



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.009
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.009
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(3):317-323.

· 基础研究 ·

一种新型大鼠高脂血症急性胰腺炎模型的构建和评价

任瑞宇, 陈瑶, 周慧琴, 丁永锴, 周瑜, 陈辰, 王卫星

(武汉大学人民医院 肝胆外科 / 消化系统疾病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

摘要

背景与目的: 目前高脂血症急性胰腺炎 (HTG-AP) 研究中, 动物模型的构建方法尚不统一, 且模型制备有一定困难。故本研究探讨一种采用高脂血症诱导物 poloxamer-407 (P-407) 联合 L-精氨酸构建大鼠 HTG-AP 模型的新方法。

方法: 将 72 只雄性 SD 大鼠随机均分为正常对照组和低 (0.12 g/kg)、中 (0.25 g/kg)、高 (0.50 g/kg) 3 个剂量 P-407 组。正常对照组大鼠不予干预, 其余 3 组大鼠分别腹腔注射各自剂量的 P-407, 1 次/d 诱导高脂血症, 每组分别于 1、2、4 周后随机各取 6 只大鼠, 腹腔注射 20% L-精氨酸 (2.5 g/kg) 2 次 (间隔 1 h) 诱导胰腺炎, 并于 24 h 后剖杀, 取血检测各组大鼠血清肝肾功能指标以及血清甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、淀粉酶 (AMY)、脂肪酶 (LIPA) 水平, 取胰腺组织观察组织病理学变化并评分。

结果: 各剂量 P-407 组与正常对照组比较, 血清肝肾功能指标在各时间点均无明显变化 (均 $P>0.05$); 而血清 TG、TC 水平在每个时间点均明显升高, 且呈时间与剂量依赖性 (均 $P<0.05$), 其中低剂量 P-407 组各时间点 TG 水平未达到 HTG-AP 血脂标准 ($TG>11.3$ mmol/L), 而高、中剂量 P-407 组分别在实验 1、2 周后 TG 水平达 HTG-AP 血脂标准。各剂量 P-407 组与正常对照组比较, 血清 AMY、LIPA 明显升高, 胰腺病理损伤评分明显增加, 且均呈明显的时间与剂量依赖性 (均 $P<0.05$)。

结论: 采用适当剂量的 P-407 (0.25~5.0 g/kg) 联合 L-精氨酸的方法可在短时间内 (1~2 周) 构建稳定的大鼠 HTG-AP 模型。该模型操作简便, 可靠性好, 可为相关领域的研究提供便利的工具。

关键词

胰腺炎; 高脂血症; 大鼠; 疾病模型, 动物

中图分类号: R657.5

Construction and evaluation of a new animal model of hypertriglyceridemia acute pancreatitis in rats

REN Ruiyu, CHEN Yao, ZHOU Huiqin, DING Yongkai, ZHOU Yu, CHEN Chen, WANG Weixing

(Department of Hepatobiliary Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University; Key Laboratory of Hubei Province for Digestive System Disease, Wuhan, 430060, China)

Abstract

Background and Aims: At present, in the research of hypertriglyceridemia acute pancreatitis (HTG-AP), the methods for generating animal models are diverse, and the models are also difficult to construct. Therefore, this

基金项目: 白求恩·医学科学研究基金资助项目 (B19326BN); 武汉大学医学部 2018 年度大学生创新实验基金资助项目 (MS2018017)。

收稿日期: 2019-09-06; **修订日期:** 2020-02-20。

作者简介: 任瑞宇, 武汉大学人民医院本科生, 主要从事胰腺疾病基础与临床方面的研究 (陈瑶, 周慧琴, 丁永锴并列第一作者)。

通信作者: 陈辰, Email: rayrun1980831@163.com

study was conducted to develop a new method for establishing a rat HTG-AP model by using the hyperlipidemia inducing agent poloxamer-407 (P-407) combined with L-arginine.

