

肥胖症及其并发症动物模型的研究进展与评价^{*}

宋梓源¹, 战丽彬², 臧凝子³, 高天舒³, 宫成军³, 梅茹梦¹,
李雪莲¹, 李 品^{3**}

(1. 辽宁中医药大学第一临床学院 沈阳 110033; 2. 辽宁中医药大学创新工程技术中心 沈阳 110032;
3. 辽宁中医药大学附属医院 沈阳 110033)

摘 要:随着社会的发展,近年来肥胖症的发病率逐年增高,已严重的危害了公共健康安全,已经成为内分泌领域研究的热点。与此同时,肥胖也是导致多种代谢性疾病,如代谢综合征、糖尿病前期、高血压及多囊卵巢综合征等疾病的重要病因,但肥胖发病病因和机制尚未完全明确,关于肥胖的中西医基础研究仍需广泛开展。本文将全面总结肥胖症及其并发症的动物模型,并结合中医证候与西医机制阐述模型原理,评价其优劣性,为肥胖症的相关实验研究选择合理的动物模型提供参考。

关键词:肥胖症 肥胖并发症 动物模型 造模方法

DOI: 10.11842/wst.20241120002 CSTR: 32150.14.wst.20241120002 中图分类号: R332 文献标识码: A

肥胖(Obesity)是能量摄入和能量消耗失衡导致脂肪过量沉积的一种多因素慢性疾病,同时也是许多慢性疾病发生的主要病因。流行病学调查显示,我国成年人患有肥胖症的比例超过50%,青少年患有肥胖症的比例超过20%,预计到2030年中国肥胖症患病率将达到61%^[1]。我国肥胖率与增长速度均处于全球首位,现在已成为全球患有肥胖症人数最多的国家。目前肥胖症的发病机制尚未完全明确,主要与遗传^[2]、生活环境、疾病、药物等相互作用有关。本病不仅表现为体重增加,同时也会并发多种疾病,如高血压、糖尿病、心血管疾病、脂肪肝、生殖功能障碍、代谢综合征、某些癌症等^[3]。因此,需要建立安全便捷、可重复性与再现性高、符合实际临床症状的动物模型来探索本病的发病机制。本文将整理分析肥胖症、肥胖相关并发症以及中医证候动物模型的造模方法、模型评价等方面,为今后肥胖症及其并发症实验研究动物模型选择提供参考。

1 发病机制研究

1.1 中西医发病机制

肥胖发病受遗传、神经内分泌状态、环境等多因素影响。基因遗传与生活环境之间的相互作用密切影响着表观基因组,同时共同促进了肥胖及其相关并发症发生、发展^[4]。肥胖相关基因的表达影响着食欲、胰岛素抵抗、脂肪分布以及炎症等发病的各个环节^[5]。环境因素是肥胖发生的首要外部因素,如高能量饮食摄入,静坐的生活方式等是导致肥胖症发病率增长的始作俑者。一些神经内分泌系统的疾病,例如甲状腺功能减退症、多囊卵巢综合征等,以及部分激素类、抗抑郁类等药物的使用均会导致肥胖症的形成^[6]。中医对本病的认识有着悠久的历史,《黄帝内经》对肥胖有了初步的描述和分型,将肥胖症分为“膏人,皮缓,纵腹垂腴;脂人,腠肉坚,皮满,虽脂不能大;肉人,身体容大,皮肉不相离,”并将其作为肥胖分型的判别标准^[7]。肥胖症的病理性质有虚实之分,本虚多为脾肾

收稿日期:2024-11-20

修回日期:2025-07-31

^{*} 中国博士后科学基金71批资助面上项目(2022MD713767):基于脾主运化,在体合肌”理论参苓白术散激活 AMPK 调控铁死亡改善 T2DM 肌少症疗效机制研究,负责人:李品;辽宁省科学技术厅联合基金面上项目辽宁省科技计划联合计划(2024012275-JH4/4800):基于“虚气留滞”理论健脾渗湿法介导 LKB1/AMPK/Cx43 通路干预单纯性肥胖的研究机制,负责人:李品。

^{**} 通讯作者:李品(ORCID:0009-0003-7034-0537),硕士研究生导师,医学博士,主要研究方向:中西医结合防治内分泌疾病。

阳虚,或兼心肺气虚;标实为痰湿膏脂内停,或兼水湿、血瘀、气滞、郁热等。主要病位在脾与肌肉,与肾关系密切。膏阻气机,壅滞脏腑,浊入血液,而生痰瘀,浊邪化热而生肥胖。不同的证候会有不同的临床表现,治则方向也不同,不同的发病机制所致肥胖类型也大相径庭,因此,根据证型和发病机制而进行选择模型会使实验研究更加科学合理。

1.2 肥胖症并发症中西医发病机制的研究

2016年美国医师协会指南首次提出肥胖症并发症16种^[8]。一类并发症与代谢异常相关,主要为代谢综合征、糖尿病前期及糖尿病、非酒精性脂肪性肝病等;另一类与内脏脂肪沉积相关其他脏器并发症,如睡眠呼吸暂停、压力性尿失禁、反流性食管炎等。

1.2.1 肥胖相关代谢异常并发症

肥胖症为代谢综合征(Metabolic syndrome, MS)发病的源头,胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)为MS的主要发病机制。肥胖症患者体内脂联素增加,促进肌肉对于脂肪酸的摄取,升高血清中游离脂肪酸(Free fatty acid, FFA)以及甘油三酯(Triglyceride, TG),并引发胰岛素抵抗。同时,过量的脂肪细胞堆积,释放出各种内分泌激素、细胞因子及趋化因子,表达多种巨噬细胞蛋白,刺激人体长期处于低度微炎性反应持续状态^[9],导致胰岛 β 细胞功能下降诱发血糖升高。与此同时,肝脏、心脏、胰岛等重要脏器内脏脂肪的沉积增多,影响脂质代谢及脏器功能。肝脏中脂肪细胞诱导产生的炎症因子,例如,N-甲基-D-天冬氨酸受体等,下调信号分子通路影响着血脂含量的异常^[10],脂肪细胞促进脂联素的合成与分泌,HMG-CoA还原酶的表达减少,造成血中胆固醇升高。肥胖所致高胰岛素血症通过诱导类固醇生成酶促使黄体生成素分泌增加,促进卵巢雄激素的生成,减少性激素结合球蛋白的产生与雄激素过量,形成多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)^[11]。

《素问·奇病论》曰:“其人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其上溢,转为消渴。”患者过食膏粱厚味,日久食积于中焦,水谷精微不能运化转输而化为痰湿,聚为膏脂,若脾胃不及,壅积不消,食积痰气郁滞,郁而化热,伤及津液,形成消渴;痰湿壅积于肝络,肝络不通,引起肝胁疼痛;肝气失于疏泄,影响着膏脂的散布,由于患者体内水谷精微运化失常变为浊脂,使膏脂流聚于脉中;痰湿阻滞气机,气

