

· 综述 ·

树鼯模型在骨代谢疾病中的应用研究进展

韩雨杉 伍雪 赵宏斌* 钱传云

昆明医科大学第一附属医院急诊创伤中心(云南省创伤救治基地),昆明 650032

中图分类号: R589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 10-1250-04

摘要: 高脂血症、动脉粥样硬化及骨质疏松症等代谢性疾病严重威胁人类健康。树鼯的形态、生理机能及生化代谢与人类极为相似,树鼯在脂代谢方面的独特之处可能成为其在研究代谢性疾病的明显优势。本文就近年来树鼯在代谢性疾病中应用的进展作一综述,旨在阐述各种代谢性疾病的树鼯模型,为骨代谢疾病的研究提供借鉴。

关键词: 树鼯;骨代谢疾病;高脂血症;动脉粥样硬化;骨质疏松症

The progress in the application research using tree shrew model of bone metabolic diseases

HAN Yushan, WU Xue, ZHAO Hongbin, QIAN Chuanyun

Trauma Center of Emergency Medicine Department, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University (Trauma Treatment Basement of Yunnan Province), Kunming 650032, China

Corresponding author: ZHAO Hongbin, Email: 596829191@qq.com

Abstract: Metabolic diseases such as hyperlipidemia, atherosclerosis, and osteoporosis have seriously threatened human health. The shape, physiological function and biochemical metabolism of the tree shrew are extremely similar to those of mankind. The distinctive property of the tree shrew in the lipid metabolism is likely to have obvious advantage in the research of metabolic diseases. This paper reviews the progresses the use of the tree shrew in metabolic diseases in recent years, aiming at demonstrating various types of metabolic diseases in tree shrew models, and further providing a reference for later research of bone metabolic diseases.

Key words: Tree shrew; Bone metabolic diseases; Hyperlipidemia; Atherosclerosis; Osteoporosis

树鼯(*Tupaia Belangeris* 或 Tree Shrew)是一种形似松鼠的小型灵长目动物,树鼯体型小,在人工繁殖条件下无明显繁殖季节,孕期短,生殖与发育周期短,出生后 4~6 月就达成年^[1]。树鼯在医学研究中有分布广、数量大、易饲养、成本低及生物进化史更接近于人类的优点。目前树鼯在医学研究中得到广泛应用,随着高脂血症、动脉粥样硬化、及骨质疏松症等代谢性疾病发病率日趋升高,医学实验动物在探求这些疾病的发病机制及防治等方面做出巨大贡献,特别是与人类接近的灵长目动物树鼯的应用,为人类代谢性疾病的研究提供新的思路,本文就树鼯在代谢性疾病中的研究进展作一综述。

1 树鼯与高脂血症(hyperlipidemia, HLP)

高脂血症(hyperlipidemia)是由于脂肪代谢或转运异常导致血浆一种或多种脂质比正常值高^[2],在临床实践中,高脂血症是指空腹血清胆固醇 > 5.69 mmol/L,甘油三酯 > 2.26 mmol/L^[3]。胆固醇代谢涉及的两种主要脂蛋白,即高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL),与甘油三酯在代谢上联系密切,甘油三酯在胆固醇转运蛋白(CETP)的作用下向 HDL、LDL 转移,高甘油三酯血症常伴有 HDL 和 LDL 的异常^[4]。

树鼯血中高密度脂蛋白(HDL)含量较高,约占血脂总量的 70%,HDL 可将血管壁内多余的胆固醇带回肝脏,然后排出体外,降低动脉壁胆固醇含量。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30860389, 81160112);云南省应用基础研究重点资助项目(2011FA033);云南省中青年学术带头人后备人才项目(2010CZ014)