Methods: Seventy-two male SD rats were equally randomized into normal control group, and low dose P-407 (0.12 g/kg), medium P-407 dose (0.25 g/kg) and high P-407 dose (0.50 g/kg) group. Rats in normal control group did not receive any treatment, and those in the other 3 groups underwent intraperitoneal injection of respective doses of P-407 once per day to induce hyperlipidemia. Six rats in each group were randomly selected on 1 week, 2 and 4 weeks later respectively, and underwent intraperitoneal injection of 20% L-arginine (2.5g/kg) twice (a 1-h time interval) to induce acute pancreatitis, and were sacrificed 24 h later, and then the blood samples were taken for measurement of the serum levels of liver and renal function parameters as well as the serum levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), amylase (AMY) and lipase (LIPA), and the pancreatic tissues were harvested for observation and scoring of the pathological changes of pancreas.

Results: In each P-407 dose group compared with normal control group, the serum levels of liver and renal function parameters showed no significant changes at each time point (all $P>0.05$); the serum levels of TG and TC levels were significantly increased at each time point with a time- and dose-dependent manner (all $P<0.05$), in which, the TG level in low P-407 dose group did not reach a blood lipid standard of HTG-AP (TG>11.3 mmol/L) at each time point, while the TG level in high and medium P-407 dose group reached the blood lipid standard of HTG-AP from 1 week and 2 weeks after the experiment, respectively. In each P-407 dose group compared with normal control group, the serum levels AMY and LIPA were all significantly increased and the scores for pancreatic pathological injury were all significantly elevated, and all these effects presented a time- and dose-dependent manner (all $P<0.05$).

Conclusion: Using a suitable dose of P-407 (0.25-0.50 g/kg) combined with 20% L-arginine (2.5 g/kg) can successfully construct a stable rat HTG-AP model within a short period of time (1 week to 2 weeks). This model is easy to be replicated with good reproducibility, and can provide a convenient tool for studies in the relevant fields.

Key words

Pancreatitis; Hyperlipidemias; Rats; Disease Models, Animal

CLC number: R657.5

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是临床常见消化系统疾病, 发病率逐年升高, 主要因多种因素引发胰腺腺泡细胞内酶原异常激活而导致胰腺局部的自身消化^[1-4]。若病情进展为重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP), 可导致多脏器功能障碍以及全身炎症反应综合征, 病死率较高^[5-7]。目前胆石症仍然是AP的主要病因^[8-9], 其次是酒精滥用^[10-11]。随着我国经济发展和人们生活水平的提升, 高脂血症的发病率也逐年上升, 目前我国成人各类血脂异常的总患病率高达18.6%^[12]。目前研究认为高脂血症是导致AP的独立致病因素, 有学者^[13-15]认为高脂血症急性胰腺炎 (hypertriglyceridemia acute pancreatitis, HTG-AP) 有超越酒精性AP成为第二大致病因素的趋势。因此, HTG-AP也逐渐成为大家研究的热点领域。目前HTG-AP研究较多集中在临床特点分析, 基础研究较少。主要原因是动物模型的构建方法

尚不统一, 制备模型有一定困难。因此需要建立一种稳定可靠的动物模型, 为该领域的研究奠定基础。poloxamer 407 (P-407) 是一种广泛应用于诱导高脂血症的化学物质^[16-17], 精氨酸是成熟的诱导AP模型的药物^[18]。本研究拟联合应用P-407和精氨酸, 建立一种新型的HTG-AP动物模型, 并评价其模型效果。

1 材料与方法

1.1 药物与试剂

P-407和L-精氨酸均购于美国Sigma公司, 大鼠麻醉药物异氟烷由武汉大学人民医院实验动物中心提供 (购于深圳市瑞沃德生命科技有限公司)。10% P-407采用无菌生理盐水溶解4℃过夜备用。20% L-精氨酸需造模前配置, 无菌生理盐水溶解 (pH7.0)。