机受阻形成血瘀,痰瘀同阻于冲任,在胞宫形成癥瘕;气机阻滞,升降失常,痰湿郁积,清气不升,血运失常,日久脉管弹性减弱收缩。

1.2.2 肥胖相关内脏脂肪沉积引起其他脏器并发症

机体在肥胖状态下,过多的脂肪组织导致某些脂肪因子发生改变从而引起气道高反应性及全身炎症,并且呼吸道的咽部脂肪沉积会导致睡眠期间呼吸窘迫^[12]。同时有研究表明,肥胖患者体内瘦素升高,其瘦素水平的高低与哮喘症状严重程度^[13]、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)发生频率均呈正相关。脂肪中的巨噬细胞慢性间接性缺氧影响靶细胞,导致炎症标志物增加、呼吸道间歇性阻塞,在早期会表现出中性粒细胞气道炎症,进一步加强OSAS的症状。脂肪组织中的外泌体会加速软骨细胞的分解,降低其合成,加速关节软骨的蜕变^[14],同时关节负荷加重,导致关节磨损,引起骨关节炎^[15]。长期进食高热量食物使肥胖患者腹腔压力升高、食管下括约肌松弛及粘膜屏障功能减退,推动食物反流^[16]。腹腔内脂肪储积过多,膀胱受到挤压,导致压力性尿失禁。

《素问·通评虚实论》曰:“肥贵人则膏粱之疾也。”肥胖患者水谷精微停聚于中焦,脾胃升降失调,清气不升,气逆上冲动膈引发反酸;痰湿阻滞气道,蒙蔽于上出现痰浊蕴肺,引发哮喘、鼾症等;痰湿、气血郁滞于关节处则会引发痹症;肥胖日久,脾肾亏虚,膀胱不约,水液无制则生遗溺。

2 肥胖症的造模

2.1 模型动物选择

1966年,Jackson实验室在近交系小鼠C57BL/Ks中发现了 db 单隐性突变基因。这种小鼠刚出生不久就表现出多食,肥胖及血糖升高等特点。1994年Jeffrey Friedman和他的同事在 ob/ob 基因突变小鼠中发现了瘦素基因,并确定瘦素基因缺陷是导致动物肥胖的原因之一。在动物模型中斑马鱼、果蝇等非哺乳动物很少作为肥胖实验动物模型。猪由于在解剖结构、脂肪分布和肥胖倾向性等方面与人类高度相似,成为了研究肥胖症的模型之一。在各类动物中鼠类是一个理想的肥胖动物模型,它具有与人类相似的遗传和发育特点,其实验操作易于处理,繁殖和维持成本低,基因操作较为普及,所以在肥胖症的研究模型

中大多使用鼠类。

2.2 造模方式

2.2.1 食物诱导

食物诱导的肥胖模型是通过改变饮食结构来诱导动物肥胖,是当前使用最为频繁的肥胖症造模方法。根据食物中糖、脂肪和蛋白质提供能量的比例不同,可将食物分为三类:高糖、高脂和高蛋白食物。针对于单纯性肥胖的研究大多选择高脂饮食进行食物诱导造模。研究发现,将饲料中脂肪含量提高到20%-40%可以促进小鼠或大鼠体重增加与脂肪蓄积^[17]。所以在特制肥胖造模饲料中,脂肪含量占比20%-40%,碳水化合物含量占比20%-40%,蛋白质含量占比10%-20%,再加入少许纤维素、灰分等,总热量为4.5-5.5 kcal/g。一般高脂组大鼠体质量超过普通饲料喂养的大鼠体质量的20%即为造模成功,大鼠在高脂喂养后2-4周体重明显增加,16-20周达到体重巅峰。

其优势在于:①模拟度高:与肥胖的产生机制较为接近,能够较好地反映肥胖的进程。②操作简便:

只需调整饲料成分即可实现。局限性在于:耗时较长:建立一个稳定的肥胖模型需要较长时间,通常为4周-3个月不等。

2.2.2 药物诱导

药物诱导造模目前大致为谷氨酸钠(Monosodium glutamate, MSG)诱导、精神抑制药物诱导、金硫葡萄糖(Gold thioglucose, GTG)诱导、地塞米松(Dexamethasone, DXMS)诱导等(图1)。

谷氨酸钠诱导的肥胖模型是通过皮下注射MSG选择性损伤下丘脑弓状核神经元,破坏瘦素-黑皮质素信号通路,引发中枢性代谢紊乱和病理性肥胖^[18]。诱导肥胖的精神抑制药有氯丙嗪、奥氮平等^[19],典型抗精神病药物如氯丙嗪通过调控脂肪组织 β -肾上腺素能等受体活性,增强脂质合成酶系表达;非典型药物奥氮平则通过抑制脂肪细胞cAMP-PKA信号通路,促进前脂肪细胞分化和脂质蓄积。金硫葡萄糖通过血脑屏障作用于下丘脑腹内侧核,可能会导致损伤,诱导神经元坏死导致摄食调控失衡,但GTG价格昂贵且存在计量依赖性细胞毒性,用量过大会导致小鼠的死亡^[20],所以实验中

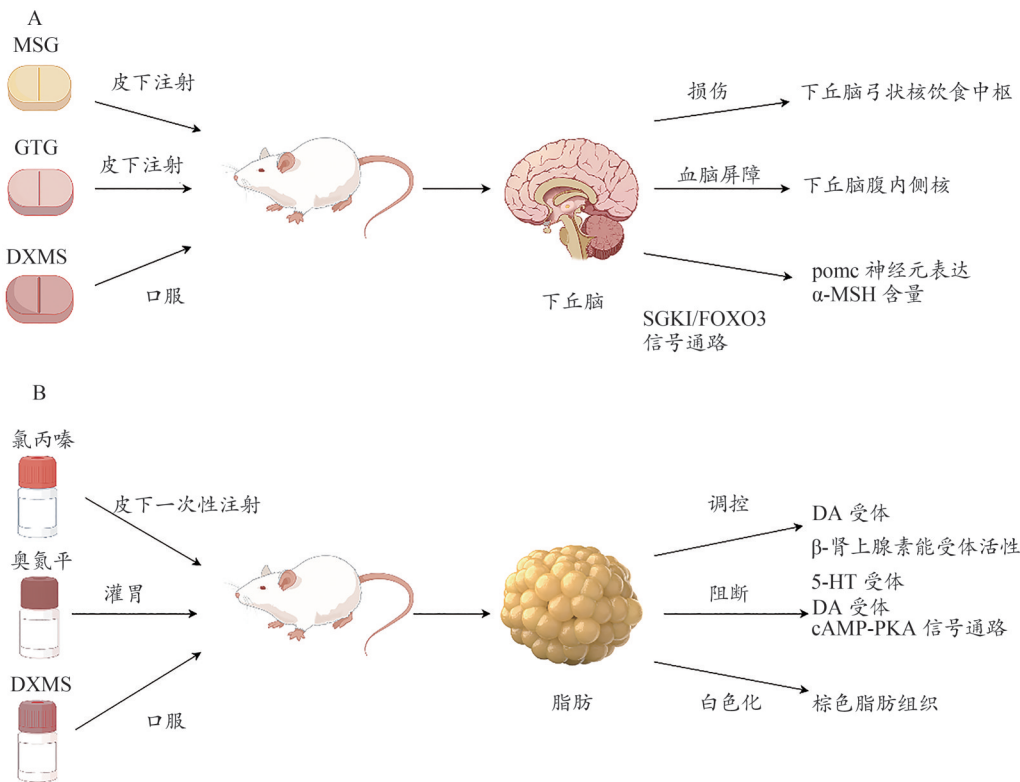


图1 药物诱导对于下丘脑、脂肪的作用机制

Fig.1 The mechanism of drug-induced effects on the hypothalamus and fat

注:A:MSG、GTG、DXMS诱导对于下丘脑作用机制。B:氯丙嗪、奥氮平、DXMS对于脂肪的作用机制。

很少使用。地塞米松通过激活SGK1/FOXO3信号轴,引发中枢性食欲亢进^[21]、诱导棕色脂肪组织白色样变,并通过GR/PPAR γ 通路增强脂质合成酶活性,同时抑制激素敏感性脂肪酶介导的脂解作用。

