

泊洛沙姆 407 诱发金黄地鼠脂质代谢紊乱模型及其初步机制

刘 泉, 刘率男, 李林忆, 陈致瑜, 雷 蕾, 张 宁, 申竹芳*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 中草药物质基础与资源利用教育部重点实验室, 北京 100050)

摘要: 采用泊洛沙姆 (poloxamer 407, P-407) 诱导金黄地鼠形成脂质代谢紊乱实验动物模型, 并对其脂质代谢紊乱机制进行初步探讨; 同时评价该模型对两类市售调脂药物的反应性。选择 6 周龄的雄性金黄地鼠腹腔注射 P-407, 首剂量为 $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 之后每 72 h 以 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的维持剂量腹腔注射。与正常对照组相比, 模型组血清中 TG、TC、free-CHO、CE、FFA 及 apoB 的水平均显著升高, LDL-C 也有明显升高趋势; 另外, 模型组血清 MDA 和 NO 的含量显著增加。考察肝脏中脂质转运相关酶基因的转录水平变化, 发现该模型肝脏中 LCAT 及 SR-B I 的 mRNA 表达水平降低, HMG-CoA 还原酶 mRNA 表达水平显著增加, 以上 3 种酶的基因表达差异可能参与导致了该模型血脂代谢紊乱。在该脂质代谢紊乱模型中, 分别给予非诺贝特 ($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和阿托伐他汀 ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 每日灌胃 1 次, 连续 2 周, 两种药物均可显著改善其血清脂质代谢紊乱和机体氧化应激及炎症状态。研究提示, 雄性金黄地鼠通过连续多次腹腔注射 P-407 可形成持续性高血脂症, 方法简便、形成时间短, 且对药物的反应性良好。

关键词: 血脂异常; 金黄地鼠; 脂质代谢; 调脂药物

中图分类号: R965

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 04-0406-06

A dyslipidemia animal model induced by poloxamer 407 in golden hamsters and pilot study on the mechanism

LIU Quan, LIU Shuai-nan, LI Lin-yi, CHEN Zhi-yu, LEI Lei, ZHANG Ning, SHEN Zhu-fang*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Key Laboratory of Bioactive Substances and Resources Utilization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education of PRC, Beijing 100050, China)

Abstract: The aim of this study is to establish a simple and stable model like poloxamer 407 (P-407)-induced dyslipidemia of golden hamster model, and investigate the mechanism of lipid metabolism disturbance in this model. PPAR α agonist and HMG-CoA reductase inhibitor were administrated to validate the efficacy on regulating lipid metabolism in the dyslipidemia golden hamster model. Six weeks male golden hamsters were chosen to inject P-407 intraperitoneally at a bolus dose of $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, an intermittent injection at a dose of $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ every 72 hours after the bolus. The results showed that P-407-induced golden hamster model characterized as increased serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), free cholesterol (free-CHO), cholesteryl ester (CE), free fatty acids (FFA) and apoB levels, and the hyperlipidemia state maintained at a stable level persistently. Meanwhile, augmented malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) level was observed. LCAT and SR-B I mRNA levels in liver of model group were down-regulated (expression ratio is 0.426; 0.783), while HMG-CoA reductase mRNA level was up-regulated (expression ratio is 1.493) compared with those of the normal group. The serum cholesterol and triglyceride levels were significantly lower in P-407-induced dyslipidemia hamster model after treated with atorvastatin (Ato) at a dose of $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ or fenofibrate (Fen) at $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ for two

收稿日期: 2010-11-23.

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2009ZX09303-003); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金 (2006QN30).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-83172669, E-mail: shenzhf@imm.ac.cn

weeks. These findings suggest that serum lipid distribution in dyslipidemia golden hamster is similar to that of human, and which may be relevant to the disturbance of the enzymes expression involved in lipid metabolism in liver. Results obtained from this study support the concept that dyslipidemia golden hamster may be an adequate animal model to evaluate the efficacy of lipid-lowering agents.