* 通讯作者: 赵宏斌, Email: 596829191@qq.com

早在 1982 年,有学者给予树鼩高胆固醇长期摄食后,树鼩体内的 HDL 含量未发生明显改变,提示树鼩体内 HDL 的代谢特点可能是研究脂代谢的理想动物模型。

但是树鼩体内脂质的构成及代谢机制仍不清楚。CETP 在胆固醇的逆转运中有重要作用,近年来,随着树鼩基因组序列的测定及分析,通过对 CETP 的结构及其在树鼩身上的表达情况,发现树鼩的 CETP 序列与人类有着高度一致性,其一致性高达 81%,比猴(80%)及兔(74%)均高^[5],树鼩 CETP 序列与人类有着如此高的一致性,让树鼩在高脂血症研究中更具优势。此外,HDL 还与载脂蛋白 AV(apoAV)有关,apoAV 大量分布在 HDL 中,可以调节血清中的甘油三酯,调节 HDL 成熟,在树鼩模型中已可以成功的克隆、表达、定位 apoAV^[6],这一研究为深入探求 apoAV 在 HDL 代谢和调节的作用打下了基础。

目前常用于建立高脂血症模型的动物常见的有兔、大鼠、小鼠、豚鼠、金黄地鼠等。兔是最早用于高脂血症模型建立的动物,具有成模速度快、简单可靠、成本低等优点^[7],但是兔为食草动物,在高脂饲养诱发的高脂血症模型中,兔仍不是理想选择。大鼠广泛应用于脂代谢的研究中,高脂饲料喂养法能在短时间内建立高脂血症大鼠模型^[8]。小鼠机体缺乏 CETP,不易形成动脉粥样硬化,特别适合单纯的高脂血症研究^[9],小鼠还常用作转基因高脂血症模型,但是技术难度大,成本高。豚鼠与人一样血液中的胆固醇主要以 LDL 为载体转运,但豚鼠易发生胆固醇代谢紊乱^[10],金黄地鼠脂代谢特征更接近于人类,对胆固醇和脂质高敏感,用于高脂血症造模所需时间短^[11],但是金黄地鼠存在血量少、尾部取血困难、性情不温顺等缺点^[12]。

树鼩具备了以上实验动物的优点,如易饲养、成本低、操作简便等,还有着稳定的脂代谢水平,CETP 序列与人类高度相似,树鼩血清中的 LDL 及 VLDL 分别占总脂量的比例也与人基本相似,但树鼩脂代谢的机制还有待深入研究。

2 树鼩与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)

动脉粥样硬化病变的一个显著特点是脂质浸润和沉积,脂质代谢异常是动脉粥样硬化最重要的危险因素。

树鼩被认为是具有特殊脂质代谢机制的不易感

动脉粥样硬化动物,有研究发现给树鼩饲喂高脂、高胆固醇饲料数周后,血清高密度脂蛋白、胆固醇的比例增高,而低密度脂蛋白在总胆固醇中的比例下降^[13],使动脉壁很难形成粥样斑块,树鼩常用于动脉粥样硬化的预防及发生机制的研究。近年来,随着动脉粥样硬化的深入研究,对于树鼩抗动脉粥样硬化模型的研究已从血清脂蛋白的构成转向树鼩体内与抗动脉粥样硬化的蛋白及基因的研究。树鼩血清中胆固醇转运蛋白(CETP)和磷脂转运蛋白(PLTP)活性低导致高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)的比率增高,从而使树鼩具有抗动脉粥样硬化的能力^[14]。在树鼩动脉粥样硬化模型中,树鼩消化道组织 NPC1L1(Niemann-PickC1-Likel)基因表达增加,与脂肪代谢小肠组织中 NPC1L1 的高表达有关,NPC1L1 可能参与了血脂紊乱的病理生理过程,但是 NPC1L1 与促成动脉粥样硬化的发生机制还有待研究^[15]。树鼩模型在抗动脉粥样硬化机制的研究中还将得到广泛应用。

动脉粥样硬化模型建立的常用方法是高脂饲养法,常用的动物是兔、鼠、鹌鹑等,兔与人类的胆固醇代谢不完全一致,病变部位与人类也不同;大鼠和小鼠易得和易饲养,具有抗 AS 的特性,是目前研究 AS 常用的动物;鹌鹑能自发形成动脉粥样硬化^[16],动脉病变与人类早期脂肪斑块相似,但是家养鹌鹑主要用于为人类提供蛋和肉的需要,作为实验动物尚缺乏规范和标准^[17]。灵长目动物由于成本昂贵,限制了其在 AS 中的研究。