药物诱导的优势在于:①快速有效:可以在短时间内诱导出肥胖症。②可重复性强:药物剂量和给药方式容易控制。局限性在于:①副作用大:药物可能对动物产生不良影响,影响实验结果的可靠性。②机制复杂:药物作用机制较为复杂,可能对后续相关研究造成影响,影响实验结果。

2.2.3 手术诱导

手术诱导造模大多选择双侧卵巢切除术。研究表明^[22],卵巢中分泌的一种性激素E2和瘦素信号通路之间共同参与体重调控、饮食摄入及能量消耗。E2也可以增加机体对瘦素的敏感性,若将卵巢切除后,体内瘦素受体b(Leptin receptor b, LepRb)和雌激素受体 α (Estrogen receptor α , Er α)的表达可能会发生变化,并逐渐减少大脑中性激素与瘦素之间的相互作用,引起体内的血脂代谢紊乱与脂肪在体内的大量沉积。

其优势在于模拟度高,造模后的小鼠与女性绝经后肥胖的机制接近,能够很好的模拟出此类人群肥胖的进程。局限性在于操作难度大,模拟机制局限,模型易死亡。

2.2.4 基因缺陷

基因缺陷型小鼠大多分为:①瘦素-胰岛素信号通路缺陷型:ob/ob小鼠、db/db小鼠、Zucker大鼠。ob/ob小鼠下丘脑弓状核神经元瘦素受体信号失活,引起神经肽Y表达上调,导致中枢性食欲亢进;db/db小鼠基因突变引发瘦素抵抗综合征,表现为高瘦素血症加重胰岛素信号传导障碍;Zucker大鼠fafa基因突变导致脂肪细胞脂质摄取异常和瘦素受体功能受损,表现出高胰岛素血症和脂肪组织胰岛素抵抗指数升高。②黑皮素系统缺陷型:POMC基因敲除(Pro-opiomelanocortin knockout, POMC-KO)小鼠的前黑素皮质素基因敲除导致 α 黑素细胞刺激素(α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH)合成缺失,会出现摄食量增加与能量消耗降低。③多基因缺陷型:KK小鼠、OLETF大鼠等。KK小鼠多基因突变, β 细胞功能进行性衰退,表现出糖耐量异常;OLETF大鼠饱腹感信号传导障碍,具有迟发性肥胖特征。

利用基因缺陷造模的优势在于:①精确性高:能

够直接研究特定基因在肥胖中的作用。②稳定性好:基因突变后的动物肥胖状态较为稳定,适合长期观察。局限性在于:①适用范围有限:仅适用于特定基因突变的机制研究,不能全面覆盖所有机制的肥胖类型。②成本高:采购基因缺陷小鼠的成本较高,增加了实验成本。

肥胖动物模型造模方法及其优势与局限性总结,见表1。

3 肥胖症并发症的造模方法

3.1 基因缺陷

C57BL/6J小鼠、柏林肥胖小鼠近交系(Berlin Fat Mouse Inbred, BFMI)小鼠、自发性高血压(Spontaneously hypertensive, SHR)大鼠及Zucker大鼠用于肥胖并发代谢综合征、糖尿病前期与糖尿病的实验研究。C57BL/6J小鼠由于ob基因突变而患有肥胖症,通过注射重组OB蛋白,可以降低小鼠的体重、体质百分比、食物摄入量及血清中葡萄糖和胰岛素浓度,进而影响代谢和食欲来调节体重和脂肪储存,而且此类小鼠在高脂饮食下同样可以表现出明显的肝脏脂肪变性和炎症^[32]。柏林肥胖小鼠近交系小鼠脂肪细胞中特异性IGF-I消融会改变体内血糖的代谢,会表现出肥胖并发代谢综合征、高瘦素血症及低脂联素血症^[33]。自发性高血压大鼠通过选择性喂食高热量食物会表现出代谢综合征的症状^[34]。在Zucker大鼠中,Zucker糖尿病肥胖(Zucker Diabetic Fatty, ZDF)大鼠^[35-36]在肥胖模型及并发症的研究应用更为广泛。MRK小鼠为骨骼肌胰岛素样生长因子-1受体功能缺失小鼠可以表现出糖尿病症状^[37]。ob/ob小鼠和db/db小鼠由于基因问题,可以自发表现出非酒精性脂肪肝的症状^[38]。

3.2 食物诱导

KK-Ay小鼠、SD大鼠通过高脂饮食诱导可以显著提高其体重、血脂水平^[39],并能出现胰岛素抵抗及动脉肥大和肾功能受损等高血压症状^[40]。高脂饮食结合脱氢表雄酮(Dehydroepiandrosterone, DHEA)注射可以诱导小鼠出现类似PCOS的特征^[41-43],通过观察卵泡闭锁增多、颗粒细胞数减少以及无排卵现象来确认卵巢的多囊样改变^[44]。Amylin饮食诱导C57BL/6小鼠能更好地模拟出肥胖并发非酒精性脂肪肝^[45]。

3.3 药物诱导

通过药物注射诱导的肥胖并发症小鼠模型中,链

表1 肥胖动物模型造模方法及其优势与局限性

Table 1 Methods for establishing obesity animal models and their advantages and limitations

造模法	模型动物	造模时长	造模干预手段	优势及局限性
食物诱导	C57BL/6N 小鼠	高脂饮食诱导 10 周 ^[23]	未说明具体配方	优势:①模拟度高:与肥胖的产生机制较为接近,能够较好地反映肥胖的进程。②操作简便:只需调整饲料成分即可实现。 局限性:耗时较长;建立一个稳定的肥胖模型需要较长时间,通常为 4 周-3 个月不等
	C57BL/6J 小鼠	高脂饮食诱导 12 周 ^[24]	未说明具体配方。碳水化合物 20%、脂肪 60%、蛋白 20%,总热量 5.24 kcal/g	
	SD 大鼠	高脂饮食诱导 7 周 ^[25]	基础饲料 79%、高胆固醇动物油脂 10%、胆固醇 10%、胆盐 1%	
	昆明小鼠	高脂饮食诱导 10 周 ^[26]	基础饲料 68.5%、猪油 10%、白砂糖 15%、胆固醇 2%、氯化钠 4%、胆酸钠 0.5%	
药物诱导	BALB/c 幼鼠	皮下注射 MSG 7 天 ^[26]	乳鼠出生后第 2-8 天,皮下注射 MSG 3 mg/g 饲养至 12 周。	优势:①快速有效:可以在短时间内诱导出肥胖症。②可重复性强:药物剂量和给药方式容易控制。 局限性:①副作用大:药物可能对动物产生不良影响,影响实验结果的可靠性。②机制复杂:药物作用机制较为复杂,可能对后续相关研究造成影响,影响实验结果
	昆明乳鼠	皮下注射 MSG 5 天 ^[27]	小鼠出生当天起,模型组颈部皮下注射 10% L-谷氨酸钠 3 mg/(g·d) 连续 5 天,饲养至 8 周。	
	昆明小鼠	皮下一次性注射氯丙嗪 ^[28]	适应性喂养 2 天,模型组即一次性腹腔注射氯丙嗪 4 mg/kg 并在实验期间予基础饲料,连续 15 天。	
	C57BL/6J 小鼠	奥氮平灌胃 12 周 ^[29]	每日 3 mg/kg 的剂量灌胃奥氮平溶液,自由摄食,连续 12 周。	
	C57BL/6J 小鼠	皮下一次性注射 GTG ^[20]	一次性腹腔皮下注射 0.5 mg/(g·d)GTG	
	ICR 小鼠	口服 DXMS 13 天 ^[30]	口服溶解在无菌水中 1 mg/L DXMS 13 天	
手术诱导	Wistar 大鼠	行双侧卵巢切除手术 ^[31]	术前禁食 12 h,0.3% 戊巴比妥钠溶液 (1 mL/kg) 腹腔注射麻醉大鼠,无菌操作行双侧卵巢切除术。	优势:模拟度高:与女性绝经后肥胖的机制接近,能够很好的模拟出此类人群肥胖的进程。 局限性:操作难度大,模拟机制局限,模型容易死亡
基因缺陷	ob/ob 肥胖小鼠、db/db 肥胖小鼠、Zucker 大鼠、POMC-KO 小鼠、KK 小鼠、OLETF 大鼠等	无	无	优势:①精确性高:能够直接研究特定基因在肥胖中的作用;②稳定性好:基因突变后的动物肥胖状态较为稳定,适合长期观察。 局限性:①适用范围有限:仅适用于特定基因突变的机制研究,不能全面覆盖所有机制的肥胖类型;②成本高:采购基因缺陷小鼠的成本较高,增加了实验成本;③饲养条件要求高