Key words: dyslipidemia; golden hamster; lipid metabolism; lipid-lowering agent

脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化 (AS)、冠心病、2 型糖尿病等多种疾病的主要诱发因素之一^[1]。在调脂药物的研发和评价中, 选择理想、实用的动物模型是关键。目前常用的脂质代谢异常模型分为自发性、化学物质诱导和转基因等 3 类, 常选择的动物种类主要有家兔、大鼠、小鼠、豚鼠等。但研究发现家兔、大鼠和小鼠形成的高血脂动物模型与人类脂质代谢特点存在一定差异^[2-5], 特别是血浆胆固醇及载脂蛋白成分多样, 没有胆固醇酯转移蛋白的活性, 且其血脂较低而不稳定, 血清 TG 和 TC 不能同时升高, 不能很好地模拟人类的高脂血症状态^[6, 7]。近年, 国外曾有研究报道了金黄地鼠 (golden hamster, *Mesocricetus auratus*)^[8, 9]的脂质代谢与人类更为相近, 可能更适合于建立类似人类脂质代谢紊乱特征的高血脂动物模型。以往多以高脂饲料喂养或小剂量多次注射链脲霉素等方法形成高血脂动物模型, 但模型的形成时间长, 且费用较高。近 10 年来, 采用泊洛沙姆 407 (P-407) 诱导形成高血脂实验动物模型的方法逐渐增多, 主要因其具有毒性小、模型形成时间短等特点, 但并未见采用 P-407 和金黄地鼠形成脂质代谢紊乱模型的相关报道。本研究将选择药用辅料 P-407 作为诱导剂, 采用金黄地鼠建立简单快速、类似人类脂质代谢紊乱特点且经济实用的金黄地鼠脂质代谢紊乱模型, 并从血清和肝脏的脂质转运、代谢相关酶的转录水平变化等方面探讨该模型初步机制。

材料与方法

实验动物 雄性金黄地鼠 (6 周龄), SPF 级, 体重 120~130 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证编号 SCXK (京) 2002-0003。

药品与试剂 泊洛沙姆 (poloxamer 407, P-407) 购自 Sigma 公司; 甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 等测定试剂盒 (北京中生北控生物科技股份有限公司); 游离胆固醇 (free-CHO)、胆固醇酯 (CE) 等测定试剂盒 (北京普利莱基因技术有限公司); 游离脂肪酸 (FFA) 测定试剂盒 (日本第一化学药品

株式会社); 载脂蛋白 A-I (apoA-I)、载脂蛋白 B (apoB) 测定试剂盒 (北京利德曼生化技术有限公司); 超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、一氧化氮 (NO) 等测定试剂盒 (南京建成生物工程研究所); 反转录试剂、Real-time PCR 试剂盒 [宝生物工程 (大连) 有限公司]。引物由上海英骏生物技术有限公司合成。非诺贝特 (fenofibrate, Fen) 片剂由北京益民药业有限公司提供; 阿托伐他汀 (atorvastatin, Ato) 购自辉瑞制药有限公司。

主要仪器 μ -Quant 酶标仪 (美国 Bio-Tek 公司); JY-92 II 型超声破碎仪 (宁波新芝科技股份有限公司); 3-18K 型低温高速离心机 (德国 Sigma 公司); HZQ-C 空气浴振荡器 (哈尔滨东明医疗仪器厂); PTC-200 多功能型热循环仪 (Bio-Rad 公司); ABI7000 型荧光定量 PCR 仪 (美国应用生物系统公司)。

模型形成及动物分组 选择 6 周龄雄性金黄地鼠 40 只, 其中 10 只作为正常对照, 另 30 只动物用于形成脂质代谢紊乱模型。于实验第 1、4、7 天, 分别以 300、200 和 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量腹腔注射 P-407 溶液, 正常对照组 (normal, $n = 10$) 腹腔注射等体积生理盐水, 注射前动物均禁食 4 h, 于每次注射后第 24 和 48 h 测定血 TG 和 TC 水平, 用于考察模型脂质代谢随时间的变化趋势及脂质代谢紊乱特点; 依据第 1 次注射至第 7 天后模型组血脂的变化趋势和特点, 于第 8 天依据 TG 和 TC 水平, 将模型组金黄地鼠均分为 3 组, 每组 10 只: 分别为模型组 (model), 非诺贝特治疗组 (Fen, 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和阿托伐他汀治疗组 (Ato, 50 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 灌胃给药, 每日 1 次。同时为了维持模型的高血脂水平, 其后仍然为每 72 h 注射 P-407 维持剂量 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。给药至第 15 天时, 处死动物, 收集血样, 保留肝脏组织, 测定相关血液及肝脏生化指标, 并考察该模型肝脏脂代谢相关酶活性及转录水平的改变。

