

代谢综合征大鼠模型的建立及评价

李耀华 谢 萍 王 娟

摘 要 **目的** 复制与人类代谢综合征(MS)相似的大鼠模型,确定成模标准并评价成模率,为研究 MS 发病机制及评价药物疗效提供实验基础。**方法** SPF 级雄性 7 周龄 Wistar 大鼠随机分为正常组($n=10$)和造模组($n=70$),分别予正常饮食和高脂高糖高盐饮食饲养 16 周。每 4 周测量各组体重、腹围、体长、血压及空腹血糖(FPG),饲养至 15 周时,造模组一次性腹腔注射链脲佐菌素(STZ)35mg/kg,1 周后检测各组大鼠空腹血清胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),评价造模效果。**结果** 随着造模时间的逐渐延长,造模组大鼠体重、腹围、血压、FPG、TG、TC、FINS、HOMA-IR 及 LDL-C 水平均高于正常组($P<0.05$),HDL-C 低于正常组($P<0.05$),体长两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),MS 大鼠成模率为 74.3%。**结论** 高脂高糖高盐饮食诱导联合一次性小剂量腹腔注射 STZ 可成功复制 MS 大鼠模型,符合 MS 的病理生理特征,此方法操作简便,成模率高,可作为研究 MS 及药物干预疗效的理想模型。

关键词 代谢综合征 大鼠模型 链脲佐菌素

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.04.022

Establishment and Evaluation of the Metabolic Syndrome Models in Rats. Li Yaohua, Xie Ping, Wang Juan. Gansu University of Chinese Medicine Clinical Medical School, Gansu 730000, China

Abstract **Objective** To replicate the rats model of human metabolic syndrome (MS), determine the standard of the model, evaluate the success rate of model, provide the experimental basis for the study of the pathogenesis and therapeutic study of MS. **Methods** Eighty specific pathogen free male Wistar rats aged 7 weeks were randomly divided into the normal group ($n=10$) and the experimental group ($n=70$), which were respectively fed with normal diet and high fat, high sugar, high salt diet for 16 weeks. The rats' body weight, abdominal circumference, body length, blood pressure and fasting plasma glucose (FPG) were measured every 4 weeks. The experimental group rats were injected with streptozocin (STZ) 35mg/kg intraperitoneally once at the fifteenth week, the blood lipids (TC, TG, LDL-C and HDL-C) and FINS were measured, and HOMA-IR was calculated a week late. **Results** With the feeding time gradually extended, the rats' body weight, abdominal circumference, blood pressure, FPG, TG, TC, FINS, HOMA-IR and LDL-C levels were all significantly higher in the experimental group than in the normal group ($P<0.05$), while HDL-C was lower than that of the normal group ($P<0.05$). There was no significant difference in body length between the two groups ($P>0.05$). The success rate of MS rats models were 74.3%. **Conclusion** High fat, high sugar, high salt diet combined with a small dose of STZ intraperitoneal injection can successfully replicate the rat model of MS. This kind of rat models conforms to the pathological characteristic of MS, which can be easily operated and with high success rate. Therefore, it could be applied as an ideal MS animal model for the study of MS and drugs therapeutic effect.

Key words Metabolic syndrome; Rat models; Streptozotocin

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是指肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病或空腹血糖调节受损、脂代谢紊乱、高血压、高尿酸血症及微量白蛋白尿等多种代谢异常在个体内聚集的状态,并最终导致心血管疾病和糖尿病的发生和发展^[1]。研究显示胰岛素抵

抗(IR)是 MS 的核心,是引起 MS 各组异常改变,导致心血管疾病和 2 型糖尿病的重要危险因素^[2]。随着人民生活水平的提高和老龄化社会的到来,MS 在人群中的比例日益增多,已经成为威胁人类健康的重大公共卫生问题^[3]。由于人类医学研究伦理原则、取材困难等诸多因素,科研人员急需构建稳定的 MS 大鼠模型,以深入研究 MS 发病机制及药物疗效。利用膳食诱导联合药物干预建立 MS 大鼠模型以其经济、可靠、易于操作、成模率高等优点而被广泛应

基金项目:甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY-2015-04)

作者单位:730000 兰州,甘肃中医药大学临床医学院

通讯作者:谢萍,硕士生导师,主任医师,电子邮箱:pingxie66@

163.com

用^[4]。本实验以高脂高糖高盐饲料喂养 Wistar 大鼠并于饲喂末期一次性腹腔注射少剂量 STZ 来制备 MS 大鼠模型,通过血脂、血糖、血压及稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等相关指标的统计学分析确定成模标准,评价成模情况,为研究 MS 发病机制及筛选和评价药物疗效提供基础。