脉佐菌素(Streptozotocin,STZ)注射小鼠模型,通过破坏胰岛β细胞增加血糖水平,但较特殊的是在这类小鼠模型中性别也是一个重要因素,高脂饮食诱导肥胖联合链脉佐菌素诱导(Diet-Induced Obesity and low-dose Streptozotocin,DIO-STZ)模型雌性小鼠比雄性小鼠更

容易受到 STZ 的影响,表现出更严重的糖尿病症状甚至血管病变^[46]。使用来曲唑(Letrozole,LET)或双氢睾酮(Dihydrotestosterone,DHT)会有效诱导大鼠产生 PCOS 相关的生殖功能和代谢异常^[47]。四氯化碳(CCl₄)诱导小鼠肝损伤和炎症发展为非酒精性脂肪肝。

肥胖并发症动物模型造模方法总结,见表2。

4 中医证候动物模型

根据《肥胖症中医诊疗方案专家共识》^[50]将肥胖症患者常分为脾虚湿阻证、胃肠实热证、肝郁气滞证、脾肾阳虚证等四个证型,其病理因素主要以痰湿为主,与气滞、血瘀、郁热有关,现列举目前已开展的肥胖相关中医实验研究造模方法,以供参考(表3)。

4.1 脾虚湿阻型肥胖模型

脾虚湿阻型肥胖多为脾虚运化无力、痰湿滞留。

此类证候多表现为肢体困重、懒言少动、腹满、舌淡红、苔白腻、脉缓等。大部分学者遵循着“嗜食肥甘厚味、水湿浸渍导致痰湿阻滞”的造模原理,关于此证型的动物模型大多会采用高脂喂养后进行游泳力竭法或水湿垫料的方法建立脾虚湿盛证的肥胖模型,若出现发毛色泽无光油腻、重量增加、食欲下降、饮水量减少、活动度下降、口服葡萄糖耐量试验(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)并伴有脂肪肝等症状则认为造模方法成功。如柯斌等^[51]喂养SD雄性大鼠带有猪油的饲料,对其进行单日禁食并给予大黄水煎剂日两次,其余时日正常喂养,连续4周让大鼠进行游泳直至

表2 肥胖并发症动物模型造模方法

Table 2 Method for establishing animal models of obesity-related complications

肥胖并发疾病类型	模型动物	造模干预方法
代谢综合征	C57BL/6J 小鼠、BFMI 小鼠、11β-羟基类固醇脱氢酶1(11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 11β HSD-1)转基因小鼠等	高脂饮食诱导
糖尿病前期与糖尿病	C57BL/6J 小鼠、BFMI 小鼠、KK-Ay 小鼠、STZ 小鼠、ZDF 大鼠、骨骼肌特异性表达显性负突变 IGF-1 受体转基因(Muscle creatine Kinase promoter-driven dominant-negative human IGF-1 Receptor transgenic, MKR)小鼠、SD 大鼠 ^[48] 等	高脂饮食诱导
高血压	Zucker 大鼠、SD 大鼠、SHR 大鼠、新西兰白兔等	高脂饮食诱导
高血脂	SD 大鼠 ^[49] 等	高脂饮食诱导、脂肪乳剂灌胃
多囊卵巢综合征	产前雄激素化(Prenatal Androgenized, PNA)小鼠等	高脂饮食诱导结合 DHEA 注射、LET 或 DHT 注射
非酒精性脂肪肝	C57BL/6J 小鼠、SD 大鼠、ob/ob 小鼠、db/db 小鼠等	高脂饮食诱导、CCl ₄ 诱导

表3 肥胖中医证候动物模型造模方法

Table 3 Methods for establishing animal models of obesity in traditional Chinese medicine syndrome

中医证候类型	模型动物	造模方法	具体操作步骤
脾虚湿阻	SD 雄性大鼠	高脂饮食+游泳力竭法 ^[51]	喂养带有猪油的饲料,对其进行单日禁食并给予大黄水煎剂日两次,其余时日正常喂养,连续4周进行游泳直至力竭。
	SD 雄性大鼠	高脂饮食+猪油与冷水交替灌胃+游泳力竭法 ^[52]	喂养高脂饲料15天后,对其进行单日给予2 ml猪油灌胃,双数日4℃冷水每1 kg 20 mL灌胃持续20天,在此期间每日进行游泳直至力竭。
	C57BL/6N 小鼠	高脂饮食+水湿垫料 ^[53]	喂养高脂饲料3周,在第4周增加水湿垫料(每50 g垫料加水100 mL),共造模10周。
胃肠实热	Wistar 雄性大鼠	高脂饮食 ^[54]	喂养高脂饲料12周,其由普通饲料的基础上加入猪油7%、蔗糖10%、食用盐5%、胆固醇1%、牛胆酸钠1%、蛋黄粉6%,并且将饮用水换为20%蔗糖水。
肝郁气滞	Wistar 雄性大鼠	慢性束缚法+夹尾法 ^[55]	每日上午8:00-11:00将大鼠束缚3 h,下午3:00-4:00用塑料夹夹尾1 h,连续造模8周。
	Wistar 雄性大鼠	慢性束缚法 ^[56]	每日上午8:00-11:00连续束缚3 h,连续造模4周。
脾肾阳虚	Wistar 雄性大鼠	丙基硫氧嘧啶+高糖高脂饮食+小剂量注射STZ ^[58]	第1-4周给予大鼠0.1%丙基硫氧嘧啶10 mg/(kg·d)灌胃,第5-18周,高糖高脂饲料持续喂养联合小剂量多次注射STZ,造模周期为18周。
痰瘀互结	SD 雄性大鼠	高脂高糖饮食+小剂量STZ注射+夹尾法 ^[59]	喂养高脂高糖饲料8周,第9周进行小剂量STZ(35 mg/kg)腹腔注射,同时用沾有胶布的夹子夹住尾巴45 min,使其保持斗争状态,造模2周。
	SD 雄性大鼠	高脂高盐饮食+小剂量STZ注射+慢性束缚法 ^[60]	喂养高脂高盐饲料7周,第1周进行小剂量STZ注射同时第1-3周将大鼠进行慢性束缚。
	Wistar 雄性大鼠	高脂高糖饮食+小剂量STZ注射 ^[58]	喂养高脂高糖饲料16周后,禁食12 h,进行小剂量多次STZ(首次剂量为20 mg/kg)腹腔注射。

