的损伤、侵入和沉积,形成 AS 斑块<sup>[10]</sup>,且  $VD_3$  还能够激活机体相关炎症信号通路<sup>[11]</sup>。因此,高脂饲喂联合  $VD_3$  注射是目前建立大鼠 AS 模型常用的方法<sup>[12]</sup>。本实验通过饲喂高脂饲料加速 ZDF 大鼠 T2DM 的发病进程,并在 4 周后阶段性注射  $VD_3$  以促进 AS 的形成,建立早期 AS 模型。实验结果显示,ZDF 大鼠高脂饲喂 4 周后体重、尿量、血脂、血糖、胰岛素水平均显著上升,表明出现典型的 T2DM 症状。此时,进行  $VD_3$  注射并持续高脂饲喂,6 周后模型组 ZDF 大鼠主动脉瓣根部内膜增厚,有泡沫细胞和巨噬细胞侵入和少量胆固醇晶体形成,部分动物出现钙化斑块,说明已形成早期的 AS。

T2DM 的特征症状为向心性肥胖,其脂肪组织被巨噬细胞浸润,产生大量的炎症介质。IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎症因子对胰岛  $\beta$  细胞有毒害作用,加剧了糖尿病病症的恶化;同时,这些炎症因子释放进入血液,对主动脉内皮细胞造成损伤,诱发动脉粥样硬化斑块的产生<sup>[13,14]</sup>。实验显示,模型组在注射  $VD_3$  前糖尿病症状明显,但血清 hsCRP 含量不高,炎症反应不严重。自注射  $VD_3$  后 2 周起,随着

hsCRP 水平的上升、炎症反应的加剧,动脉粥样硬化指数也逐渐上升,呈一定的正相关性,提示 T2PM 中的炎症反应是诱发动脉粥样硬化的重要因素。给予 ATV 后,hsCRP 水平显著降低,AS 程度有一定的减轻,说明 ATV 有抗炎反应及早期 AS 形成的作用。

T2DM 与 AS 中的炎症反应受 NLRP3 炎症小体调控。NLRP3 炎症小体复合物是由成核受体蛋白、凋亡相关斑点样蛋白包含半胱天冬酶募集域(ASC)和 caspase 1 组成,可被多种因子激活。NLRP3 的激活包括 2 步:首先,氧化修饰的 LDL 被巨噬细胞的 Toll 样受体和清道夫受体识别,激活 NF- $\kappa$ B 通路,释放 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  前体等炎症因子。随后,AS 病变产生的胆固醇晶体和 T2DM 中产生的胰岛淀粉样多肽(IAPP)寡聚物被巨噬细胞吞噬,引起溶酶体破裂,释放组织蛋白酶,组织蛋白酶可调节 NLRP3 的激活形成多聚体,产生成熟的 IL-1 $\beta$  并释放到胞外,从而使免疫细胞的聚集,引起炎症反应和 AS 斑块的形成<sup>[15]</sup>。Duewell 等<sup>[16]</sup>在 ApoE 缺陷小鼠中发现,ox-LDL 与 CHOL 能激活 NLRP3 炎症小体,释放 IL-1 $\beta$ ,促进 AS 的形成;Jourdan 等<sup>[17]</sup>利用 ZDF 大鼠阐述了胆固醇晶体激活 NLRP3 炎症小体,从而产生一系列的炎症反应导致胰岛细胞的死亡。本实验观察到,模型组 ZDF 大鼠血清中 ox-LDL 与 CHOL 含量显著上升,主动脉组织中 NLRP3 与 caspase 1 基因表达上调,而 NLRP3 炎症小体介导的炎症因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  表达同样上调。提示 ZDF 大鼠经高脂诱导后血清 ox-LDL 水平上升,刺激了 IL-1 $\beta$  前体与 TNF- $\alpha$  的产生;而 TNF- $\alpha$  与主动脉组织中的 CHOL 晶体可激活 NLRP3 炎症小体,上调 caspase 1 的表达,促进 IL-1 $\beta$  前体成熟并释放,加剧炎症反应,使 AS 病变程度进一步加深。而 ATV 干预后能