1.2 动物分组与模型制备

SPF级雄性SD大鼠72只、体质量(200±20)g(购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,饲养于武汉大学人民医院实验动物中心)。按随机数字表法随机分为4组:正常对照组、低P-407剂量组(0.12 g/kg)、中P-407剂量组(0.25 g/kg)和高P-407剂量组(0.50 g/kg)。正常对照组自由进食水,不做干预处理。其余3组大鼠分别腹腔注射各自剂量的P-407,每日1次,诱导高脂血症,每组分别于1、2、4周后随机各取6只大鼠,腹腔注射20% L-精氨酸(2.5 g/kg)2次(中间间隔1 h)诱导胰腺炎,并于24 h后采用异氟烷麻醉状态下剖杀取材,下腔静脉采血,离心后取血清于-20℃保存备用用于生化指标检测;取胰头部胰腺组织,4%多聚甲醛固定24 h后,石蜡包埋用于光镜组织病理学检查备用。

1.3 指标检测

血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、淀粉酶(AMY)和脂肪酶(LIPA)均采用本院检验科全自动生化分析仪测定。胰腺组织切片,HE染色后光镜下观察,参照本团队既往研究的基础^[19],按水肿、胰腺腺泡坏死、出血和脂肪坏死、炎症和血管周围炎性浸润等方面进行病理学评分。

1.4 统计学处理

所有计量数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用GraphPad Prism 7.0统计作图软件进行数据处理及分析,各组间进行单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清肝肾功能指标的变化

与正常对照组比较,各剂量P-407组各时间点血清ALT、AST、Cr和BUN均无明显改变,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表1)。

2.2 血清TG和TC的变化

在低剂量组,随着P-407注射时间的延长,血清TG和TC逐渐升高,与正常对照组相应的时间点比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),但是血清TG水平未达到HTG-AP诊断标准^[20-21]。中、高剂量组,血清TG和TC水平随着时间延长逐渐上升,与正常对照组相应的时间点比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);中剂量组从2周开始,高剂量组从1周开始,其血清TG均 > 11.3 mmol/L,符合HTG-AP血脂标准(图1)。

表1 各组大鼠各时间点肝肾功能指标($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Levels of liver and kidney function parameters in each group of rats at different time point ($\bar{x} \pm s$)

时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	Cr (μ mol/L)	BUN (mmol/L)
正常对照组				
1周	39.00 ± 2.00	55.50 ± 8.48	21.00 ± 3.74	9.25 ± 2.38
2周	40.50 ± 3.50	50.52 ± 7.50	23.67 ± 6.34	8.89 ± 1.32
4周	40.00 ± 5.00	51.37 ± 13.02	26.00 ± 2.45	9.24 ± 0.70
P-407 低剂量组				
1周	39.20 ± 8.77	47.00 ± 10.42	22.50 ± 4.72	8.83 ± 0.98
2周	42.20 ± 9.79	49.08 ± 3.56	24.75 ± 4.71	9.53 ± 1.28
4周	41.60 ± 9.09	49.00 ± 4.97	22.75 ± 4.32	9.27 ± 1.41
P-407 中剂量组				
1周	39.40 ± 9.18	53.71 ± 11.22	25.50 ± 3.91	10.03 ± 1.52
2周	39.60 ± 8.33	54.33 ± 8.06	24.25 ± 4.82	10.23 ± 1.35
4周	38.00 ± 8.56	54.35 ± 4.15	24.80 ± 5.95	9.16 ± 1.35
P-407 高剂量组				
1周	41.40 ± 11.32	52.40 ± 8.71	22.60 ± 6.22	9.21 ± 1.78
2周	39.67 ± 11.03	54.67 ± 7.76	27.33 ± 6.13	10.38 ± 0.95
4周	38.00 ± 10.00	46.33 ± 7.13	24.50 ± 4.72	10.37 ± 1.57