作为灵长目动物的树鼩,不仅价格低廉,易得易饲养,能抗 AS,而且与常用的实验动物大鼠和小鼠相比,更接近于人类^[18],而且树鼩肠蠕动比大鼠快,胆固醇排出也较大鼠快^[19],在动脉粥样硬化发病机制探索研究中,树鼩更具优势。

3 树鼩与骨质疏松症(osteoporosis, OP)

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量减少,骨微结构破坏,骨脆性增加和易于骨折为特征的代谢性骨病^[20]。

虽然很早就有文献报道了树鼩的全身骨骼形态与灵长目及其相似,但树鼩在骨代谢方面的研究还不完善,目前对树鼩骨的研究还局限在不同性别的骨骼形态及解剖差异上^[21],对于树鼩的骨代谢标志物及树鼩模型在骨质疏松方面的研究更少见。骨质疏松症和心血管疾病有着共同的危险因子^[22],预防心血管疾病的措施也能减少骨量丢失和继发性骨折

的风险^[23]。动脉粥样硬化是心血管疾病发生的重要病理过程,目前大量的研究表明,动脉粥样硬化与骨质疏松症存在联系,骨质丧失越多,血管钙化的程度越严重^[24],骨质中的钙代谢与两种疾病有关,但是在老年女性中补钙并不会促进动脉内膜硬化^[25],提示促进动脉钙化的钙来自骨质。高血脂是动脉粥样硬化病变形成的主要因素,也影响硬化动脉供养的骨代谢异常^[26],研究发现具有降血脂作用的他汀类药物也能抗骨质疏松^[27],治疗骨质疏松的双膦酸盐也能够抑制 AS^[28],他汀类药物能通过刺激骨基质蛋白-2 (BMP-2) 的表达和血管内皮生长因子的产生来增加骨密度^[29],钙代谢及降血脂药物的应用可以说明骨质疏松症与动脉粥样硬化在发病上有相似之处。

目前用于建立骨质疏松模型的动物最常见有大鼠、兔、山羊等。大鼠卵巢切除造成的骨质疏松模型很常用,因其能正确模拟成年妇女激素缺乏的临床特性及对激素替代疗法的反应,但大鼠的骨骼生长状况与人类不尽相同。兔与大鼠相比,其骨代谢比大鼠更接近于人,因为在兔胫骨的病理切片显示兔骺板多数钙化并消失,这一点与人及其相似。在羊骨质疏松模型中,羊产生类似于人类的骨代谢、结构和力学性能的变化^[30],羊作为大动物模型在临床研究中比啮齿类的小动物更具优势^[31],但羊没有自然绝经期,与人类有着相异的消化系统,为反刍动物^[32],羊的骨代谢有季节性变化,羊在冬季骨密度最低,春季和夏季骨密度升高^[33],这些与人类不同的特点限制了羊模型的建立。目前对正常树鼩的骨微结构、骨代谢研究还不完善,但是树鼩骨骼形态与灵长目的相似性,并且克服了大型灵长目动物如猴因为昂贵而在实验中应用受限的特点。探究树鼩的骨代谢可能为骨质疏松及动脉粥样硬化的发病机制提供有力依据,树鼩模型在骨质疏松的应用还需多次实践。

4 展望

树鼩的开发利用已经进入了一个新的发展时期,随着树鼩人工繁育的规模化和规范化,树鼩间的变异程度可有效减小,树鼩代谢相关研究结果的可比性能明显提高。同时应用树鼩应严格遵守实验动物相关规定及实验动物伦理学的要求来进行。随着树鼩生理机制的进一步研究及树鼩疾病模型的成功建立,树鼩将会为人类代谢性疾病研究提供新的突破点。

【 参 考 文 献 】

[1] Xu L, Zhang Y, Liang B, et al. Tree shrews under the spot light: emerging model of human diseases [J]. Zoological Research, 2013, 34 (2) : 59-69.

[2] 马衣拉·买买提. 他汀类药物治疗高脂血症的临床疗效 [J]. 中国医学创新, 2013, 10 (23) : 43-44.

