

# 营养性肥胖大鼠模型的建立与血糖、血脂变化

杜文华<sup>1</sup>, 石建华<sup>1</sup>, 项平<sup>2</sup>, 陈凤玲<sup>1</sup>

[摘要]目的: 建立贴近临床的营养性肥胖大鼠模型, 观察肥胖大鼠模型的形态与血糖、血脂变化情况。方法: 用高脂饲料喂养成年大鼠 80天, 观测大鼠体重、体长、Lee S指数及血糖、血脂水平。结果: 应用高脂饲料喂养后, 大鼠体重、体长、Lee S指数与对照组差异均有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), 大鼠的血糖、甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白均明显高于对照组 ( $P < 0.01 \sim P < 0.001$ ), 而高密度脂蛋白明显低于对照组 ( $P < 0.001$ )。结论: 高脂饲料可以使成年大鼠发生营养性肥胖, 肥胖大鼠的血糖、血脂水平与对照组相比差异有统计学意义。

[关键词] 肥胖; 模型; 动物; 大鼠; 高脂饲料; Lee S指数; 血糖; 血脂

[中国图书资料分类法分类号] R 151.1 [文献标识码] A

## Establishment of adult alimentary obese rats models and observation of the changes of glucose and lipid

DU Wenhua, SHI Jianhua, XIANG Ping, CHEN Fengling

(1. Department of Endocrine, 2. Department of Central Laboratory,

The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China)

[Abstract] Objective: To establish adult alimentary obese rats models and observe their changes in appearance, serum levels of glucose and lipid. Methods: The rats were fed with high fat food for 80 days and their weight, length and Lee S index were observed. Results: The weight, length and Lee S index had significant difference between the control group and the models ( $P < 0.001$ ). Fat rats had higher serum levels of glucose, triglyceride, total cholesterol and low-density lipoprotein but lower high-density lipoprotein than normal rats ( $P < 0.01 \sim P < 0.001$ ). Conclusions: High fat food may cause alimentary obesity in adult rats and there is significant difference in serum levels of glucose and lipid between the normal and obese rats.

[Key words] obesity models; animal; rats; high fat food; Lee S index; glucose; lipid

目前研究已证实, 长期高热量膳食会导致机体营养不均衡从而促使肥胖的发生, 因此建立贴近临床的营养性肥胖大鼠模型是研究营养性肥胖病理机制的基础。现有的肥胖动物模型多以处在生长旺盛期的幼年动物造模, 缺点在于处于生长旺盛期的动物体重增加的部分包括大量的肌肉和骨骼, 其脂肪增加比例不明确, 而成年动物则可以避免这个问题。另外, 关于肥胖动物血脂、血糖变化的研究未见详细报道。为此, 我们用成年大鼠以高脂饲料饲养, 建立成年营养性肥胖大鼠的模型, 并观测大鼠血糖血脂的变化, 为进一步深入研究营养性肥胖的病理机制提供基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 饲养 雄性 SD大鼠 125只购自上海斯莱克

实验动物有限责任公司, 许可证号: SCXK(沪)2003-0003, 体重 180~200 g 放入清洁房间, 室温 18~22 °C, 自然光照, 适应性喂养 1周后随机分组, 对照组 38只, 实验组 87只, 两组均饮用自配饲养用水 (PH 2.5~2.8), 对照组饲以基础饲料, 实验组饲以高脂饲料, 各组均饲养 80天, 自由进饮及进食量。

基础饲料配方: 水分 9.2%, 粗蛋白 22.1%, 粗脂肪 5.28%, 粗灰分 5.20%, 粗纤维 4.12%, 无氮浸出物 52.0%, 钙 1.24%, 磷 0.92%, 钙磷 1.35, 赖氨酸 1.34%, 蛋氨酸+胱氨酸 0.72%, 能量 352 kcal/100 g 参考文献<sup>[1]</sup>制订高脂饲料配方: 猪油 20%, 白砂糖 4%, 全脂奶粉(伊利牌) 2%, 胆固醇 1%, 胆酸盐 0.5%, 基础饲料 73%, 能量 493 kcal/100 g 由上海斯莱克实验动物有限责任公司加工, 放置 -20~-4 °C 保存。

