

SHR 亚系大鼠在代谢综合征动物模型中应用的研究进展

彭弘雷 综述; 肖萍, 仲伟鉴 审校

摘要: 代谢综合征是一种多种代谢异常同时并存, 导致对健康产生严重危害的症候群。自发性高血压大鼠具有较高的高血压发生率, 其亚系大鼠已在代谢综合征的相关研究中得到了一定程度的运用。本文将对自发性高血压亚系大鼠在代谢综合征大鼠模型中应用的研究进展作一综述, 为在代谢综合征研究中合理选择不同特点的自发性高血压亚系大鼠提供参考依据。

关键词: 代谢综合征; 自发性高血压亚系大鼠; 动物模型

Progress in the Studies on Sub-strains of Spontaneously Hypertensive Rat in the Animal Model of Metabolic Syndrome PENG Hong-lei, XIAO Ping, ZHONG Wei-jian (Department of Toxicity Assessment, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China). Address correspondence to ZHONG Wei-jian, E-mail: wjzhong@scdc.sh.cn

Abstract: Metabolic syndrome is a cluster of many metabolic abnormalities which can cause severe harm to human health. Spontaneously hypertensive rat (SHR) is a hypertension animal model and some of its sub-strains have already been used in the study of metabolic syndrome. This article reviews the progress in the studies on sub-strains of SHR in the animal model of metabolic syndrome in order to provide some evidence for the rat model selection in the research work of metabolic syndrome.

Key Words: metabolic syndrome; sub-strains of spontaneously hypertensive rat; animal model

代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 是以中心性肥胖、高脂血症、高血糖、高胰岛素血症和高血压为临床特点的一组临床症候群^[1]。目前学术界对代谢综合征的定义尚存在争议, 1998 年世界卫生组织 (world health organization, WHO) 正式提出代谢综合征的定义, 并于次年提出第一个全球性的诊断标准, 之后世界多个组织和学术团体也相继提出了各自的定义和诊断标准。目前最为广泛使用的全球性诊断标准主要有两个^[2], 即① 2001 年美国国家胆固醇教育计划专家组颁布的成人治疗组指南 III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, NCEP-ATP III), 2004 年美国国立卫生研究院心肺血液研究所 (National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI) 和美国心脏学会 (American Heart Association, AHA) 对其完善, 建议考虑治疗作用对诊断阈值的影响; ② 2005 年国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 颁布的诊断标准。这两种标准都认为代谢综合征的建立对上述疾病的研究工作十分重要。自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 于 1963 年在日本由 OKAMOTO 和 AOKI 用自发性高血压的 Wistar 大鼠培育而成, 该大鼠高血压发生率较高, 成年后血压高于 26.7 kPa (200 mmHg)^[3]。自此以后, 具

有 SHR 大鼠遗传背景的 SHR 亚系大鼠已经在代谢综合征的相关研究中得到了一定程度的运用, 本文拟将符合上述两种标准的 SHR 亚系代谢综合征大鼠模型的研究进展予以综述, 以期在代谢综合征机制和治疗研究中合理选用不同特点的 SHR 亚系大鼠提供参考依据。

1 肥胖型 SHR 大鼠 (Obese Spontaneously Hypertensive Rats/Koletsky Rats/SHROB Rats)

SHROB 大鼠是 1970 年由 KOLETSKY 利用 SHR 雌鼠和正常血压的 SD 雄鼠杂交而建立的种系, 经过种系中高血压后代若干代的选择性近交培育而成。该大鼠具有代谢综合征的某些组分特征^[4-5], 表现为肥胖、高血压、高胰岛素血症、高三酰甘油血症、高胆固醇血症和肾病。SHROB 大鼠的肥胖为隐性遗传, 其瘦素受体基因发生无义突变, 导致下丘脑瘦素受体缺失, 发生无义突变的等位基因标记为 fa^k/fa^k 。突变发生后, SHROB 大鼠 (fa^k/fa^k) 体内的瘦素水平比瘦型同胞 (+/+ 或者 +/ fa^k) 高 30 倍, SHROB 大鼠发生瘦素抵抗, 导致出现肥胖。一般 7~12 月龄的雄性 SHROB 大鼠体重能达到 750~1000 g, 同龄雄性大鼠体重略高于雌性大鼠。其自发性高血压一般发生在 3 周龄, 在 8~12 周龄时, 动脉血压可进展性升至大于 24 kPa (180 mmHg), 而到 20~30 周龄时, 动脉血压可进展性升至 26.7 kPa (200 mmHg)。这类大鼠易发生过早的血管性损伤, 尤其是腹部动脉。大鼠发生的损伤在镜下与人类动脉粥样硬化镜下血管改变类似。SHROB 大鼠常表现为摄食过度, 蛋白质代谢与糖代谢也会发