血清和肝脏生化指标测定 动物血样标本离心 10 min (6 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$), 取血清测定其脂质含量和氧化应激相关指标, 包括 TG、TC、free-CHO、CE、FFA、LDL-C、HDL-C、apoA-I、apoB、SOD、MDA 和

NO 等。取肝脏在冰冷的生理盐水中漂洗, 除去血液, 滤纸拭干, 称重约 100 mg, 超声破碎 (200 W, 8 s, 4 次), 匀浆介质是预冷的生理盐水, 用低温高速离心机 $12\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液, 根据试剂盒说明书进行肝脏脂质含量测定。

肝脏脂质代谢相关基因表达水平的变化 采用实时荧光定量 PCR (real-time PCR) 方法, 研究该模型及给药组肝脏中脂质代谢、转运相关酶在基因水平的变化, 主要包括羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMG-CoA reductase)、卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (LCAT)、高密度脂蛋白受体清道夫受体 B I (SR-B I)、过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR α) 基因。各组随机取 3 只动物的肝脏组织 100 mg 左右, 按照总 RNA 提取试剂盒和反转录试剂盒操作步骤提取纯化 RNA, 并反转录为 cDNA, 进行 PCR 反应, 实验重复 3 次。引物序列为 HMG-CoA reductase: 5'-AACACCTGAAGGGTTTGCAG-3' (sense), 5'-TATAGAGGTTGCGTCCTGCC-3' (antisense), 产物长度 104 bp; LCAT: 5'-TGGATGTGCTACCGTAAGACA-3' (sense), 5'-TGTGGTTGTAGACAATCCTGGT-3' (antisense), 产物长度 115 bp; SR-B I: 5'-TTTGGAGTGGTAGTAAAAAGGC-3' (sense), 5'-TGACATCAGGGACTCAGAGTAG-3' (antisense), 产物长度 71 bp; PPAR α : 5'-AGAGCCCCATCTGTCCTCTC-3' (sense), 5'-ACTGGTAGTCTGCAAAACCAAA-3' (antisense), 产物长度 153 bp; β -actin: 5'-GGCTGTATCCCCCTCCATCG-3' (sense), 5'-CCAGTTGGTAACAATGCCATGT-3' (antisense), 产物长度 154 bp。扩增采用两步法进行, 条件为第 1 步: 预变性, $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 s; 第 2 步: PCR 反应, $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 s \rightarrow $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 31 s; 融解曲线, 共 40 个循环。将各组样本的

C_t 值通过与其内参基因 β -actin 的 C_t 值进行处理计算出 $2^{-\Delta\Delta C_t}$, 以消除各个样本量的误差, 使数据统一化, 并比较各实验组不同基因的表达差异。

统计学分析 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异的比较采用 t 检验。Real-time PCR 数据采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法处理。

结果

1 泊洛沙姆 407 诱发金黄地鼠形成脂质代谢紊乱

金黄地鼠腹腔注射 P-407 后, 其血清 TG 和 TC 随时间变化的曲线如图 1 所示, 正常对照组 (normal) 的血清 TG 和 TC 分别约为 150 和 $50\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 。模型组 (model) 的血清 TG 和 TC 峰值分别出现在注射 P-407 后第 24 和 48 h, 水平分别维持在 600 和 $150\text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 左右, 与正常对照组相比分别升高 4 倍和 3 倍, 并且上升幅度适中。在第 2 次注射维持剂量后即可形成血脂水平稳定在一定范围内的、较理想的脂质代谢紊乱模型。

2 非诺贝特和阿托伐他汀可改善脂质代谢紊乱金黄地鼠血清和肝脏中脂质代谢相关指标

由表 1 结果可见, 已形成的脂质代谢紊乱金黄地鼠模型组 (model) 与正常对照组 (normal) 相比, 血清 TG 和 FFA 水平显著增加 ($P < 0.001$); 血清 TC 和 free-CHO 水平显著升高 ($P < 0.001$), 且 CE 水平减少 ($P < 0.01$); 同时发现 LDL-C/HDL-C 比率增加, 载脂蛋白 apoB (LDL-C 重要组成之一) 水平显著升高 ($P < 0.001$), HDL-C 和 apoA-I 水平未见显著变化。脂质代谢紊乱金黄地鼠模型的肝组织 TG 含量显著增加, 但肝组织 TC 含量变化不明显 (表 2)。