Maira Maimaiti. The Effect of Simvastatin on Genes Related to High Blood Lipid [J]. Medical Innovation of China, 2013, 10 (23) : 43-44. (in Chinese)

[3] 刘玉华. 高脂血症患者血流变学指标的变化与分析 [J]. 医学理论与实践, 2013, 26 (4) : 500-501.

Liu Yuhua. Patients with hyperlipidemia analysis with the change of hemorheology learn index [J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2013, 26 (4) : 500-501. (in Chinese)

[4] Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97 (9) : 2969-2989.

[5] Liu HR, Chen BS, et al. Structure and function of cholesteryl ester transfer protein in the tree shrew [J]. Lipids, 2011, 46 (7) : 607-616.

[6] Li GP, Luo HR, et al. Cloning and characterization of a novel apolipoprotein gene, apolipoprotein AV, in tree shrew [J]. Molecular Biology Reports, 2013, 40 (9) : 5428-5438.

[7] Nasim Dana, Shaghayegh Haghjooy Javamard, Sedigheh Asgari, et al. The effect of Aloe vera leaf gel on fatty streak formation in hypercholesterolemic rabbits [J]. J Res Med Sci, 2012, 17 (5) : 439-442.

[8] 张红星, 王琼, 乐薇, 等. 高脂血症大鼠模型建立的动态研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2011, 13 (1) : 19-23.

Zhang HX, Wang Q, Yue W, et al. Dynamic research on establishment of hyperlipidemia in rat model [J]. Journal of Hubei University of Chinese Medicine, 2011, 13 (1) : 19-23. (in Chinese)

[9] Makoto Fujimoto, Koichi Tsuneyama, Chen SY, et al. Study of the effects of monacolin K and other constituents of red yeast rice on obesity, insulin resistance, hyperlipidemia, and nonalcoholic steatohepatitis using a mouse model of metabolic syndrome [J]. Evid Based Complement Alternat Med. 2012 (12) : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3541547/> DOI:10.1155/2012/892697.

[10] 宋鑫, 高南南, 杨润梅, 等. 豚鼠高脂血症模型 LDL-C 代谢紊乱的机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2012 (5) , 28 (3) : 342-346.

Song X, Gao NN, Yang RM, et al. Mechanism of hyperlipidemic LDL-C metabolic disorder in the guinea pig [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2012, 28 (3) : 342-346. (in Chinese)

[11] Yang KM, Yang L, Zhu HB. Establishment and dynamic ultrasonic imaging analysis of hamster models of hyperlipidemia [J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2013, 23 (4) : 5-11.