力竭。聂钰松等^[52]喂养SD雄性大鼠高脂饲料15天后,对其进行单日给予2 mL猪油灌胃,双数日4℃冷水下每1 kg 20 mL灌胃持续20天,在此期间每日施行游泳力竭法。朱梦梦等^[53]喂养C57BL/6N小鼠高脂饲料3周后,在第4周增加水湿垫料,共造模10周。

4.2 胃肠实热型肥胖模型

胃肠实热型肥胖多为火热内郁,耗伤津液,膏脂瘀积。此类证候多表现为消谷善饥、口干口臭、口渴喜饮、大便秘结、舌红、苔黄腻、脉滑数等特点。对于此类动物模型并没有明确的判定标准,但可从“以方测证”的角度进行入手。姜楠等^[54]通过喂养Wistar雄性大鼠高脂饲料,其由普通饲料70%、猪油7%、蔗糖10%、食用盐5%、胆固醇1%、牛胆酸钠1%、蛋黄粉6%加工组成,并且将饮用水换为20%蔗糖水,喂养12周。造模后使用以方测证的反证法,使用大柴胡汤进行灌胃3周,检测大鼠的体质量、血糖、血脂等,若均下降则证明胃肠实热型肥胖造模成功。

4.3 肝郁气滞型肥胖模型

肝郁气滞型肥胖多为情志不畅,气机阻滞,血行不利,气瘀壅滞。此类证候多表现心情抑郁、胸胁苦满、胃脘痞满、失眠多梦、舌质暗红、苔白、脉弦等特点。关于此类证候模型多采用慢性束缚法和夹尾法进行造模。张旭等^[55]对Wistar雌性大鼠采用慢性束缚造模法和夹尾法造模。此类造模方法为每日上午将大鼠束缚3 h,下午用塑料夹夹尾1 h,连续造模8周。赵荣华等^[56]对Wistar雄性大鼠采用慢性束缚法造模,每日上午8:00-11:00连续束缚3 h,连续造模4周。造模成功指标多采用大鼠外观行为积分量表^[57]进行评估,其中也包括对大鼠的体质量、血糖、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、TG等的测定。

4.4 脾肾阳虚型肥胖模型

脾肾阳虚肥胖多为阳气虚衰,气化失常,痰湿水饮内停。此类证候多表现为畏寒、疲乏无力、腹胀痞满、纳呆便溏、舌淡、苔薄白、脉沉细无力等特点。彭磊等^[58]使用Wistar雄性大鼠,第1-4周给予大鼠0.1%丙基硫氧嘧啶10 mg/(kg·d)灌胃,第5-18周采用高脂高糖饲料持续喂养联合小剂量多次注射STZ的方法,造模周期为18周。造模成功多出现皮毛光泽度减退、多尿、懒动喜扎堆,体温水平降低,体质量、血糖、血脂等指标升高。

4.5 痰瘀互结型肥胖模型

痰瘀互结型肥胖多由于气机升降失调,内生痰浊,痰阻脉络,瘀浊不通,导致痰瘀互结。此类证候多表现为乏力、胸闷不舒、四肢倦怠、便溏、舌紫暗或伴有瘀点等特点。王晨阳等^[59]喂养SD雄性大鼠高脂高糖饲料8周,第9周进行小剂量STZ(35 mg/kg)腹腔注射,同时用沾有胶布的夹子夹住尾巴45 min,使其保持斗争状态,造模2周。7天后血糖测定,空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L则为造模成功。刘信校等^[60]对SD雄性大鼠采用高脂高盐饲料喂养7周,第1周进行小剂量STZ注射及第1-3周慢性束缚应急干预。慢性束缚应激干预为医用橡皮膏束缚大鼠双后肢,并持续悬挂1 h。彭磊等^[58]对Wistar雄性大鼠采用高脂高糖饲料喂养16周后,禁食12 h,进行少剂量多次STZ(首次剂量为20 mg/kg)腹腔注射。造模成功多出现舌质紫暗、精神萎靡、皮毛光亮亮度减退等症状和大鼠TG、TC、低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)以及血液流变学相关指标明显升高。

5 模型评价指标选择

5.1 常规指标

肥胖动物模型中常有以下指标的改变,最常见的观察指标为体质量及肥胖指数(Lee's指数)。饮食诱导中若高脂饮食组体质量超过普通饲料喂养动物体质量的20%则视为造模成功,与此同时Lee's指数明显升高;在生化指标中,常出现葡萄糖耐量异常、胰岛素抵抗现象;血清中葡萄糖(Glucose, GLU)、TC、TG、高密度脂蛋白胆固醇(High-Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)、LDL-C水平明显升高,且与体重呈正相关用于辅助作证肥胖造模成功。

5.2 并发症模型指标

肥胖相关并发症动物模型中,除了常规检测指标外,不同的并发症有不同的评判标准。肥胖合并非酒精性脂肪性肝炎的造模中,血清中天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate Aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(Alanine Aminotransferase, ALT)水平升高,肝脏肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)含量, Toll样受体4(Toll-like Receptor 4, TLR4)、 $\text{I}\kappa\text{B}$ 激酶 β (Inhibitor of κB Kinase β ,

IKK β)、核因子 κ B(Nuclear Factor- κ B, NF- κ B)蛋白和 mRNA 表达均升高,葡萄糖转运蛋白 4(Glucose Transporter Type 4, GLUT4)含量降低^[61],同时肝脏组织 HE 染色出现肝小叶边界欠清,肝索排列紊乱^[24]。肥胖并发代谢综合征动物模型的空腹血糖(Fasting Blood Glucose, FBG)、餐后 2 小时血糖(2-hour Postprandial Glucose, 2hPG)升高,但 HDL-C 降低;肥胖并发糖尿病动物模型中血清 GLU 升高、糖化血红蛋白升高和胰岛功能抵抗或下降, GLUT4 含量降低^[48];肥胖并发多囊卵巢综合征动物模型高脂饮食喂养后进行阴道涂片,阴道上皮细胞持续性角化、排卵周期紊乱及体质量显著增加^[62]。

5.3 中医证候动物模型指标

现有的中医证候动物模型实验大多是通过以下三方面来判断:动物的行为学表现、常规指标和反证方剂。大部分中医证候模型会对动物的外观及行为学特征进行量表评分,检测其常规指标,例如脾虚湿盛证的动物模型出现发毛色泽无光油腻、重量增加、食欲下降、饮水量减少、活动度下降、OGTT 并伴有脂肪肝等症状则认为造模成功。少部分证型由于动物不能表现出明显的行为学特征,会采用反证法,例如胃肠实热证动物模型在肥胖造模后使用以方测证的反证法,使用大柴胡汤对大鼠进行灌胃 3 周,检测大鼠的体质量、血糖、血脂等,若均下降则造模成功。

6 讨论和展望

肥胖症的发病率逐年增高,随着对肥胖症及其并发症研究的不断深入,动物模型在研讨发病机制及临床实践中发挥着至关重要的作用。小鼠种类、造模的方法及注射药物等因素对造模最终的结果都有不同的影响。现实验研究多数采用高脂饮食进行诱导模型,其造模方法与西医临床特征吻合度较高,且操作简便,但不能模拟遗传基因所致肥胖状态,且缺乏中医证候特点;药物诱导可以在短时间内诱导出肥胖症,通过控制药物剂量和给药方式进行模拟,利用药物的副作用导致实验动物出现肥胖,但大多药物对模型动物的影响不止肥胖一种效果,对后续开展实验可能会产生不利影响;手术诱导目前仅局限模拟雌激素下降所致肥胖的模型,因此只局限应用于肥胖合并性腺功能下降的研究之中;基因缺陷鼠目前在肥胖研究中应用广泛,其成模率高、机制缺陷固定是其优