材料与amp;方法

1. 实验动物:SPF 级 Wistar 雄性大鼠 80 只,7 周龄,体重 110 ± 8g,由甘肃中医药大学实验动物中心提供,实验动物许可证号:SCXK(甘)2015-0005,合格证号:62001000000248。保持饲养间温度 22 ± 3℃左右,相对湿度 55% ± 5%,12h 光照周期。

2. 试剂:普通饲料(常规啮齿类动物饲料,含玉米粉 24%、麸皮 20%、豆饼 20%、面粉 20%、纤维素 6%、鱼粉 5%、骨粉 3%、食盐 2%),由北京科澳协力饲料有限公司生产提供,生产许可证号:京饲证(2014)06054;高脂高糖高盐饲料(猪油 15%、蛋黄 10%、胆固醇 2%、结晶果糖 15%、食盐 5%、玉米粉 10%、麸皮 10.5%、豆饼 10.5%、面粉 10.5%、纤维素 6%、鱼粉 3.0%、骨粉 2.5%),由北京科澳协力饲料有限公司生产提供,生产许可证号:SCXK(京)2014-0010;链脲佐菌素(美国 Sigma 公司,批号 G49571),水合氯醛分析纯(天津市恒兴化学试剂公司),柠檬酸钠分析纯(天津市光复科技发展有限公司),强生血糖试纸(美国强生公司),胰岛素放射免疫分析试剂盒(北京北方生物技术研究所),血脂试剂盒(南京建成生物工程研究所),BP98A 大鼠无创血压计(北京森西科技有限公司),强生稳豪倍易型血糖仪(美国 Johnson 公司),SN-697 γ 放射免疫计数器(上海核所日环光电仪器有限公司)。

3. 分组及造模:大鼠自由饮水,普通饲料适应性饲养 1 周后,随机分为正常组 10 只,造模组 70 只,造模组饲喂高糖高脂高盐饲料,正常组饲喂普通饲料,造模周期为 16 周。每隔 4 周测量各组大鼠的体重、腹围、体长、空腹血糖(FPG)、尾动脉收缩压(SBP)及舒张压(DBP)。饲养至第 15 周,两组大鼠禁食 12h,造模组予以 STZ 溶液 35mg/kg 一次性腹腔注射^[5],注射后继续高脂饲料喂养,正常组予同剂量的柠檬酸缓冲液腹腔注射,1 周后大鼠内眦静脉毛细玻璃管采血检测两组大鼠总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及空腹血清胰岛素(FINS),评价成模情况。

4. 检测项目及方法:观察两组大鼠的一般状况、饮食行为、精神状态、毛发色泽、排尿及死亡情况。腹围为大鼠麻醉状态下剑突与后肢正中线绕腹部一周长度;体重用电子天平连续称取 3 次,取平均值;体长为大鼠麻醉状态下鼻尖至肛门的长度;40℃ 温水浴 10min 使鼠尾动脉扩张后,测量尾动脉 SBP 和 DBP,取 3 次平均值;禁食 12h 后,用快速血糖仪及配套试纸测定各组大鼠 FPG;放免法测定 FINS;根据 FPG 和 FINS 值计算 HOMA-IR, $HOMA-IR = (FPG \times FINS) / 22.5$ 。

5. 统计学方法:采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料以样本数(%)表示,行 χ^2 检验。检验结果判定使用双侧检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:在适应性喂养期间,两组大鼠毛色、进食量、排泄情况、精神状态及活动均无明显异常;但在造模期,随着饲养时间的延长,造模组大鼠与正常组相比毛色暗淡,活动减少,饮水量和尿量均明显增多,排泄物异味较重,精神出现不同程度的萎靡。STZ 注射后 1 周内,造模组大鼠死亡 7 只,正常组大鼠无死亡。

2. 两组大鼠肥胖相关指标变化:造模前 4 周,正常组与造模组大鼠体重、腹围及体长差异无统计学意义;第 8 开始造模组体重和腹围呈升高趋势,与正常组比较,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),整个造模过程中,两组体长比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),详见表 1。