- [12] Lian ZQ, Li Y, Gao J, et al. A novel AMPK activator, WS070117, improves lipid metabolism disorders in hamsters and HepG2 cells[J]. *Lipids in Health and disease*, 2011, 10(1): 67-69.
- [13] 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.
Zeng WW, Zhang J, Chen BS, et al. Analysis of cDNA and protein structure of tree shrew cholesterol ester transfer protein [J]. *National Medical Journal of China*, 2001, 81(21): 1316-1320. (in Chinese)
- [14] Liu HR, Wu G, 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 in Health and Disease*, 2010, 9(10): 114.
- [15] 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, (3): 18-21.
Chen LL, Wu XY, Zhang LQ, et al. Expression and significance of Niemann-pickC1-like 1 in small intestine and liver of tree shrews with atherosclerosis [J]. *Journal of Kunming Medical University*, 2013, (3): 18-21. (in Chinese)
- [16] Murakami S, Sakurai T, Tomoike H, et al. Prevention of hypercholesterolemia and atherosclerosis in the hyperlipidemia and atherosclerosis-prone Japanese (LAP) quail by taurine supplementation [J]. *Amino Acids*, 2010, 38(1): 271-278.
- [17] 王丽莎, 庞有志. 鹌鹑的实验动物学价值[J]. *生物学通报*, 2013, 48(5): 8-11.
Wang LS, Pang YZ. The experimental zoology value of quail [J]. *Bulletin of Biology*, 2013, 48(5): 8-11. (in Chinese)
- [18] Fan Y, Huang ZY, et al. Genome of Chinese tree shrew [J]. *Nature Communications*, 2013, 5: 1-9.
- [19] 陈丽玲, 刘汝文, 何保丽, 等. 树鼩胃肠排空与大小鼠的比较[J]. *实验动物与比较医学*, 2012, 32(4): 1-2.
Chen LL, Liu RW, He BL, et al. The comparison of gastric emptying between tree shrew and mice [J]. *Laboratory Animal and Comparative Medicine*, 2012, 32(4): 1-2. (in Chinese)
- [20] Meeta CV, Harinarayan Raman Marwah, et al. Clinical practice guidelines on postmenopausal osteoporosis: An executive summary and recommendations [J]. *J Midlife Health*, 2013, 4(2): 107-126.
- [21] 李波, 张荣平, 李进涛, 等. 树鼩解剖数据的测定与分析[J]. *动物学研究*, 2013, 34(2): 132-138.
Li B, Zhang RP, Li JT, et al. Measurement and analysis of anatomical parameter values in tree shrews [J]. *Zoological Research*, 2013, 34(2): 132-138. (in Chinese)
- [22] Carbone L, Buzkova P, Fink HA, et al. Hip fracture and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study [J]. *Eur Heart*, 2010, 31: 77-84.
- [23] Debby den Uly, Mike T Nurmohamed, Lilian HD van Tuyl, et al. (Sub) clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2011, 13(1): 5-24.
- [24] 侯建明, 林建立, 林庆明, 等. 老年男性动脉硬化及骨质疏松症与 AHSR 基因多态性的关系[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2008, 12(1): 91-96.
Hou JM, Lin JL, Lin QM, et al. The relationship of atherosclerosis and osteoporosis and polymorphisms of Alpha2-HS glycoprotein in elderly male [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2008, 12(1): 91-96. (in Chinese)
- [25] Joshua R Lewis, Kun Zhu. 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/OL]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2013, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/DOI:10.1002/jbmr.2117>.
- [26] Jian Sheng, Chen, Chris, Hogan, Greg Lyubomirsky. Women with cardiovascular disease have increased risk of osteoporotic fracture [J]. *Calcif Tissue Int*, 2011, 88: 9-15.
- [27] Abdul-Majeed S, Mohamed N, et al. A review on the use of statins and tocotrienols, individually or in combination for the treatment of osteoporosis [J/OL]. *Curr Drug Targets*, 2013, 8, <http://www.Ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23848479>.
- [28] Samy I, McFarlane, Ranganath Muniyappa, et al. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and bony arteries, is there a link? [J]. *Endocrine*, 2004, 23(1): 1-10.
- [29] Ibrahim NI, Mohamed N, Shuid AN. Update on statins: Hope for osteoporotic fracture healing [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(13): 1524-1532.
- [30] 程立明, 丁铭, 李子荣, 等. 羊骨质疏松模型在人类骨科研究中的作用[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14(6): 441-449.
Cheng LM, Ding M, Li ZR, et al. The sheep as a large osteoporotic model for orthopaedic research in humans [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2008, 14(6): 441-449. (in Chinese)
- [31] Li ZY, Peng SL, Pan HB, et al. Microarchitecture and nanomechanical properties of trabecular bone after strontium administration in osteoporotic goats [J/CD]. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 145: 39-46, <http://www.springer.com>, DOI: 10.1007/s12011-011-9158-y.
- [32] Wang L, Zhang ZM, Zhen XZ, et al. Characteristics of osteoporosis models of ovarioectomy goats [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2012, 12(7): 1303-1306.
- [33] Arens D, Sigrist I, Alini M, et al. Seasonal changes in bone metabolism in sheep. *Vet J*, 2007, 174(3): 585-591.

(收稿日期: 2013-12-04; 修回日期: 2014-02-11)

树鼩模型在骨代谢疾病中的应用研究进展

作者: [韩雨杉](#), [伍雪](#), [赵宏斌](#), [钱传云](#), [HAN Yushan](#), [WU Xue](#), [ZHAO Hongbin](#), [QIAN Chuanyun](#)

作者单位: [昆明医科大学第一附属医院急诊创伤中心 云南省创伤救治基地, 昆明, 650032](#)

刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期): 2014(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201410025.aspx