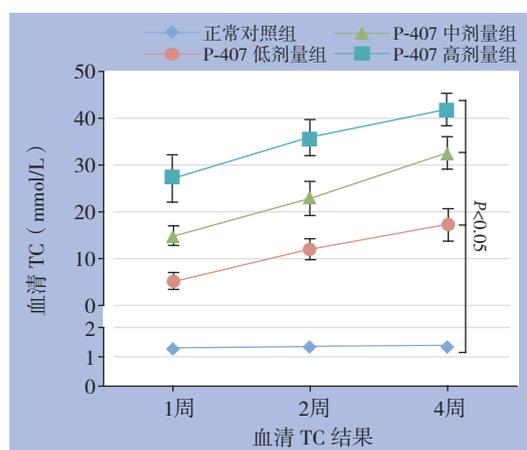
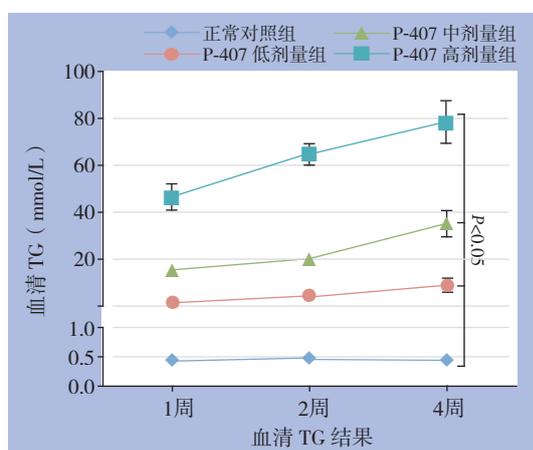


图1 各组大鼠各时间点血清TG、TC水平

Figure 1 Serum levels of TG and TC in each group of rats at different time point

2.3 血清 AMY 和 LIPA 的变化

与正常对照组比较, 各P-407剂量组各时间点大鼠的血清AMY、LIPA均明显升高, 且随着

P-407剂量增加、给药时间延长而逐渐上升, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$) (图2)。

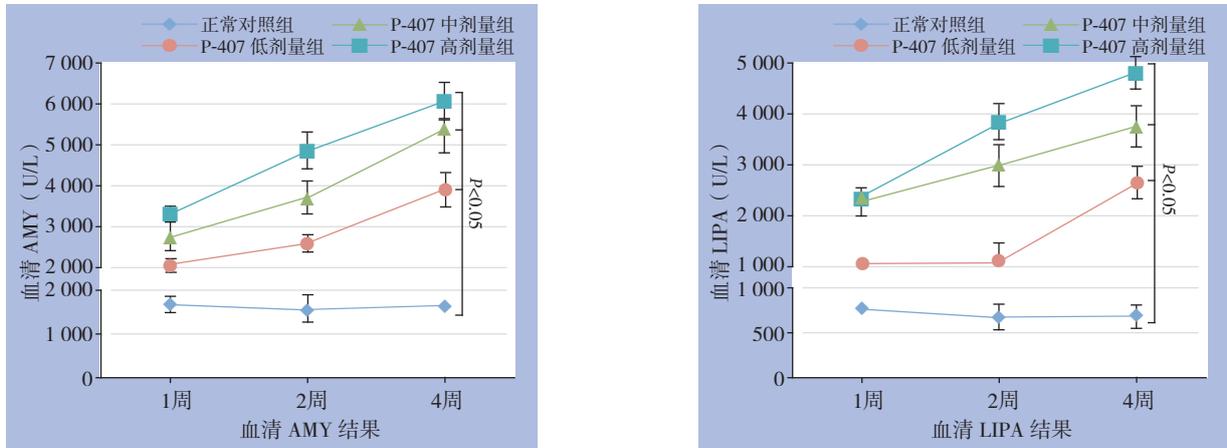


图 2 各组大鼠各时间点血清 AMY、LIPA 水平

Figure 2 Serum levels of AMY and ALT in each group of rats at different time point

2.4 胰腺组织病理学改变

在正常对照组, 光镜下可见胰腺结构正常, 无水肿、出血及炎症细胞浸润。P-407低剂量组开始出现腺泡水肿、轻度出血; 随着P-407注射剂量的增加、给药时间延长, 上述病理损伤逐渐加重, 同时出现炎症细胞浸润和片状坏死(图3)。

与正常对照组比较, 各剂量P-407组大鼠胰腺损伤病理评分均明显升高, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$); 且病理评分随P-407剂量上升、给药时间延长而逐渐增加, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$) (图4)。