[基金项目] 达能膳食营养研究与宣教基金 (编号: DIC2009-07)

[作者简介] 彭弘雷 (1982—), 男, 硕士, 医师; 研究方向: 代谢综合征动物模型构建及相关干预

[通信作者] 仲伟鉴主任医师, E-mail: wjzhong@scdc.sh.cn

[作者单位] 上海市疾病预防控制中心毒性评价科, 上海 200336

生异常,发生高胰岛素血症时,血糖正常或仅轻微升高。即使给予标准饲料,这类大鼠也会发生高脂血症,尤以三酰甘油升高比较明显,胆固醇也有适度升高。大鼠从6周龄开始就出现蛋白尿,到6月龄时就能表现为严重的蛋白尿症。

该模型在国外代谢综合征的相关研究中使用较广。有研究^[6]给予SHROB大鼠含60%蔗糖的饲料若干时间,结果发现与给予正常饲料的SHROB大鼠相比,前者的体重、体长、脂肪体积、心壁厚度、空腹血糖和总胆固醇与后者无差异,但糖耐量显著受损,糖负荷后空腹胰岛素水平也显著上升,而尿中蛋白质排泄减少,三酰甘油也出现下降。此外,有些学者曾经利用该模型研究自主神经系统抑制药物对血压血糖的影响,如FRIEDMAN和ERNSBERGER用自主神经抑制药物莫索尼定在SHROB大鼠上研究其对血糖代谢的慢性作用,结果表明除了降血压作用之外,也改善了SHROB大鼠的糖代谢,显著增加了其胰岛素分泌和胰岛素分泌信号中间体的表达,降低了体内自由脂肪酸水平^[7-8]。

2 SHR/N-cp 大鼠 (Spontaneously Hypertensive/N Corpulent Rats)

SHR/N-cp 大鼠是由 HANSEN 利用携带杂合子肥胖基因的 Koletsky 大鼠和 SHR 雌鼠交配,经过 12 次回交排除 Koletsky 大鼠的非肥胖基因产生 1/3 的纯合子 SHR/N-cp 大鼠 (*cp/cp*)。该类型雄性大鼠具有肥胖、高胰岛素血症、高血糖、高脂血症、轻微高血压和糖尿蛋白尿^[9]等特征,基因型为 *cp/cp* (即 *fa^k/fa^k*)。常表现为摄食过度,早期就能出现肥胖。曾有报道指出该大鼠脂肪细胞葡萄糖转运存在缺陷,导致其出现肥胖和类糖尿病表现^[10],需要指出的是,该大鼠高血糖是在糖负荷或者餐后才出现,空腹并不出现。另据观察,此类大鼠血浆中瘦素水平较高,这就表明其肥胖与体内 *ob* 基因表达上调有关,出现代谢综合征表现与体内高瘦素水平有关^[11]。