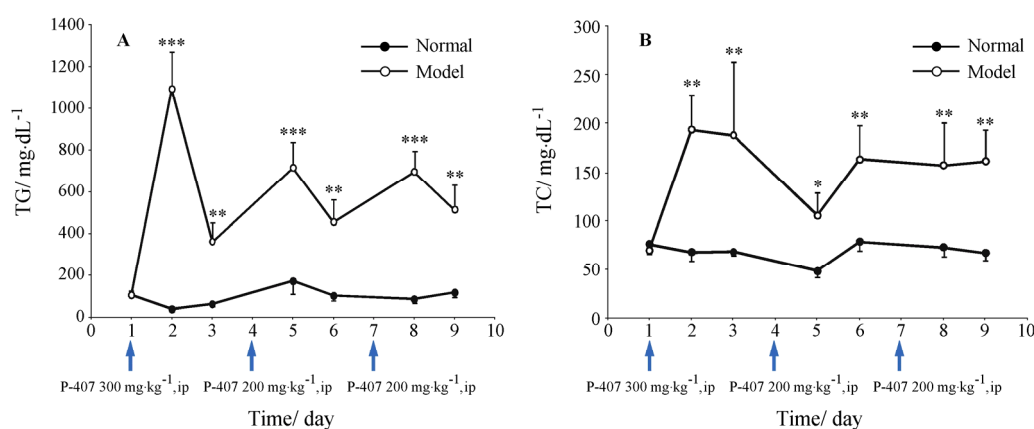


Figure 1 The serum lipid profile in P-407 induced dyslipidemia golden hamster. A: Serum triglyceride (TG) level; B: Total cholesterol (TC) level. $n = 10$, $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs normal group. Arrow represents the day of injection

Table 1 Serum lipid responses to marketed lipid-lowering agents in P-407-induced dyslipidemia golden hamster. $n = 10$, $\bar{x} \pm s$. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs normal group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ vs model group

Parameter	Normal	Model	Fen (100 mg·kg ⁻¹)	Ato (50 mg·kg ⁻¹)
TG/mg·dL ⁻¹	52.1 ± 18.3	823.5 ± 167.2***	481.9 ± 256.9##	308.5 ± 231.8###
TC/mg·dL ⁻¹	101.3 ± 33.6	239.0 ± 51.4***	139.6 ± 52.6##	129.2 ± 59.2##
LDL-C/mg·dL ⁻¹	89.7 ± 47.3	124.9 ± 37.6	88.0 ± 30.6#	67.8 ± 22.7##
free-CHO/mg·dL ⁻¹	43.6 ± 34.8	212.0 ± 63.8***	109.0 ± 63.9##	86.7 ± 71.6##
CE/mg·dL ⁻¹	63.6 ± 13.0	27.2 ± 22.6**	30.6 ± 13.9	42.6 ± 15.1
FFA/μEq·L ⁻¹	187.7 ± 3.7	273.9 ± 23.4***	217.3 ± 18.7###	229.3 ± 27.1##
apoB/mg·dL ⁻¹	10.8 ± 5.7	36.5 ± 9.3***	32.6 ± 13.3	23.9 ± 12.1#

Table 2 Hepatic lipid responses to marketed lipid-lowering agents in P-407-induced dyslipidemia golden hamster. $n = 10$, $\bar{x} \pm s$. ** $P < 0.01$ vs normal group; ## $P < 0.01$ vs model group

Group	Dose/mg·kg ⁻¹	TG/mg·g ⁻¹ (liver)	TC/mg·g ⁻¹ (liver)
Normal	—	7.02 ± 1.45	1.45 ± 0.34
Model	—	9.58 ± 1.51**	1.51 ± 0.21
Fen	100	9.97 ± 1.42	1.42 ± 0.17
Ato	50	11.42 ± 3.86	1.08 ± 0.25##