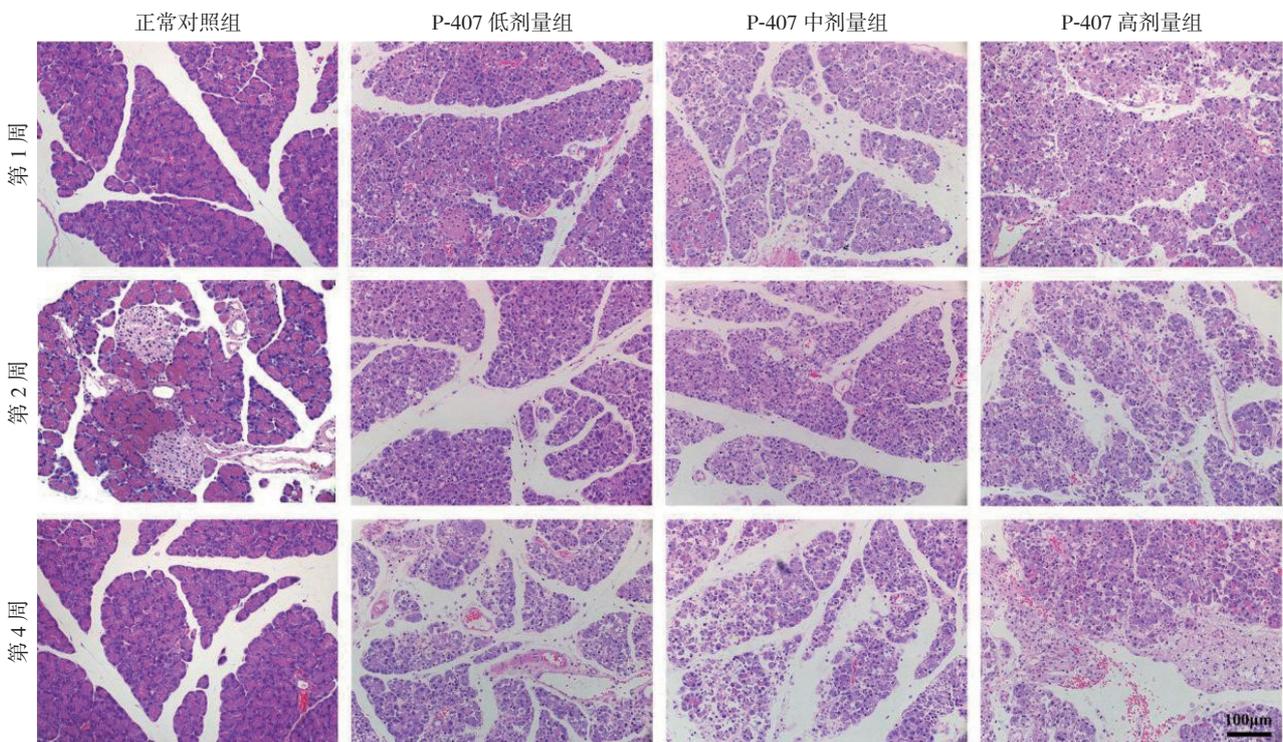


图 3 各组大鼠光镜下胰腺病理学改变 (HE × 200)

Figure 3 Pathological changes of the pancreas in each group of rats under light microscope (HE × 200)

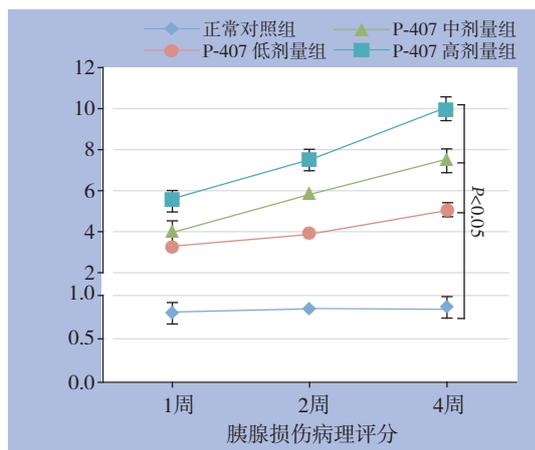


图4 各组大鼠各时间点胰腺损伤病理评分

Figure 4 The pathological scores of pancreatic injuries in each group of rats at different time point