1.2 一般情况 每日观察大鼠精神, 皮毛, 活动, 眼睛, 食欲, 大便。

1.3 体重、体长 称重用上海市寺冈电子有限公司制造的电子秤 DS671(机器号 03313106 2003-02, 检验分度值 1 g), 量体长(鼻尖至肛门的长度)用普通卷尺(检验分度值 0.5 mm), 每周称量一次并记录。

[收稿日期] 2006-12-19

[项目基金] 国家自然科学基金资助项目 (N<sup>o</sup> 30440026)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 1. 内分泌科, 2 中心实验室, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 杜文华(1979-), 女, 硕士研究生。

[通讯作者] 石建华, 男, 研究生导师, 主任医师, 教授。

#### 1.4 Lee 指数<sup>[2]</sup>

Lee 指数 = [体重 (g) / 体长 (m)]<sup>1/3</sup> × 10

1.5 血糖、血脂检测 取血前至少禁饮禁食 8 h 并在清晨 7~9 时间断尾取血 (尽可能避免溶血), 血液室温静置 0.5 h 后, 3 000 r/min 离心 20 min 分离血清, 当日采用全自动生化仪 (Olympus AV2700) 检测血糖、血脂。

1.6 统计学方法 采用 t 或 t' 检验。

## 2 结果

2.1 一般情况 两组大鼠精神均好, 活动粗观无明显不同, 初始时实验组大鼠大便较稀软, 量偏多, 且臭味重, 随实验进行, 实验组除臭味仍重外, 余观察指标渐如对照组, 但毛色渐偏黄, 光泽度稍差。

2.2 食欲及热量摄入 对照组大鼠每只每日平均进食量 (28.52 ± 2.80) g 较实验组 (24.40 ± 2.51) g 多 4.12 g (t = 8.14, P < 0.001), 但是计算其平均热量摄入时发现实验组大鼠平均每只每日热量摄入

(120.28 ± 12.40) kcal 明显较对照组 (100.37 ± 9.86) kcal 摄入热卡高 19.91 kcal (t = 8.76, P < 0.001), 表明高脂饲料饲养的大鼠摄入热量增多, 其体重增加与进食高热量食物有关。

2.3 高脂饲料对成年大鼠体重、体长、Lee 指数、血糖和血脂的影响 饲以高脂饲料的实验组大鼠初始体重与对照组大鼠体重差异无统计学意义 (P > 0.05), 但是饲养 80 天成模后实验组大鼠体重较对照组增高 (P < 0.001)。成模前对照组和实验组的体长和 Lee 指数差异均无统计学意义 (P > 0.05), 饲养 80 天后试验组的体长和 Lee 指数均明显高于对照组 (P < 0.001)。饲养前两组血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白差异均无统计学意义 (P > 0.05), 高脂饲养后实验组肥胖大鼠的血糖、甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白均高于对照组 (P < 0.01 ~ P < 0.001), 而高密度脂蛋白明显低于对照组 (P < 0.001) (见表 1)。

表 1 两组大鼠实验前后体重等指标变化比较 (x ± s)

分组	n	体重 (g)	体长 (cm)	Lee 指数	血糖 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)
实验前									
对照组	38	215.39 ± 10.94	19.57 ± 0.52	22.24 ± 0.36	4.79 ± 0.94	1.95 ± 0.32	0.20 ± 0.06	1.91 ± 0.31	0.78 ± 0.23
实验组	87	215.99 ± 8.99	19.77 ± 0.53	22.18 ± 0.31	4.65 ± 1.24	2.00 ± 0.27	0.19 ± 0.09	1.90 ± 0.25	0.81 ± 0.16
t	—	0.32	1.95	0.95	0.62	0.90	0.63	0.19	0.84
P	—	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
实验后 (x ± s)									
对照组	38	358.95 ± 65.42	7.43 ± 1.20	4.76 ± 0.75	0.20 ± 0.37	0.25 ± 0.15	0.15 ± 0.08	-0.32 ± 0.35	0.35 ± 0.52
实验组	87	441.84 ± 60.27	8.23 ± 1.18	6.44 ± 0.75	0.85 ± 0.82	0.47 ± 0.15	0.62 ± 0.11	-0.59 ± 0.13	0.61 ± 0.34
t	—	6.89	3.47	11.52	6.11 <sup>△</sup>	7.54	26.80 <sup>△</sup>	4.62 <sup>△</sup>	2.83 <sup>△</sup>
P	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.01