表 1 两组大鼠肥胖相关指标情况 ($\bar{x} \pm s$)				
实验时间	指标	正常组(<i>n</i> = 10)	造模组(<i>n</i> = 63)	<i>P</i>
0 周	体重(g)	140.23 ± 8.18	140.67 ± 8.45	4.981
	腹围(cm)	9.14 ± 0.87	9.55 ± 0.89	3.198
	体长(cm)	12.98 ± 1.06	12.90 ± 1.10	4.551
4 周	体重(g)	183.86 ± 9.56	185.76 ± 9.89	2.450
	腹围(cm)	11.02 ± 1.11	11.37 ± 1.32	2.121
	体长(cm)	14.57 ± 1.40	14.88 ± 1.81	3.019
8 周	体重(g)	224.35 ± 14.18	241.08 ± 17.02	0.041
	腹围(cm)	14.38 ± 1.34	16.02 ± 2.24	0.038
	体长(cm)	16.99 ± 1.88	17.15 ± 2.06	1.118
12 周	体重(g)	278.35 ± 14.18	313.35 ± 20.45	0.007
	腹围(cm)	16.54 ± 1.59	18.35 ± 2.31	0.039
	体长(cm)	18.32 ± 2.16	19.01 ± 2.38	1.136
16 周	体重(g)	326.77 ± 18.53	369.51 ± 22.60	0.001
	腹围(cm)	18.76 ± 1.87	19.04 ± 2.45	0.048
	体长(cm)	20.78 ± 2.43	21.00 ± 1.89	1.149

3. 两组大鼠 FPG、SBP 和 DBP 比较:造模前 8 周,正常组和造模组大鼠 FPG、SBP、DBP 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。造模第 12 周,与正常组比较,造模组大鼠 FPG 有所增高,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),SBP、DBP 升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);造模第 16 周(腹腔注射 STZ 1 周后),造模组 FPG 明显增高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),SBP、DBP 高于正常组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 2。

4. 两组大鼠血脂、FINS、HOMA-IR 比较:造模至第 16 周,造模组大鼠 TG、TC、LDL-C、FINS 以及 HOMA-IR 水平均高于正常组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),HDL-C 低于正常组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 3。

5. MS 大鼠模型判定标准及成模率:本实验 MS 大鼠成模标准为:体重高于正常组 1.40 倍标准差, TG、TC、LDL-C、FPG、SBP、FINS 及 HOMA-IR 高于正常组 1.96 倍标准差, HDL-C 低于正常组 1.96 倍标准差^[6]。本实验剔除未成模大鼠 11 只,共成模 52 只,成模率 74.3%,见表 4。

表 2 两组大鼠 FPG、SBP 和 DBP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

实验时间	指标	正常组 ($n=10$)	造模组 ($n=63$)	P
0 周	FPG (mmol/L)	4.73 ± 0.59	4.49 ± 0.55	2.013
	SBP (mmHg) ^Δ	94.56 ± 8.67	95.28 ± 8.89	2.159
	DBP (mmHg)	70.44 ± 7.70	71.32 ± 7.17	2.706
4 周	FPG (mmol/L)	5.01 ± 0.49	4.53 ± 0.59	1.503
	SBP (mmHg)	104.56 ± 8.67	106.52 ± 8.89	2.076
	DBP (mmHg)	73.14 ± 7.70	74.43 ± 7.45	3.065
8 周	FPG (mmol/L)	5.12 ± 0.62	5.30 ± 0.61	2.782
	SBP (mmHg)	103.56 ± 9.21	104.56 ± 9.67	3.159
	DBP (mmHg)	79.37 ± 8.40	82.01 ± 8.56	1.165
12 周	FPG (mmol/L)	5.10 ± 0.55	5.69 ± 0.91	0.131
	SBP (mmHg)	108.34 ± 9.08	130.20 ± 10.55	0.030
	DBP (mmHg)	80.37 ± 8.40	86.52 ± 7.90	0.045
16 周	FPG (mmol/L)	5.23 ± 0.56	10.70 ± 2.52	0.000
	SBP (mmHg)	109.95 ± 9.21	131.12 ± 10.80	0.012
	DBP (mmHg)	81.40 ± 7.98	89.01 ± 9.23	0.031

^Δ1mmHg = 0.133kPa

表 3 两组大鼠血脂、FINS、HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	正常组 ($n=10$)	造模组 ($n=63$)	P
TG (mmol/L)	0.98 ± 0.12	1.43 ± 0.19	0.016
TC (mmol/L)	2.28 ± 0.30	3.16 ± 0.39	0.009
HDL-C (mmol/L)	0.95 ± 0.20	0.58 ± 0.15	0.002
LDL-C (mmol/L)	1.18 ± 0.28	2.36 ± 0.37	0.001
FINS (mU/L)	15.56 ± 2.98	23.02 ± 3.50	0.001
HOMA-IR	3.68 ± 0.88	8.96 ± 1.57	0.000

表 4 MS 大鼠模型判定标准 ($\bar{x} \pm s$)