3 讨论

随着人们饮食结构的变化,高脂血症的发病率逐渐升高,导致HTG-AP日益增多。依据最新的《中国急性胰腺炎诊治指南(2019,沈阳)》^[20],HTG-AP具有年轻化、重症化的趋势,因此逐渐成为研究的焦点。既往的基础研究中,学者们大多采用在高脂血症的基础上进一步制备AP,从而构建HTG-AP动物模型,但是对于动物的选择、模型构建的方法并不一致。主要的差异在如何建立稳定、高效、便捷的高脂血症动物模型。有研究发现某些先天性高脂血症动物例如遗传性高脂血症家兔,可以用于实验研究,但这些遗传缺陷的动物来源有限,而且其血脂升高以TC为主^[21-22],与HTG-AP时以TG升高为主^[20, 23]的特性并不一致,所以限制了其应用范围。另外,有学者^[24-25]采用高脂血症表型的转基因小鼠作为研究对象,但是这类动物费用昂贵,而且这种基因修饰的结果可能引发不可预见的“下游”生化事件的发生,从而改变某些疾病本来的发展,因此其应用也受到限制。

目前主要采用高脂饲料喂养法来建立高脂血症动物模型。其具体方法要么采用直接喂养,即动物自由进食高脂饲料引起脂质代谢紊乱,但是动物个体进食量参差不齐,该方法不能保证喂养效果。要么采用灌胃法,将高脂饲料强行以灌胃方式于实验动物;但该方法粗暴,灌胃针可能损伤大鼠食管或者气管;另外还存在以下缺点:如每次的灌胃量受到限制;高脂饲料浓度高,不容易通过灌胃针进入食道等等。既往笔者研究团队

也采用高脂乳剂灌胃法^[26],制备高脂血症模型,但是造模过程较为艰难,也存在上述造模过程中的缺点。因此,本研究试图寻找其他更加稳定、便捷的造模方法。

近年来,采用化学物质建立高脂血症动物模型的方法,取得了良好的效果。有学者^[27]采用Triton-WR1339腹腔注射的方法制备高脂血症动物模型,但是该药物制备模型后TG水平随时间延长并不稳定,限制其应用。poloxamer是一种分子表面活性剂,其通过抑制脂蛋白脂酶和胆固醇进入细胞,导致血浆脂蛋白浓度升高,形成高脂血症。其中P-407作为制备高脂血症动物模型的药物,它的特点是经腹腔注射后血脂水平明显升高,以TG升高为主,并且可以持续维持这种高脂血症状态;同时副作用较小^[28-29]。

因此本研究选择P-407作为制备高脂血症模型的药物。为了探讨其在大鼠造模过程中的剂量,本研究参考相关文献^[29]设定了低、中、高3个剂量组,观察其造模效果和其对肝肾功能的影响。实验结果显示,中剂量组腹腔注射第2周、高剂量组第1周开始,可以获得稳定的高TG血症的状态,此时TG水平>11.3 mmol/L,符合HTG-AP血脂标准。同时本研究也检测该状态下大鼠血清ALT、AST、Cr、BUN的变化,其结果与正常对照组比较差异无统计学意义,说明腹腔注射P-407没有造成肝肾功能的损害,副作用较小。这也为后续实验奠定了基础。在AP造模方面,笔者没有采用胰管注射牛磺胆酸钠法,因为该方法需开腹穿刺胰管,损伤较大。故采用成熟的、创伤更小的腹腔注射精氨酸造模的方法^[30-31]。在上述构建高脂血症动物模型的基础之上,采用腹腔注射2次2.5 g/kg L-精氨酸(pH7.0)(每次间隔1 h)制备AP模型,其结果显示:注射精氨酸后,大鼠血清AMY、LIPA显著升高,光镜下可见胰腺组织出现水肿、胰腺腺泡坏死、出血、炎症细胞浸润等典型AP的表现。