该模型在伴随肥胖的 2 型糖尿病或代谢综合征研究中较为有用,也适用于膳食因素对上述疾病敏感动物影响的相关研究。美国学者 MICHAELIS 等给予 5 周龄的 SHR/N-cp (*cp/cp*) 雄性大鼠喂饲含 54% 的碳水化合物 (蔗糖或者淀粉) 的饲料 9 周,发现喂饲碳水化合物饲料的 SHR/N-cp (*cp/cp*) 大鼠与瘦型对照 (*cp/+* 或者 *+/+*) 相比,前者的体重、空腹血清胰岛素、三酰甘油、总胆固醇、糖负荷后血清胰岛素及血糖与尿糖均显著升高,但收缩压低于后者,并且蔗糖比淀粉更能引起上述变化^[12]。ALI 等学者利用 SHR/N-cp (*cp/cp*) 大鼠及其瘦型对照研究大豆异黄酮和益生菌对其脂代谢和内分泌系统的影响,研究分别给予 SHR/N-cp (*cp/cp*) 大鼠及其瘦型对照含 0.1% 大豆异黄酮、0.1% 益生菌、0.1% 大豆异黄酮加 0.1% 益生菌的饲料,结果表明在两种表型的大鼠中,大豆异黄酮减少了某些部位脂肪量,单独益生菌组无此效果。在瘦型对照中,大豆异黄酮降低了总胆固醇、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白,而 SHR/N-cp (*cp/cp*) 大鼠中仅有总胆固醇和低密度脂蛋白下降。大豆异黄酮降低了部分与脂代谢有关的甾体激素水平而益生菌对甾体激素无直接作用,也无促进大豆异黄酮降低甾体激素的作用^[13]。

3 SHR/NDmcr-cp 大鼠 (Spontaneously Hypertensive/NDmcr-Corpulent Rats/SHR CP Rats)

SHR/NDmcr-cp 大鼠是 SHR/N-cp 大鼠的亚系,它具有 SHR 大鼠的遗传背景,同时也携带来源于 SHROB 大鼠发生的瘦素受体无义突变,即 *cp/cp* (*fa^k/fa^k*)。与其相同年龄的对照鼠种 Wistar-Kyoto 大鼠 (WKY) 相比,此大鼠表现为严重的高血压,12 周龄时收缩压可高达 26.7 kPa (200 mmHg)。由于其携带 *cp/cp* 基因,表现为摄食过度导致肥胖。此外,还存在高瘦素血症、高血糖、高胰岛素血症、高脂血症 (三酰甘油和总胆固醇升高) 和肾病 (肾小球肾炎)^[14]。另有研究发现此大鼠体内存在不断加剧的氧化应激反应^[15]。上述这些特征与代谢综合征患者极为相似,因此该大鼠被认为是研究代谢综合征较为合适的模型之一。

KAGOTA 等人发现氨氯地平、替米沙坦和莫索尼定这 3 种药物均能降低 SHR/NDmcr-cp 大鼠的血压。此种大鼠胸主动脉中,内皮依赖性血管松弛效应减弱,同时伴随着一氧化氮含量的上升,三种药物中,仅替米沙坦改善了大鼠胸主动脉受损的松弛效应和增加的内皮型一氧化氮合酶的表达。替米沙坦也降低了脂类过氧化物、8-羟基脱氧鸟苷、NADPH 氧化酶成分 gp91 和 3-硝基酪氨酸 (过氧化亚硝酸盐的生物标志物) 的表达水平。这些结果表明 SHR/NDmcr-cp 大鼠体内的 NADPH 源性的过氧化物,可能是由血管紧张素 II 受体 I (AT1) 受体的刺激和 NO 的相互作用形成过氧化亚硝酸盐最终导致活性 NO 的减少才引起大鼠体内内皮依赖性血管松弛效应减弱^[16]。此外,日本学者曾利用 SHR/NDmcr-cp 大鼠进行代谢综合征的干预研究,他们将 6 周龄的 SHR/NDmcr-cp 雄性大鼠分为 3 组,分别给予正常饲料、10% 混合膳食纤维饲料及 10% 水溶性膳食纤维饲料至大鼠 23 周龄,试验结束时发现,喂饲混合膳食纤维饲料的大鼠腹型肥胖得到改善,体重在 16 周龄时与喂饲正常饲料的 SHR/NDmcr-cp 大鼠相比就已经大大减轻^[17]。