△示值

## 3 讨论

由于动物在不同的生长发育阶段其体重增加的内容并不相同, 营养性肥胖的动物模型必须建立在已过幼年生长发育的成年动物的基础之上, 因此我们选用了平均体重在 180 g 以上的 SD 大鼠, 避免增加的体重中脂肪比例较低的缺点。我们设计了一种含猪油 20%、糖 4%、胆固醇 1% 的高脂饲料配方, 热卡为 493 kcal/100 g 较基础饲料的热卡 352 kcal/100 g 高 41 kcal/100 g (40%)。用高脂饲料饲养的 SD 大鼠在 80 天造模结束时平均体重、体长及 Lee 指数均高于对照组, 并有统计学意义。由于目前能量代谢所用的肥胖动物模型具体指标各不相同, 我们利用体重大于对照组平均体重 + 1.5 倍标准差和

Lee 指数大于对照组平均 Lee 指数 + 1.5 倍标准差的双重要求界定肥胖, 87 只实验组中有 40 只达到要求, 成模率为 46%, 与谭正怀等<sup>[3]</sup>介绍的成模率相当。

肥胖大鼠成模后其血糖、甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白均较对照组升高, 而高密度脂蛋白较对照组降低, 表明在高脂饮食致使大鼠肥胖后血脂异常程度远较血糖异常程度高, 并且血脂各成分的变化并不一致, 水平升高的成分中以低密度脂蛋白升高幅度为著; 其次是甘油三酯和总胆固醇, 高密度脂蛋白水平降低, 与潘玲等<sup>[4]</sup>研究结果有一定出入。我们还发现随着高脂饲料的饲养, 实验组大鼠毛色渐黄, 光泽缺失, 具体是由于高脂饲料中热量过高、营养不均衡导致大鼠营养不良, 还是高脂饲料饲

# 卵巢癌 MMP-2、MMP-9和 VEGF-C表达与其生物学行为的关系

郭冰沁, 俞 岚

[摘要]目的: 探讨卵巢癌组织中 MMP-2、MMP-9与 VEGF-C的表达与卵巢癌临床病理生物学行为的关系以及它们之间的相关性。方法: 应用免疫组化方法对 97例卵巢乳头状癌组织进行 MMP-2、MMP-9与 VEGF-C蛋白的检测。结果: MMP-2、MMP-9与 VEGF-C的表达与乳头状癌的组织学类型无关 ( $P > 0.05$ ); 临床分期 III、IV 期的表达均高于 I、II 期 ( $P < 0.005 \sim P < 0.05$ ); I 级、II 级和 III 级的 MMP-2 阳性表达率分别为 40.9%、76.9% 和 91.7%, MMP-9 阳性表达率分别为 40.9%、79.5% 和 94.4%, VEGF-C 阳性表达率分别为 13.6%、66.7% 和 72.2%, 其阳性表达率均随着恶性肿瘤分级增高而显著增加 ( $P < 0.005$ ), 有腹腔淋巴结转移者均高于无转移者 ( $P < 0.005 \sim P < 0.05$ )。卵巢癌中, VEGF-C 表达与 MMP-2、MMP-9 的表达均呈正相关关系 ( $P < 0.05$ )。结论: MMP-2、MMP-9 与 VEGF-C 的过表达促进卵巢癌的浸润和转移, VEGF-C 表达与 MMP-2、MMP-9 表达分别具有正协同作用。联合检测 MMP-2、MMP-9、VEGF-C 蛋白可作为预测卵巢癌浸润转移及评价患者预后的生物学指标。