综合上述结果证明:P-407联合精氨酸制备HTG-AP动物模型的方法操作简便,模型稳定,且注射P-407副作用小,可以为HTG-AP后续的相关研究奠定基础。

参考文献

- [1] Weiss FU, Laemmerhirt F, Lerch MM. Etiology and risk factors of acute and chronic pancreatitis[J]. *Visc Med*, 2019, 35(2):73-81. doi:

- 10.1159/000499138.
- [2] Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8):479–496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2.
- [3] 洪育蒲, 余佳, 石乔, 等. 急性胰腺炎腺泡细胞损伤机制研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(12):1541–1546. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.12.015.
- Hong YP, Yu J, Shi Q, et al. Mechanism for injury of pancreatic acinar cells during acute pancreatitis: recent progress[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2019, 28(12):1541–1546. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.12.015.
- [4] Colvin SD, Smith EN, Morgan DE, et al. Acute pancreatitis: an update on the revised Atlanta classification[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, doi: 10.1007/s00261-019-02214-w. [Epub ahead of print]
- [5] Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7):2008–2023. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.041.
- [6] Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis[J]. *BMJ*, 2019, 367:l6227. doi: 10.1136/bmj.l6227.
- [7] Pagliari D, Brizi MG, Saviano A, et al. Clinical assessment and management of severe acute pancreatitis: a multi-disciplinary approach in the XXI century[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(2):771–787. doi: 10.26355/eurrev_201901_16892.
- [8] Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis[J]. *Lancet*, 2015, 386(9988):85–96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60649-8.
- [9] Waller A, Long B, Koyfman A, et al. Acute pancreatitis: updates for emergency clinicians[J]. *J Emerg Med*, 2018, 55(6):769–779. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.08.009.
- [10] Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of infectious etiology of acute pancreatitis[J]. *Gastroenterol Res*, 2017, 10(3):153–158. doi: 10.14740/gr858w.
- [11] Garber A, Frakes C, Arora Z, et al. Mechanisms and management of acute pancreatitis[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018:6218798. doi: 10.1155/2018/6218798.
- [12] 《中国成人血脂异常防治指南》制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- 《Guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adults》Joint committee on the formulation. Guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adults[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007.
- [13] de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(5):649–655. doi: 10.1177/2050640618755002.
- [14] Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(8):689–694. doi: 10.1016/j.ejim.2014.08.008.
- [15] Jo SI, Chang JH, Kim TH, et al. Subsets associated with developing acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia and the severity of pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2019, 19(6):795–800. doi: 10.1016/j.pan.2019.08.002.
- [16] Johnston TP, Korolenko TA, Sahebkar A. P-407-induced Mouse Model of Dose-controlled Hyperlipidemia and Atherosclerosis: 25 Years Later[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 70(5):339–352. doi: 10.1097/FJC.0000000000000522.
- [17] Lee U, Kwon MH, Kang HE. Pharmacokinetic alterations in poloxamer 407-induced hyperlipidemic rats[J]. *Xenobiotica*, 2019, 49(5):611–625. doi: 10.1080/00498254.2018.1466212.
- [18] Saloman JL, Albers KM, Cruz-Monserrate Z, et al. Animal Models: Challenges and Opportunities to Determine Optimal Experimental Models of Pancreatitis and Pancreatic Cancer[J]. *Pancreas*, 2019, 48(6):759–779. doi: 10.1097/MPA.0000000000001335.
- [19] 陈辰, 石乔, 余佳, 等. 氢饱和生理盐水对重症急性胰腺炎肺损伤的作用及对NOX2/ROS/NF-κB通路的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(3):363–369. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.010.
- Chen C, Shi Q, Yu J, et al. Effect of hydrogen-rich saline on lung injury secondary to severe acute pancreatitis in rats and its association with NOX2/ROS/NF-κB pathway[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(3):363–369. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.010.
- [20] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019,沈阳)[J]. *中华胰腺病杂志*, 2019, 19(5):321–331. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2019.05.001.
- Pancreatic Diseases Group of Chinese Society of Gastroenterology, Editorial board of Chinese Journal of Pancreatol, Editorial board of Chinese Journal of Digestion. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute pancreatitis (Shenyang, 2019)[J]. *Chinese Journal of Pancreatol*, 2019, 19(5): 321–331. doi:10.3760/cma.j.issn. 1674-1935. 2019.05. 001.
- [21] Hara T, Tsukada N, Okano M, et al. Progression of calcific aortic valve sclerosis in WHHLMI rabbits[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 273:8–14. doi: 10.1016/j.atherosclerosis. 2018.03.044.
- [22] Shiomi M. The History of the WHHL rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia (I) -contribution to the elucidation of the pathophysiology of human hypercholesterolemia and coronary heart disease[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(2):105–118. doi: 10.5551/jat. RV17038-1.
- [23] Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and