点,但造价偏高,模型饲养环境要求偏高,其自发的基因缺陷导致肥胖合并糖尿病、脂肪肝的几率增加,对于代谢正常的单纯性肥胖的模拟有待商榷。对于肥胖相关并发症模型而言,其造模方法、机制研究、并发症靶器官损伤的评估仍有待于进一步的完善,尚没有肥胖合并呼吸睡眠暂停、压力性尿失禁等常见并发症模型,也是限制肥胖合并并发症的基础研究的主要原因。在中医药研究肥胖的实验中,我们也观察到了病证结合模型的应用情况,目前采用复合模型高脂饮食+游泳力竭法、单纯高脂饮食、慢性束缚法+夹尾法、丙基硫氧嘧啶+高糖高脂饮食+小剂量注射 STZ、高脂高糖或高脂高盐饮食+小剂量 STZ 注射等多种方法分别建立脾虚湿阻证、胃肠实热证、肝郁气滞证、脾肾阳虚证、痰瘀互结证,这些方式通过模拟病因的方法来构建模型的证机状态,与中医临床证候的发展规律和特征仍有一定出入,有待进一步研究。

肥胖动物模型在饮食诱导中高脂组体质量超过普通饲料喂养的动物体质量的 20% 即为造模成功,实验室多采用体质量、体长、腰围、腹围、Lee's 指数测定、脂肪总体积、血糖、葡萄糖耐量试验、血清中 TC、TG、HDL、LDL、脂肪等组织细胞染色等指标进行评判。目前对于造模成功判断标准仍未具体化,未来应加入模型基础代谢率、模型成分分析等数据进一步丰富模型评价。肥胖相关并发症模型应根据不同的并发症增加精准指标进行评估。中医造模的核心在于“病证结合”,评判中医造模的成功与否,需要从多个维度进行评估。现中医证候动物模型多存在主观性评判,动物的症状表现始终与人体存在较大的差异性,舌脉信息难以收集,无法与人的中医临床实际证候一一对应,且中医证候动物模型的评价体系缺乏严谨的评价方法和统一的标准。因此,未来要加强动物模型与人类疾病症状之间的关联性研究,在中医模型评价中应加入更多客观量化指标来判定模型,构建统一规范的动物行为学指标的量化评分标准,完成模型动物的“四诊合参”,实现动物模型中医证候评价的客观化、标准化。

展望未来,我们应更多开发人工智能在造模、评价模型的应用,以期更科学全面的了解肥胖症及其并发症的机制和优化造模方法,以提高造模的利用率、稳定性及准确性。综上所述,肥胖症及其并发症动物模型研究任重而道远,需要更加深入的探索,为攻克肥胖相关疾病提供更加坚实的科学基础。

[利益冲突]本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- 曲伸, 陆灏, 宋勇峰, 等. 基于临床的肥胖症多学科诊疗共识(2021年版)[J]. 中华肥胖与代谢病电子杂志, 2021, 7(4):211-226.
Qu S, Lu H, Song Y F, et al. Multidisciplinary clinical consensus on diagnosis and treatment of obesity (2021 edition)[J]. Chinese Journal of Obesity and Metabolic Diseases (Electronic Edition), 2021, 7(4): 211-226.
- 黄琪, 陈瑞, 梁凤霞. 肥胖的遗传基因与表观遗传修饰机制[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(5):644-647.
- Faccioli N, Poitou C, Clément K, et al. Current treatments for patients with genetic obesity[J]. J Clin Res Pediatr E, 2023, 15(2):108-119.
- Kaushik P, Anderson J T. Obesity: Epigenetic aspects[J]. Biomol Concepts, 2016, 7(3):145-155.
- Nixon J P, Mavanji V, Butterick T A, et al. Sleep disorders, obesity, and aging: The role of orexin[J]. Ageing Res Rev, 2015, 20:63-73.
- Choi S W, Claycombe K J, Alfredo Martinez J, et al. Nutritional epigenomics: A portal to disease prevention[J]. Adv Nutr, 2013, 4(5): 530-532.
- 仝小林, 段娟, 李敏, 等. 《内经》肥胖三型的科学价值及应用研究的思路与方法[J]. 江苏中医药, 2009, 41(2):1-3.
- Garvey W T, Mechanick J I, Brett E M, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity[J]. Endocr Pract, 2016, 22(7):842-884.
- Minton K. Obesity-associated intratumoral acidity promotes pro-tumorigenic macrophages[J]. Nat Rev Immunol, 2024, 24(12):849.
- 许同丽, 刘钦弘, 王寅初, 等. 肥胖影响下高血压与高血脂相关联的分子机制研究进展[J]. 中国现代应用药理学, 2024, 41(4):545-555.
Xu T L, Liu Q H, Wang Y C, et al. Research progress in the molecular mechanism of the relationship between hypertension and hyperlipidemia under the influence of obesity[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2024, 41(4):545-555.
- Moran L J, Norman R J, Teede H J. Metabolic risk in PCOS: Phenotype and adiposity impact[J]. Trends Endocrin Met, 2015, 26(3):136-143.
- Diana O, Russo F, Stanislao F. Awakening hypercapnia: Non-invasive ventilation with PSV-ST and PSV auto-ST in patients with obesity hypoventilation syndrome (OHS) and Sleep Obstructive Apnoea (OSA) [J]. Sleep Med, 2024, 115:S329.
- 陈敏, 李轶, 赵瑞娟, 等. 肥胖型哮喘的研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2024, 44(9):779-782, 788.
Chen M, Li Y, Zhao R J, et al. Research progress of obesity related asthma[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2024, 44(9): 779-782, 788.
- 孙鹏程, 章晓云, 黎征鹏, 等. 内脏脂肪组织与骨关节炎因果关联的分析[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(12):2631-2640.
Sun P C, Zhang X Y, Li Z, et al. Causal relationship between visceral adipose tissue and osteoarthritis[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2025, 29(12):2631-2640.
- 齐鹏坤, 侯德才, 吕艳芳, 等. 基于“骨肉不相亲”理论探讨肌少症与骨关节炎关系[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(12):189-193.
Qi P K, Hou D C, Lyu Y F, et al. Exploring relationship between sarcopenia and osteoarthritis based on theory of "No Relationship between Flesh and Bone"[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2024, 42(12):189-193.
- 毛坤洪. 胃食管反流病影响因素、中医证型与胃镜表现的相关性研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
Mao S H. Relevant Studies on the factors of gastroesophageal reflux disease、TCM syndromes and endoscopic findings[D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- 汪森, 林晓峰, 宋琳莉, 等. 山花轻身散对单纯性肥胖大鼠的实验研究[J]. 中医药学刊, 2006, 24(12):2300-2301.
- 祁木森, 王莉. 基于数据挖掘的肥胖动物模型分析[J]. 中国医药科学, 2024, 14(3):27-31, 36.
Qi M S, Wang L. Analysis of obesity animal models based on data mining[J]. China Medicine and Pharmacy, 2024, 14(3):27-31, 36.
- 和兴萍, 罗燕, 李雪, 等. 几种降脂减肥实验动物模型的建立与比较[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(7):1747-1751.
He X P, Luo Y, Li X, et al. Comparison of several kinds of Lipid-Lowering diet experimental animal model[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2017, 35(7):1747-1751.
- Nitezki T, Kleuser B, Krämer S. Fatal gastric distension in a gold thioglucose mouse model of obesity[J]. Lab Anim-uk, 2019, 53(1): 89-94.
- Deng Y L, Xiao Y Z, Yuan F X, et al. SGK1/FOXO3 signaling in hypothalamic POMC neurons mediates glucocorticoid-increased adiposity[J]. Diabetes, 2018, 67(4):569-580.
- Farhadi Z, Azizian H, Haji-Seyed-Javadi R, et al. A review: Effects of estrogen and estrogen receptor modulators on leptin resistance: Mechanisms and pathway[J]. Obesity Medicine, 2022, 34:100446.
- 朱梦梦, 张泽家, 赵琳, 等. 单纯性肥胖小鼠动物模型的构建及评价[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(3):345-347, 350.
Zhu M M, Zhang Z J, Zhao L, et al. Construction and evaluation of animal models of simple obesity mice[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2020, 33(3):345-347, 350.
- 孙怡婕. 消脂方治疗单纯性肥胖的临床疗效观察及作用机制初探[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
Sun Y J. Observation on the clinical effect and mechanism of Xiaozhi formula in the treatment of obesity[D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- 陈浩, 刘志勇, 侯吉华, 等. 脾虚湿阻型单纯性肥胖动物模型建立及客观性评价[J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(6):84-86, 112.
Chen H, Liu Z Y, Hou J H, et al. Establishment and objective evaluation of simple obesity animal model with spleen deficiency and dampness resistance[J]. Journal of Jiangxi University of Chinese Medicine, 2019, 31(6):84-86, 112.