给予市售调脂药物非诺贝特和阿托伐他汀治疗 2 周后, 脂质代谢紊乱金黄地鼠模型血清 TG、TC、free-CHO、LDL-C、FFA 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$), 脂质代谢紊乱得到明显改善。上述研究表明, PPAR α 激动剂类和 HMG-CoA 还原酶抑制剂类降脂药物在该模型上均有明显调脂作用, 进一步说明此模型可用于这两类药物的研究及药效评价。

3 脂质代谢紊乱金黄地鼠血清中抗氧化指标的改变及调脂药物的影响

由表 3 可见, 脂质代谢紊乱金黄地鼠模型 (model) 与正常对照组 (normal) 相比, 其血清 SOD 活力显著降低 ($P < 0.001$), 且 MDA 和 NO 含量明显增加 ($P < 0.01$ 、 $P < 0.05$), 说明该模型机体抗氧化能力下降, 氧自由基和硝基自由基含量增加; 非诺贝特和阿托伐他汀治疗后, 其血清 SOD 活性一定程度增加, MDA 及 NO 含量显著降低 ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$), 机体氧化应激状态得到一定程度改善。

Table 3 Effects of fenofibrate (Fen) and atorvastatin (Ato) on serum SOD, MDA and NO levels in P-407-induced dyslipidemia golden hamster treated for two weeks. $n = 10$, $\bar{x} \pm s$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs normal group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs model group

Group	Dose/mg·kg ⁻¹	SOD/U·mL ⁻¹	MDA/μmol·L ⁻¹	NO/μmol·L ⁻¹
Normal	—	196.9 ± 67.1	6.1 ± 0.9	10.0 ± 9.2
Model	—	73.7 ± 20.0***	24.1 ± 12.0**	64.3 ± 34.0*
Fen	100	96.6 ± 23.6	11.8 ± 5.3#	25.3 ± 18.8#
Ato	50	117.0 ± 30.5###	8.1 ± 2.3###	14.6 ± 9.0##

4 脂质代谢紊乱金黄地鼠肝脏中脂质代谢相关基因变化及调脂药物的影响

脂质代谢紊乱金黄地鼠模型组肝脏中 LCAT 和 SR-B I 的转录水平较正常对照组显著降低, HMG-CoA 还原酶的转录水平明显升高, 但是 PPAR α 的表达水平未见显著变化。给予市售调脂药物阿托伐他汀和非诺贝特后, 脂质代谢紊乱模型肝脏中 LCAT、SR-B I 和 PPAR α 的表达水平显著上调, 且不同程度下调肝脏中 HMG-CoA 还原酶的表达水平 (图 2)。

讨论

本研究中证实, 腹腔注射 P-407 后金黄地鼠的血清 TC、TG 能够同时较长期、稳定地维持在较高水平, 并且血清 free-CHO、LDL-C、apoB、FFA 等脂质相关指标也均显著升高, 血清 CE 活性减低, 其血脂异常变化确实与人类高血脂病症较接近。另外, 此模型还具有高氧化应激、低炎症特点, 如果长期维持该状态可能会进一步导致其发生胰岛素抵抗、血管内皮功能紊乱以及动脉粥样硬化斑块的形成、发生和发展等^[10]。

在建立该模型的方法研究过程中, 发现以下几种因素对模型的形成存在显著影响。① 在给药途径选择上, P-407 腹腔注射引起血脂升高的幅度较灌胃给药显著; ② 在动物性别选择上, P-407 诱导雄性金黄地鼠血脂异常较雌性明显, 并且周龄小 (6 周) 的金黄地鼠血脂异常个体差异较周龄大 (24 周) 的动物小; ③ 在选择合适的维持剂量及给药间隔时间方面, 血清 TG 和 TC 稳定峰值时间分别出现在首剂量注射后的第 24 和 48 h, 而在血脂水平下降阶段给予维持注射剂量 P-407, 可使血脂水平稳定在一定范围。

P-407 是一种高分子非离子型表面活性剂, 在家兔的静脉注射毒性试验中, 500 mg·kg⁻¹ 以内均属安全范围, 并且大鼠和小鼠的静脉注射半数致死剂量为 1~7.5 g·kg⁻¹, 因此具有毒性低、刺激性小, 且诱发血