- preventive strategies[J]. Clin J Gastroenterol, 2018, 11(6):441-448. doi: 10.1007/s12328-018-0881-1.
- [24] Pouwer MG, Heinson SE, Behrendt M, et al. The APOE*3-Leiden Heterozygous Glucokinase Knockout Mouse as Novel Translational Disease Model for Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Diabetic Atherosclerosis[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019:9727952. doi: 10.1155/2019/9727952.
- [25] Zhang Y, He W, He C, et al. Large triglyceride-rich lipoproteins in hypertriglyceridemia are associated with the severity of acute pancreatitis in experimental mice[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(10):728. doi: 10.1038/s41419-019-1969-3.
- [26] 周星, 刘黎明, 孙海涛, 等. 脂肪乳剂建立大鼠高脂血症模型的研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19(10):1085-1088. Zhou X, Liu LM, Sun HT, et al. Research of establishing hyperlipidemia model in rats with fat emulsion[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2012, 19(10):1085-1088.
- [27] Millar JS, Cromley DA, McCoy MG, et al. Determining hepatic triglyceride production in mice: comparison of poloxamer 407 with Triton WR-1339[J]. Lipid Res, 2005, 46(9):2023-2028. doi: 10.1194/jlr.D500019-JLR200.
- [28] Loginova VM, Tuzikov FV, Tuzikova NA, et al. Comparative characteristics of lipemia models induced by injections of Triton WR-1339 and poloxamer 407 in mice[J]. Bull Exp Biol Med, 2013, 155(2):284-287. doi: 10.1007/s10517-013-2133-1.
- [29] Pan Y, Li Y, Gao L, et al. Development of a novel model of hypertriglyceridemic acute pancreatitis in mice[J]. Sci Rep, 2017, 7:40799. doi: 10.1038/srep40799.
- [30] 陈述, 黄伍奎, 肖开提·依不拉音, 等. 丹参多酚酸盐对大鼠急性坏死性胰腺炎心肌损伤的防治作用[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(3):300-303. Chen S, Huang WK, Xiaokaiti YBLY, et al. Protective effect of salvianolate on myocardial injury secondary to acute necrotizing pancreatitis in rats[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2012, 21(3):300-303.
- [31] Chen Y, Li W, Xie R, et al. Nuclear Factor- κ B Increases Intracellular Calcium by Upregulation of Na⁺-Ca²⁺ Exchanger 1 in Cerulein-Induced Acute Pancreatitis[J]. Pancreas, 2020, 49(1):111-119. doi: 10.1097/MPA.0000000000001465.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 任瑞宇, 陈瑶, 周慧琴, 等. 一种新型大鼠高脂血症急性胰腺炎模型的构建和评价[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(3):317-323. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.009

Cite this article as: Ren RY, Chen Y, Zhou HQ, et al. Construction and evaluation of a new animal model of hypertriglyceridemia acute pancreatitis in rats [J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(3):317-323. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.03.009



微信扫一扫
关注该公众号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(微信号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知等, 以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联网时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部