明显降低 ox-LDL 水平并下调 NLRP3 及其相关炎症基因的表达,因此,ATV 可能通过降低 LDL 的氧化修饰反应和抑制 TNF- $\alpha$  的产生,并减少了主动脉组织中 CHOL 晶体的形成,抑制 NLRP3 炎症小体的激活,进而降低机体炎症反应,减轻 AS 的病变程度。

综上所述,高脂饮食联合 VD<sub>3</sub> 可诱导 ZDF 大鼠建立 T2DM 并发早期 AS 模型;该模型中 NLRP3 炎症小体及其调控的相关炎症介质基因表达显著上调,参与了 T2DM 与 AS 中的炎症反应;同时 ATV 能抗 ZDF 大鼠 AS 的形成并降低机体的炎症反应,可能与下调 NLRP3 及相关炎症介质有关;因此,该模型可用于 T2DM 与 AS 的发病机制研究,或作为 NLRP3 炎症小体靶向药物筛选的理想动物模型。

#### 参考文献:

- [1] 润琳,王芳,王懿. 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块形成的危险因素分析[J]. 陕西医学杂志, 2013, 42(10): 1358-1359.
- [2] Masters SL, Latz E, O'Neill LAJ. The inflammasome in atherosclerosis and type 2 diabetes [J]. SciTransl Med, 2011, 3(81): 81ps17.
- [3] 毛开睿,孙兵. NLRP3 炎症小体研究进展 [J]. 现代免疫学, 2011, 31(1): 1-4.
- [4] 奚赛飞,斯徐伟,朱科燕,等. ZDF(fa/fa)大鼠的糖脂代谢特点与胰岛素抵抗特性 [J]. 实验动物与比较医学, 2014, 34(2): 102-106.
- [5] Oltman CL, Davidson EP, Coppey LJ, et al. Vascular and neural dysfunction in Zucker diabetic fatty rats: a difficult condition to reverse [J]. Diabetes Obes Metab, 2008, 10(1): 64-74.
- [6] 晏沐阳,翟永志,刘博,等. 高脂饮食 ApoE 基因敲除小鼠不同部位动脉粥样硬化斑块的分析比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(7): 9-12.
- [7] 戴尧,陈明卫,张超学,等. 持续 6 年胰岛素强化治疗对 2 型糖尿病患者血清炎症因子及颈动脉内-中膜厚度影响的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(5): 417-419.
- [8] Chinen I, Shimabukuro M, Yamakawa K, et al. Vascular lipotoxicity: endothelial dysfunction via fatty-acid-induced reactive oxygen species over production in obese Zucker diabetic fatty rats [J]. Endocrinology, 2007, 148(1): 160-165.
- [9] 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(1): 12-17.
- [10] Zittermann A, F Gummert J, Borgermann J. The role of vitamin D in dyslipidemia and cardiovascular disease [J]. Curr Pharm Design, 2011, 17(9): 933-942.
- [11] Gohil P, Solanki P. Role of vitamin D in human diseases and disorders - An overview [J]. Int J Pharmacol Res, 2014, 4(2): 34-42.
- [12] 李迎新,黄霖. 动脉粥样硬化动物模型制作方法的介绍 [J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(5): 70-73.
- [13] Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(2): 98-107.
- [14] DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 [J]. Diabetologia, 2010, 53(7): 1270-1287.
- [15] De Nardo D, Latz E. NLRP3 inflammasomes link inflammation and metabolic disease [J]. Trends Immunol, 2011, 32(8): 373-379.
- [16] Duewell P, Kono H, Rayner K J, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. Nature, 2010, 464(7293): 1357-1361.
- [17] Jourdan T, Godlewski G, Cinar R, et al. Activation of the Nlrp3 inflammasome in infiltrating macrophages by endocannabinoids mediates beta cell loss in type 2 diabetes [J]. Nat Med, 2013, 19(9): 1132-1140.

[修回日期]2014-11-28

## 更正

《中国比较医学杂志》2014 年 12 月第 24 卷第 12 期《LP 小鼠突变基因的定位及鉴定》,第四作者李怡单位(中文)由原来的“扬州大学比较医学中心”变更为“南京师范大学”,特此更正。