- 26 徐美玲, 苏东雪, 周建玲, 等. 香薷解热颗粒对不同肥胖模型小鼠脂质代谢和慢性炎症的影响[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(5):1307-1315.
Xu M L, Su D X, Zhou J L, et al. Effects of Xiangqin Jiere granules on lipid metabolism and chronic inflammation in different obesity model mice[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2022, 47(5):177-185.
- 27 曹鹏娟, 唐嘉媛, 杨美子, 等. 脑源性神经营养因子在谷氨酸钠诱导的中枢性肥胖小鼠海马组织中表达的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(15):2227-2230.
Cao P J, Tang J Y, Yang M Z, et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor in hippocampal tissue of central obese mice induced by sodium glutamate[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2024, 40(15):2227-2230.
- 28 田辉, 王玉婷, 陶莉, 等. 一种新型小鼠肥胖模型的建立[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(7):1016-1018.
Tian H, Wang Y T, Tao L, et al. A new model of obese mice[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2013, 29(7):1016-1018.
- 29 李晗, 张笑瑞, 张成芳. 间歇禁食法在改善奥氮平诱导小鼠代谢紊乱中的机制研究[J]. 实验动物与比较医学, 2023, 43(1):3-10.
Li H, Zhang X R, Zhang C F. Mechanism of intermittent fasting in improving Olanzapine-induced metabolic disorders in mice[J]. Laboratory Animal and Comparative Medicine, 2023, 43(1):3-10.
- 30 Yoshikawa M, Hosokawa M, Miyashita K, et al. Effects of fucoxanthin on the inhibition of dexamethasone-induced skeletal muscle loss in mice[J]. Nutrients, 2021, 13(4):1079.
- 31 苗玉连, 武传龙, 刘金波, 等. 白藜芦醇对高脂饮食去卵巢肥胖大鼠海马组织脑源性神经营养因子水平的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(4):670-675.
Miao Y L, Wu C L, Liu J, et al. Effect of resveratrol on level of brain-derived neurotrophic factor in hippocampus of obese rats induced by ovariectomy and high-fat diet[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2013, 29(4):670-675.
- 32 Kristiansen M N B, Veidal S S, Rigbolt K T G, et al. Obese diet-induced mouse models of nonalcoholic steatohepatitis-tracking disease by liver biopsy[J]. World J Hepatol, 2016, 8(16):673-684.
- 33 Hesse D, Trost J, Schäfer N, et al. Effect of adipocyte-derived IGF-I on adipose tissue mass and glucose metabolism in the Berlin fat mouse [J]. Growth Factors, 2018, 36(1-2):78-88.
- 34 Miesel A, Müller H, Thermann M, et al. Overfeeding-induced obesity in spontaneously hypertensive rats: An animal model of the human metabolic syndrome[J]. Ann Nutr Metab, 2010, 56(2):127-142.
- 35 罗金童, 张栋娟, 战丽彬, 等. 参苓白术散对肥胖2型糖尿病ZDF大鼠胰岛 β 细胞去分化的作用[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(12):6034-6039.
Luo J T, Zhang L J, Zhan L B, et al. Effects of Shenling Baizhu powder on dedifferentiation of islet β cells in ZDF rats of obesity type 2 diabetes mellitus[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2023, 38(12):6034-6039.
- 36 安冬, 梁永林, 高艳奎, 等. 大黄黄连泻心汤加味对肥胖2型糖尿病大鼠内脏脂肪线粒体自噬及棕色化影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(24):131-140.
An D, Liang Y L, Gao Y K, et al. Effect of Modified Dahuang Huanglian Xiexintang on mitochondrial autophagy and browning of visceral fat in obese type 2 diabetes mellitus rats[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2024, 30(24):131-140.
- 37 谭丹妮, 向琴, 俞赞丰, 等. 白虎加人参汤治疗肥胖症合并2型糖尿病的潜在活性成分及作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(13):1-10.
Tan D N, Xiang Q, Yu Y F, et al. Analysis of potential active ingredients and mechanism of Baihu Jia Renshentang in treatment of obesity complicated with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2024, 30(13):1-10.
- 38 Yousof T R, Bouchard C C, Alb M, et al. Restoration of the ER stress response protein TDAG51 in hepatocytes mitigates NAFLD in mice[J]. J Biol Chem, 2024, 300(2):105655.
- 39 王根辈, 栗志文, 曹晶, 等. 高脂饮食诱发大鼠营养性肥胖动物模型的研究[J]. 吉林医学, 2012, 33(1):5-7.
Wang G B, Li Z W, Cao J, et al. Study of dietary obesity in rats induced by high fat diet[J]. Jilin Medical Journal, 2012, 33(1):5-7.
- 40 Chan A M L, Ng A M H, Mohd Yunus M H, et al. Recent developments in rodent models of high-fructose diet-induced metabolic syndrome: A systematic review[J]. Nutrients, 2021, 13(8):2497.
- 41 石鹤坤, 张宏, 杜青云, 等. 三种高脂乳剂诱导实验性大鼠高脂血症模型的比较[J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(9):55-57.
Shi H K, Zhang H, Du Q Y, et al. Comparison of experimental hyperlipidemia rat model induced by three kinds of lipid emulsion[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2012, 22(9):55-57.
- 42 He Y, Li X Y, Li Y Y, et al. Dehydroepiandrosterone with a high-fat diet treatment at inducing polycystic ovary syndrome in rat model[J]. Steroids, 2024, 206:109424.
- 43 彭洋洋, 张怡, 谢青贞. 脱氢表雄酮联合高脂饮食诱导建立小鼠多囊卵巢综合征模型的研究[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(12):1627-1633.
Peng Y Y, Zhang Y, Xie Q Z. Establishment of mouse model of polycystic ovary syndrome induced by dehydroepiandrosterone combined with high-fat diet[J]. Journal of Reproductive Medicine, 2021, 30(12):1627-1633.
- 44 谢阳, 黄冬梅, 李琼, 等. 一种新的胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征大鼠模型的建立[J]. 生殖医学杂志, 2009, 18(5):466-470.
Xie Y, Huang D M, Li Q, et al. A new method to establish the rat model of polycystic ovarian syndrome with insulin resistance[J]. Journal of Reproductive Medicine, 2009, 18(5):466-470.
- 45 孟庆楠, 张晓芙, 熊雪莲. 3种饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型表型比较[J]. 中国临床医学, 2022, 29(4):669-673.
Meng Q N, Zhang X F, Xiong X L. Comparison of three diet-induced mouse models of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29(4):669-673.
- 46 Meda Venkata S P, Li H N, Xu L P, et al. The impact of obesity on