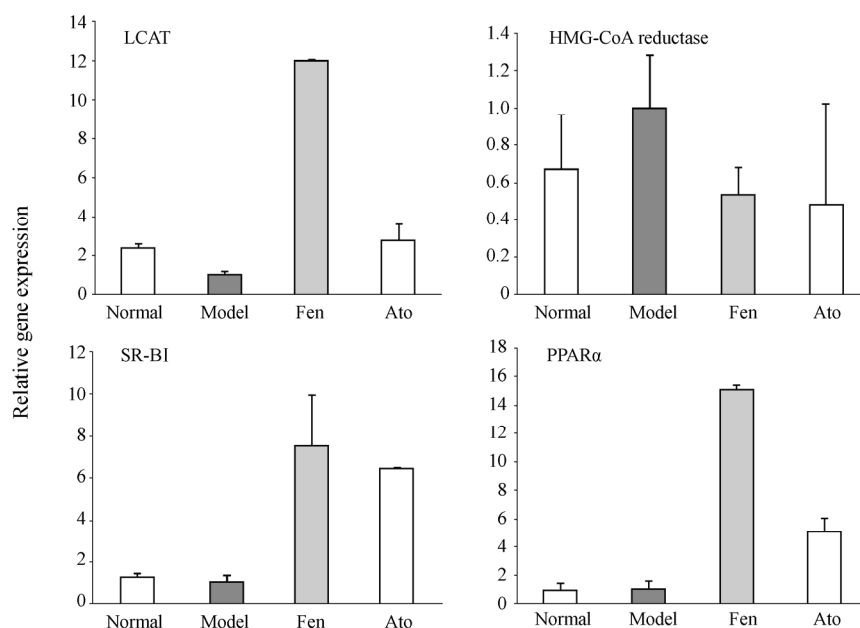


Figure 2 Hepatic enzyme mRNA expressions involved in lipid metabolism in P-407-induced dyslipidemia golden hamster, treated separately with fenofibrate (Fen, 100 mg·kg⁻¹) and atorvastatin (Ato, 50 mg·kg⁻¹) for two weeks. A comparative threshold cycle (CT) method was used for relative quantification of gene expression using β -actin for normalization. Measurements were carried out in triplicate for each sample. Data represents the mean of at least three independent experiments

脂升高时间短等特点^[11, 12], 但目前对其诱导血脂升高的具体机制还并不十分清楚。因此, 本研究考察了 P-407 刺激后金黄地鼠肝脏中脂质代谢相关酶的基因表达变化。P-407 能够显著上调金黄地鼠肝脏中 HMG-CoA 还原酶的 mRNA 表达水平, 并下调 LCAT 的表达水平。其中 HMG-CoA 还原酶是胆固醇合成过程中的限速酶, 卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 是催化胆固醇酯 (CE) 合成的关键酶, 这两种蛋白主要参与胆固醇的合成和酯化, 是影响机体胆固醇水平的关键酶。因此, P-407 升高血清胆固醇的作用可能是通过对这两个酶的调节实现的。生化指标测定时作者并未发现肝脏内胆固醇含量增加, 这可能与肝脏内与胆固醇转运相关其他酶活性的变化有关, 本研究并未发现关键改变所在, 这也提示 P-407 在引起肝脏脂质合成发生改变时, 也可能对其摄取和分泌环节产生影响。另外, 在观察肝脏生化指标时发现, P-407 能够诱导肝脏中甘油三酯的堆积, 并引起血清甘油三酯升高, 但模型肝脏中 PPARα 的基因表达并未发生显著变化, 因此 P-407 对甘油三酯水平的影响可能不依赖于 PPARα 途径。通过考察该模型对已有常用调血脂药物的反应性, 发现非诺贝特能够明显上调肝脏中 PPARα、LCAT 和 SB-R I 的基因表达, 同时对 HMG-CoA 还原酶的基因表达具有一定的抑制作用; HMG-CoA 还原酶抑制剂阿托伐他汀

除对 HMG-CoA 还原酶具有显著抑制作用外, 对 PPARα、LCAT 和 SB-R I 的基因表达也具有一定的上调作用。因此, 两种调脂药物作预防给药和治疗性给药, 在该脂质代谢紊乱金黄地鼠模型中均具有较好的降血脂效果, 且重复性较好, 这与两种药物针对肝脏中上述脂质代谢相关酶的表达调节有关。