4 SP 肥胖大鼠 (Stroke-Prone-Spontaneously Hypertensive Fatty (*fa/fa*) Rats/SHRSP Rats (*fa/fa*))

SHRSP 大鼠 (*fa/fa*) 是由 Izumo 系的 SHRSP 瘦型大鼠 (*fa/+*) 与 Zucker 肥胖大鼠 (*fa/fa*) 杂交所得。杂交后建立的 SHRSP 肥胖大鼠获得了发生无义突变的瘦素受体基因 *fa/fa* 而导致了肥胖现象。SHRSP 大鼠 (*fa/fa*) 与 SHRSP/Izm 瘦型大鼠相比,其收缩压显著低于 SHRSP/Izm 瘦型大鼠,这种收缩压低于其瘦型对照鼠种的现象在具有瘦素抵抗的肥胖大鼠中普遍存在。瘦素能通过交感神经系统调节血压^[18],瘦素抵抗的大鼠由于瘦素受体基因发生突变导致瘦素调节血压的作用不能发挥。SHRSP 大鼠 (*fa/fa*) 的收缩压虽然低于瘦型对照,但仍然处于高位,高于同龄 SHR 大鼠血压水平^[19]。此外,SHRSP 大鼠 (*fa/fa*) 还具有高瘦素血症、高胰岛素血症、高血糖、高三酰甘油血症和高胆固醇血症^[20-21],其中,高胰岛素血症也与其瘦素受体基因发生突变有关。此大鼠模型是并发心血管疾病的代谢综合征大鼠

模型,如高血压性脑卒中,这与人类代谢综合征的某些表现较为相似。

日本学者 KAGOTA 等^[22]研究 SHRSP 大鼠(*falfa*)体内冠状动脉功能失常与代谢综合征氧化-硝化应激状态之间的关系,发现与 Wistar-Kyoto 大鼠相比,SHRSP 大鼠(*falfa*)冠状动脉内由乙酰胆碱和硝普钠介导的血管松弛效应受损,其肠系膜动脉和胸主动脉对乙酰胆碱和硝普钠介导的血管松弛效应也受损,且出现环磷酸鸟苷 cGMP 生成和可溶性鸟苷环化酶表达减少,过氧化物释放、血管紧张素 II(AT2)和硝基酪氨酸含量增加。SHRSP 大鼠(*falfa*)经过血管紧张素 II 受体 I(AT1)拮抗药奥美沙坦和钙离子通道阻断剂氨氯地平联合干预 8 周后,均使其血压出现下降,但只有奥美沙坦阻止了血管异常的发生和相关生化指标的改变。这提示 SHRSP 大鼠(*falfa*)体内受损的血管松弛效应与 AT1 受体介导的氧化-硝化应激有关,而这种氧化-硝化应激状态在严重高血压和代谢综合征体内同时存在。

5 SREBP-SHR 大鼠(Sterol-Regulatory Element-Binding Protein-Spontaneously Hypertensive Rats)

SREBP-SHR 大鼠是一种转基因大鼠,是对 SHR 大鼠受精卵微注射由大鼠 PEPCK(Phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPECK)启动子控制下编码转录因子 SREBP-1a 表达的 cDNA 得到的。cDNA 表达的 SREBP-1a 蛋白能够进入细胞核内而不被水解,在核内浓度增高的 SREBP-1a 能够刺激肝内胆固醇和三酯甘油合成的相关基因表达,从而造成脂肪肝^[23]。此类转基因 SHR 大鼠能够在体内过度表达 SREBP-1a 蛋白,并表现出肝脏脂肪变性和代谢综合征的大部分特征,包括高血糖、高胰岛素血症和高三酯甘油症。此大鼠骨骼肌的糖代谢严重破坏,随着年龄增长糖耐量情况也在恶化。此外,此转基因大鼠与一般 SHR 大鼠相比,并不表现肥胖和拥有更多的脂肪组织,但血压水平与一般 SHR 大鼠血压水平类似。因此,该大鼠是一种非肥胖型的代谢综合征大鼠模型,表现为脂肪肝、糖脂代谢紊乱和高血压,为研究肝脏脂肪变性 with 代谢综合征之间可能存在的关系及其致病机理和治疗提供了一个新的研究机会。由于该大鼠来源于具有高血压遗传背景的大鼠种系,又存在脂肪酸转运障碍,因此可能有助于研究脂肪肝和胰岛素抵抗、血脂异常、高血压等疾病的遗传危险因素之间的交互作用。