- diabetes onset and neovascularization in mouse models of metabolic stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2):1214.
- 47 Mannerås L, Cajander S, Holmäng A, et al. A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(8):3781-3791.
 - 48 刘海云, 占诗梦, 彭淑红, 等. 葛根芩连汤对肥胖2型糖尿病前期胰岛素抵抗伴缺氧大鼠肾组织 HIF-2 α 、EPO 及 GILUT4 表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(1):3-8.
Liu H Y, Zhan S M, Peng S H, et al. Gegen Qinlian Decoction regulates expression of HIF-2 α , EPO, and GILUT4 in renal tissue of obese rat model of insulin resistance and hypoxia predisposing to type 2 diabetes mellitus[J]. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2024, 40(1):3-8.
 - 49 于滨, 左增艳, 孔维佳. 天麻粉对高脂饲料喂养大鼠降脂减肥作用的实验研究[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(30):8-11.
Yu B, Zuo Z Y, Kong W J. Experimental study of the lipid-lowering and antiobesity effects of Gas-trodia Powder in rats fed with a high-fat diet[J]. *China Medical Herald*, 2014, 11(30):8-11.
 - 50 中华中医药学会《中医体重管理临床指南》专家组, 广东省针灸学会肥胖专病联盟. 肥胖症中医诊疗方案专家共识[J]. *北京中医药大学学报*, 2022, 45(8):786-794.
Panel of Clinical Guideline for Body Weight Management in TCM of China Association of Chinese Medicine, Obesity League of Guangdong Association of Acupuncture-Moxibustion. Expert consensus on diagnosis and treatment of obesity in TCM[J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 45(8):786-794.
 - 51 柯斌, 师林, 张俊杰, 等. 脾虚痰湿型肥胖糖尿病胰岛素抵抗大鼠病证结合模型的建立[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(3):1036-1040.
Ke B, Shi L, Zhang J J, et al. Establishment of insulin resistance diabetes and obesity rat models with syndrome of phlegm-dampness due to spleen deficiency[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2016, 31(3):1036-1040.
 - 52 聂钰松, 颜苗, 谢辉, 等. 脾虚痰湿型肥胖大鼠模型制备方法的探索[J]. *陕西中医药大学学报*, 2019, 42(3):68-72, 111.
Nie Y S, Yan M, Xie H, et al. Preparing method of obese rat model with spleen deficiency and phlegm dampness[J]. *Journal of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine*, 2019(3):68-72, 111.
 - 53 朱梦梦, 王立鑫, 封若雨, 等. 脾虚湿阻型单纯性肥胖小鼠模型的构建及评价[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(2):247-250, 328.
Zhu M M, Wang L X, Feng R Y, et al. Construction and evaluation of a mouse model of simple obesity with spleen deficiency and damp stagnation[J]. *Journal of Basic Chinese Medicine*, 2021, 27(2): 247-250, 328.
 - 54 姜楠, 张冰冰, 蒲纪, 等. 糖代谢异常代谢综合征大鼠中医证型的以方测证法研究(I)[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(17):211-216.
Jiang N, Zhang B B, Pu J, et al. Syndrome identification of abnormal glucose metabolism in metabolic syndrome rat based on syndrome detecting from recipe used[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2013, 19(17):211-216.
 - 55 张旭, 周珊, 陈慧臻, 等. 肝郁脾虚胰岛素抵抗肥胖大鼠模型的建立与评价[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(10):1373-1376, 1431.
Zhang X, Zhou S, Chen H Z, et al. Establishment and evaluation of a rat model of insulin resistance and obesity induced by liver depression and spleen deficiency[J]. *Journal of Basic Chinese Medicine*, 2018, 24(10):1373-1376, 1431.
 - 56 赵荣华, 刘进娜, 李聪, 等. 肝郁、脾虚和肝郁脾虚证模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴变化及柴疏四君汤的干预效应[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(7):834-838.
Zhao R H, Liu J N, Li C, et al. Changes of HPAA in different rat models of Gan Stagnation Pi Deficiency, Gan Stagnation Pi Deficiency and interventional effect of Chaishu Sijun decoction[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2015, 35(7):834-838.
 - 57 李聪, 谢鸣, 赵荣华. 疏肝健脾方对肝郁-脾虚-肝郁脾虚证大鼠外观表征的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19(11):1279-1281, 1298.
Li C, Xie M, Zhao R H. Effects of Shugan Jianpi Recipe on appearance representations of rats with liver-stagnation, spleen-deficiency, and liver stagnation and spleen deficiency syndrome[J]. *Journal of Basic Chinese Medicine*, 2013, 19(11):1279-1281, 1298.
 - 58 彭磊. 脾肾阳虚证、痰瘀互结证代谢综合征大鼠模型复制与评价[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
 - 59 王晨阳, 张业. 基于 TRAF2/AP-1 信号通路探讨柴苓合剂对痰瘀互结 MS-IR 大鼠炎症因子影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(6): 37-42.
Wang C Y, Zhang Y. Exploration of the effect of Chailing mixture on MS-IR rats with phlegm stasis interaction based on TRAF2/AP-1 signal pathway[J]. *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 26(6):37-42.
 - 60 刘信校. 肥胖相关性高血压痰瘀互结证动物模型的建立与评价[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
 - 61 罗思聪, 蔡海荣, 蔡鑫桂, 等. 疏肝温胆汤对代谢综合征大鼠 TLR4/IKK β /NF- κ B 通路的影响[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(12):2848-2851.
 - 62 刘恒炼, 冯倩, 乔世聪, 等. 原花青素 B2 介导 LKB1/AMPK 轴调控糖酵解代谢途径治疗肥胖型多囊卵巢综合征[J]. *中草药*, 2025, 56(2): 536-545.
Liu H L, Feng Q, Qiao S C, et al. Procyanidins B2-mediated LKB1/AMPK axis in regulating glycolytic metabolic pathways in treatment of obese polycystic ovary syndrome[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2025, 56(2):536-545.

**Research Progress and Evaluation of Animal Models for the Study of Obesity and Its
Associated Complications**

*SONG Ziyuan¹, ZHAN Libin², ZANG Ningzi³, GAO Tianshu³, GONG Chengjun³, MEI Rumeng¹,
LI Xuelian¹, LI Pin³*

*(1. First Clinical College of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110033, China;
2. Innovation Engineering Technology Center of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang
110032, China; 3. The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang
110033, China)*

Abstract: With the development of society, the incidence of obesity has increased year by year in recent years, which has seriously jeopardized public health and safety, and has been a hot spot in the field of endocrine research. At the same time, obesity is also an important cause of a variety of metabolic diseases, such as metabolic syndrome, pre-diabetes, hypertension and polycystic ovary syndrome and other diseases, but the etiology and mechanism of obesity have not been completely clear, and basic research on obesity of traditional Chinese and western medicine still needs to be widely carried out. In this paper, animal models of obesity and its complications will be comprehensively summarized, and the model principles will be elaborated in combination with TCM syndromes and western medicine mechanisms, and evaluate their merits and demerits, so as to provide references for the selection of reasonable animal models for relevant experimental studies of obesity.

Keywords: Obesity disease, Obesity complications, Animal model, Molding method

(责任编辑: 李青)