[关键词] 卵巢肿瘤; 癌, 乳头状; 基质金属蛋白酶; 血管内皮生长因子; 免疫组织化学

[中国图书资料分类号] R 737.31 [文献标识码] A

## Expression of MMP-2, MMP-9 and VEGF-C in ovarian cancer and its correlation with the biological behavior

GUO Bing-qin, YU Lan

(Department of Pathology, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China)

[Abstract] Objective: To explore the association of the expression of MMP-2, MMP-9 and VEGF-C with the clinicopathologic behavior in ovarian carcinoma. Methods: Immunohistochemical staining was used to detect the expression of MMP-2, MMP-9 and VEGF-C in 97 cases of ovarian cancer. Results: The positive expression of MMP-2, MMP-9 and VEGF-C had no relationship with histological typing of ovarian carcinoma ( $P > 0.05$ ). But the expressions of the three markers were higher in clinical stage I, II than that in stage III, IV ( $P < 0.005 \sim P < 0.05$ ), and which were increased with the grading ( $P < 0.005$  to  $P < 0.05$ ). And the expressions were higher in patients with lymph node involvement than those without ones ( $P < 0.05 \sim P < 0.005$ ). In ovarian carcinoma, the expression VEGF-C had positive direct correlation to both the expression of MMP-2 and MMP-9 ( $P < 0.05$ ). Conclusions: The expression of MMP-2 and MMP-9 with cooperative of VEGF-C promote invasion and metastasis of ovarian carcinomas, and thus can be used as markers to predict invasion and metastasis of ovarian carcinomas and the prognosis of these patients as well.

[Key words] ovarian neoplasms; carcinoma, papillary; matrix metalloproteinase; vascular endothelial growth factor; immunohistochemistry

侵袭和转移是恶性肿瘤的主要生物学特性。在肿瘤的侵袭中, 脉管系统发挥着重要作用。近年来, 对肿瘤血管生成的研究已比较深入, 作为第一个被发现的淋巴管生成因子, VEGF-C 越来越受到研究者的关注。基质金属蛋白酶是高度保守的依赖于锌

离子的内切蛋白水解酶家族, 可以降解基膜和细胞外基质的大多数蛋白质。大量的实验室和临床研究表明, MMP 过表达与肿瘤的侵袭性和不良预后有关。由于 72-kDa 明胶酶 (MMP-2) 和 92-kDa 明胶酶 (MMP-9) 具有降解基膜 IV 型胶原的能力, 因而受到许多学者的关注。国内关于卵巢癌 VEGF-C 表达的报道非常少, 而关于 VEGF-C 与 MMP-2、MMP-9 联合表达的研究更不多见。为此, 我们应用免疫组化检测 97 例卵巢乳头状癌及 23 例卵巢乳头状瘤组织 VEGF-C、MMP-2、MMP-9 的表达, 旨在探讨它们的表

[收稿日期] 2006-07-20

[基金项目] 安徽省教育厅自然科学研究资助项目 (2002kz226)

[作者单位] 蚌埠医学院 病理学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 郭冰沁 (1972-), 男, 硕士, 讲师。

养后引起大鼠血脂血糖异常诱发的病理生理变化不详, 但是这种现象在肥胖模型的制造过程中鲜有提及, 究竟是前人观察中未在意还是肥胖大鼠模型的差异所致有待于进一步的观察研究。

### [参 考 文 献]

[1] 刘利民, 叶恭绍, 叶广俊. 高脂饲料致大鼠肥胖的实验研究 [J]. 北京医科大学学报, 1991, 23(5): 359-361.

[2] Bunyan J, Murrell EA, Shah PP. The induction of obesity in rodents by means of monosodium glutamate [J]. Br J Nutr, 1976, 35(1): 25-39.

[3] 谭正怀, 莫正纪. 三种肥胖动物模型研究概况 [J]. 中国实验动物学杂志, 2001, 11(3): 176-179.

[4] 潘 玲, 李德良, 张立群. 成年营养性肥胖大鼠模型 [J]. 中药药理与临床, 2003, 19(5): 47-封 3