目前使用该动物模型的研究不多。MLEJNEK 等人在 2009 年利用 SREBP-SHR 大鼠研究此模型非酒精性脂肪肝致病机理中氧化应激与脂肪酸组成改变的关系,他们测定了喂饲高糖饲料 2 周的 10 周龄 SREBP-SHR 大鼠和 SHR 大鼠体内抗氧化酶和过氧化物的水平,发现 10 周龄时,与 SHR 大鼠相比,SREBP-SHR 大鼠已有脂肪变性 & 显著升高的氧化应激指标,其体内超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和谷胱甘肽含量均显著降低,血浆中维生素 E 含量低于 SHR 大鼠体内的 1/4,且该大鼠血浆中饱和脂肪酸含量增多,n-3 和

n-6 多不饱和脂肪酸含量减少,n-6/n-3 多不饱和脂肪酸比例升高。这证明该大鼠的肝脂肪变性 with 肝脏紊乱的抗氧化状态、多不饱和脂肪酸的消耗及 n-6/n-3 多不饱和脂肪酸比例的升高有关^[24]。

综上所述,上述 5 种 SHR 亚系代谢综合征大鼠模型各具特点,均可运用于代谢综合征的相关研究之中(表 1)。

表 1 5 种 SHR 亚系代谢综合征大鼠模型的特点
Table 1 The features of five rat models of metabolic syndrome in SHR sub-strains

模型名称	特 点	备 注
肥胖型 SHR 大鼠	肥胖、高血压、高胰岛素血症、高三酯甘油血症、高胆固醇血症和肾病	易发生过早血管性损伤
SHR/N-cp 大鼠	肥胖、轻微高血压、高胰岛素血症、高血糖、高三酯甘油血症、高胆固醇血症和糖尿蛋白尿	高血糖空腹不出现
SHR/NDmc-cp 大鼠	肥胖、高血压、高瘦素血症、高血糖、高胰岛素血症、高三酯甘油血症、高胆固醇血症和肾小球肾炎	体内存在加剧的氧化应激
SHRSP 肥胖大鼠	肥胖、高血压、高瘦素血症、高胰岛素血症、高血糖、高三酯甘油血症和高胆固醇血症	并发心血管疾病
SREBP-SHR 大鼠	高血压、高血糖、高胰岛素血症、高三酯甘油血症、脂肪肝	非肥胖型

代谢综合征是一系列代谢异常同时并存的症候群,而且不同代谢综合征患者之间出现的症状并不尽一致。本综述涉及的 SHR 亚系代谢综合征大鼠模型表现出的症状与临床病人能够出现的症状基本一致,但需要指出的是,在具体选择运用这些模型的过程中,掌握每种动物模型各自典型的特点是十分重要的,这与研究目的及研究内容等因素有关。此外,还需要对上述 SHR 亚系代谢综合征大鼠模型的特点作进一步研究,以便发掘出更多与代谢综合征各组分有关的特点,扩大这些动物模型在相关研究中的应用范围。

参考文献:

[1] ALBERT KG, ZIMMET PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.

[2] KRAJA AT, PROVINCE MA, HUANG P, et al. Trends in metabolic syndrome and gene networks in human and rodent models[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2008, 8(3): 198-207.

[3] TRIPPADO NC, FROHLICH ED. Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man and rat[J]. Cric Res, 1981, 48(3): 309-319.

[4] KOLETSKY RJ, VELLIQUETTE RA, ERNSBERGER P. The SHROB (Koletsky) rat as a model for metabolic syndrome[M]// SHAFRIR E. Animals Models of Diabetes, Frontiers in Research, Boca Raton, FL: CRC Press, 2007: 185-207.