综上所述表明, 选用 P-407 诱发金黄地鼠脂代谢异常与其他形成模型方法比较, 具有简便、省时和稳定性好等优点, 将成为一种建立脂质代谢异常模型的较理想的手段。同时, 该模型的建立也为研究与脂代谢异常相关疾病如动脉粥样硬化、肥胖、高血脂、高血压、冠心病、糖尿病等提供一个强有力的技术平台。

References

- [1] Derosa G, Salvadeo S, Cicero AF. Prospects for the development of novel anti-hyperlipidemic drugs [J]. Curr Opin Investig Drugs, 2006, 7: 826-833.
- [2] Blonder JM, Baird L, Fulfs JC, et al. Dose-dependent hyperlipidemia in rabbits following administration of poloxamer 407 gel [J]. Life Sci, 1999, 65: 1934-1939.
- [3] Elahi MM, Cagampang FR, Mukhtar D, et al. Long-term maternal high-fat feeding from weaning through pregnancy and lactation predisposes offspring to hypertension, raised plasma lipids and fatty liver in mice [J]. Br J Nutr, 2009,

- 102: 514–519.
- [4] Lloyd DJ, McCormick J, Helmering J, et al. Generation and characterization of two novel mouse models exhibiting the phenotypes of the metabolic syndrome: Apob48-/Lepob/ob mice devoid of ApoE or Ldlr [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294: E496–505.
- [5] Zhang Z, Wang H, Jiao R, et al. Choosing hamsters but not rats as a model for studying plasma cholesterol-lowering activity of functional foods [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2009, 53: 921–930.
- [6] Knopp RH, Paramsothy P, Atkinson B, et al. Comprehensive lipid management versus aggressive low-density lipoprotein lowering to reduce cardiovascular risk [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101: 48B–57B.
- [7] Jargin SV. Discussion of evaluation of cholesterol-lowering and antioxidant properties of sugar cane policosanols in hamsters and humans [J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2009, 34: 75; discussion 76–77.
- [8] Xie XY, Fu J, Gong YH. Characterization of main biological features of SPF syria golden hamster [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin* (中国实验动物学报), 2007, 15: 133–138.
- [9] Zhang L, Perdomo G, Kim DH, et al. Proteomic analysis of fructose-induced fatty liver in hamsters [J]. *Metabolism*, 2008, 57: 1115–1124.
- [10] Jang EM, Choi MS, Jung UJ, et al. Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters [J]. *Metabolism*, 2008, 57: 1576–1583.
- [11] Thomas PJ. The P-407-induced murine model of dose-controlled hyperlipidemia and atherosclerosis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, 43: 595–606.
- [12] Tanaka H, Ishida T, Johnston TP, et al. Role of endothelial lipase in plasma HDL levels in a murine model of hypertriglyceridemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16: 327–338.

第十届全国药用植物及植物药学术研讨会

第十届全国药用植物及植物药学术研讨会定于 2011 年 8 月 10 日至 12 日在云南省昆明市举行。本次会议由 中国植物学会药用植物及植物药专业委员会、中国科学院昆明植物研究所联合主办, 由中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室承办。会议主题是“多学科交叉, 产学研联合, 实现西部药用植物资源的可持续利用”, 涉及药用植物资源现状与展望、药用植物与植物药资源调查及品质鉴定、药用植物与植物药生物活性物质及其作用机制、药用植物资源保护与可持续利用、药用植物资源与新药研发、中药材 GAP 种植问题与对策、民族民间药研发及产业化、西部药用植物资源实地考察等方面内容。

会议将邀请国内外相关领域院士和知名专家学者就国内外药用植物、植物药、中药、民族药和民间药等方面研究的最新进展、发展趋势及热点等作大会报告。

会议详细信息请参见会议网址: <http://medplant2011.kib.ac.cn>。

联系人: 李丽玲

单 位: 中国科学院昆明植物研究所

地 址: 云南省昆明市蓝黑路 132 号 (邮编: 650204)

电子邮件: nhtan2011@mail.kib.ac.cn

办公电话 (兼传真): 0871-5223262