[5] KOLETSKY RJ, BOCCIA J, ERNSBERGER P. Acceleration of renal

- disease in obese SHR by exacerbation of hypertension[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl, 1995, 22(S1): S254-256.
- [6] ERNSBERGER P, KOLETSKY RJ, KLINE DD, et al. The SHROB model of syndrome X: effects of excess dietary sucrose[J]. Ann N Y Acad Sci, 1999, 892(1): 315-318.
- [7] FRIEDMAN JE, ISHIZUKA T, LIU S, et al. Antihyperglycemic activity of moxonidine: metabolic and molecular effects in obese spontaneously hypertensive rats[J]. Blood Press Suppl, 1998, 7(S3): 32-39.
- [8] ERNSBERGER P, ISHIZUKA T, LIU S, et al. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat (SHROB)[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1999, 288(1): 139-147.
- [9] YAMINI S, SZEPESEI B, MICHAELIS OE, et al. Bone calcium content and biomechanics in a spontaneous hypertensive/NIH corpulent rat (SHR/N-cp)[J]. Comp Biochem Physiol, 1995, 112(3-4): 425-431.
- [10] BALY DL, ZARNOWSKI MJ, CARSWELLN, et al. Insulin resistant glucose transport activity in adipose cells from the SHR/N-corpulent rat[J]. J Nutr, 1989, 119(4): 628-632.
- [11] VELASQUE MT, BHATHENA SJ, HANSEN CT. Leptin and its relation to obesity and insulin in the SHR/N-corpulent rat, a model of type II diabetes mellitus[J]. Int J Exp Diabetes Res, 2001, 2(3): 217-223.
- [12] MICHAELIS OE 4th, ELLWOOD KC, JUDGE JM, et al. Effect of dietary sucrose on the SHR/N-corpulent rat: a new model for insulin-independent diabetes[J]. Am J Clin Nutr, 1984, 39(4): 612-618.
- [13] ALI AA, VELASQUEZ MT, HANSEN CT, et al. Effects of soybean isoflavones, probiotics, and their interactions on lipid metabolism and endocrine system in an animal model of obesity and diabetes[J]. J Nutr Biochem, 2004, 15(10): 583-590.
- [14] JUNKO Y, KATSUMI I, YUKIO Y. Obese and hypertensive SHR/NDmcr-cp rats-A model of metabolic syndrome[J]. Adiposcience, 2005, 2(3): 243-248.
- [15] TOMINAGA N, ROBERT A, IZUHARA Y, et al. Very high doses of valsartan provide renoprotection independently of blood pressure in a type 2 diabetic nephropathy rat model [J]. Nephrology (Carlton), 2009, 14(6): 581-587.
- [16] KAGOTA S, TADA Y, KUBOTA Y, et al. Peroxynitrite is involved in the dysfunction of vasorelaxation in SHR/NDmcr-cp rats, spontaneously hypertensive obese rats[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2007, 50(6): 677-685.
- [17] YASUI N, HIRAOKA-YAMAMOTO J, KITAMORI K, et al. Effects of dietary fiber on SHR/NDmcr-cp(*fa⁺ffa⁺*) rat, a model of metabolic syndrome[J]. Clin and Exp Pharmacol Physiol, 2007, 34(S1): S43-S44.
- [18] AIZAWA-ABE M, OGAWA Y, MASUZAKI H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension[J]. J Clin Invest, 2000, 105(9): 1243-1252.
- [19] ZHAN LS, GUAN YF, SU DF, et al. Blood pressure variability and baroreflex sensitivity are not different in spontaneously hypertensive rats and stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2005, 26(8): 959-962.
- [20] ANINI Y, BRUBAKER PL. Role of leptin in the regulation of glucagons-like peptide-1 secretion[J]. Diabetes, 2003, 52(2): 252-259.
- [21] HIRAOKAI-YAMAMOTO J, NARA Y, YASUI N, et al. Establishment of a new animal model of metabolic syndrome: SHRSP fatty(*fa/fa*)rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2004, 31(1-2): 107-109.
- [22] KAGOTA S, FUKUSHIMA K, UMETANI K, et al. Coronary vascular dysfunction promoted by oxidative-nitrative stress in SHRSP. Z-Lepr^{fa}/IzmDmcr rats with metabolic syndrome[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010, 37(11): 1035-1043.
- [23] SHIMANO H, HORTON JD, HAMMER RE, et al. Overproduction of cholesterol and fatty acids causes massive liver enlargement in transgenic mice expressing truncated SREBP-1a[J]. J Clin Invest, 1996, 98(7): 1575-1584.
- [24] MLEJNEK P, ZIDEK V, SIMAKOVA M, et al. Increased liver oxidative stress and alterations in polyunsaturated fatty acid metabolism precede development of nonalcoholic steatohepatitis in SREBP1a transgenic spontaneously hypertensive[J]. J Diabetes, 2009, 1(S1): A147.

(收稿日期: 2011-01-11)

(英文编审: 黄建权; 编辑: 徐新春; 校对: 洪琪)