指标	正常组 ($n=10$)	造模组 ($n=63$)	计算方法	成模标准
体重(g)	326.77 ± 18.53	369.51 ± 22.60	$\bar{x} + 1.40s$	352.71
TG (mmol/L)	0.98 ± 0.12	1.43 ± 0.19	$\bar{x} + 1.96s$	1.22
TC (mmol/L)	2.28 ± 0.30	3.16 ± 0.39	$\bar{x} + 1.96s$	2.87
HDL-C (mmol/L)	0.95 ± 0.20	0.51 ± 0.15	$\bar{x} - 1.96s$	0.56
LDL-C (mmol/L)	1.18 ± 0.28	2.36 ± 0.37	$\bar{x} + 1.96s$	1.73
FPG (mmol/L)	5.23 ± 0.56	10.70 ± 2.52	$\bar{x} + 1.96s$	6.33
SBP (mmHg)	109.95 ± 9.21	131.12 ± 10.80	$\bar{x} + 1.96s$	128.01
FINS (mU/L)	15.56 ± 2.98	23.02 ± 3.50	$\bar{x} + 1.96s$	21.40
HOMA-IR	3.68 ± 0.88	8.96 ± 1.57	$\bar{x} + 1.96s$	5.40

讨 论

建立与人类 MS 相似的大鼠模型是研究 MS 发病机制以及筛选和评价药物疗效的基础,目前 MS 大鼠模型主要有遗传性模型、基因改造模型和诱发模型^[7]。遗传型模型包括自发性模型及基因敲除型,因其来源少、价格高、遗传特征欠稳定,国内相关研究相对较少^[8]。诱发模型又可分为食物诱发模型、药物诱发模型及食物加药物诱发型^[9]。本实验采用高脂高糖高盐饮食诱导同时辅助小剂量 STZ 一次性腹腔注射复制 MS 大鼠模型,其成功的可能机制为:①高脂、高糖、高盐饮食使大鼠摄入能量增加,过多的热量以脂肪的形式储存,造成了大鼠体重和腹围增加,肥胖形成;②高脂、高糖、高盐饮食诱导脂肪细胞分泌大量炎症和脂肪细胞因子如白介素、肿瘤坏死因子-α、游离脂肪酸、瘦素、脂联素、内脂素等,通过影响胰岛素受体底物 1 (IRS-1) 抑制下游磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI₃K),进而干扰蛋白激酶 2 (Akt2) 能量代谢信号通路而引起 IR、TG、TC 及 LDL-C 升高, HDL-C 降低^[10];③高脂、高糖、高盐饮食可诱导和加重大鼠体内氧化应激状态,使活性氧簇 (ROS) 如丙二醛 (MDA)、过氧化氢及超氧阴离子等氧化物生成增多,超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 等抗氧化物活性降低,加速了高血压、2 型糖尿病、脂质代谢紊乱等代谢性疾病的发展^[11];④ STZ 可以特异地作用于胰腺 β 细胞,引起胰岛结构破坏和胰腺内分泌功能障碍,导致糖脂代谢紊乱,引起高血脂症和 IR^[12]。

本研究结果显示,第 8 周开始造模组体重和腹围高于正常组,出现腹型肥胖改变。第 12 周,造模组大鼠 FPG 与正常组比较有所增高,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),因而考虑在高脂高糖高盐饮食诱导基础上联合 STZ 构建 MS 大鼠模型。腹腔注射 STZ 1 周后,造模组大鼠 FPG、FINS 及 HOMA-IR 水平明显

增高,差异有统计学意义($P < 0.01$),说明 IR 的形成,实验周期明显缩短。12 周开始至实验结束,造模组 SBP、DBP 高于正常组,提示高盐对 MS 大鼠的高血压形成起到了一定作用。第 16 周时,造模组大鼠 TG、TC 及 LDL-C 升高,而 HDL-C 降低($P < 0.05$),说明造模组大鼠出现脂代谢紊乱。Suman 等^[13]用高脂饲料喂养 10 周龄的 Wistar 大鼠 3 周后,腹腔注射不同剂量的 STZ (30、35、40mg/kg),发现造模组大鼠体质量、腹围、FPG、TG、TC 及血浆 C 肽均较对照组升高($P < 0.05$),其中 STZ 40mg/kg 剂量组差异显著($P < 0.01$)。本实验结果与上述研究结果相似。

高脂饮食中含有大量的饱和脂肪酸和胆固醇,其脂毒性可致中心性肥胖及 IR。Fujikawa 等^[14]用高脂饮食成功诱导了 MS 模型,高脂饮食喂养 4 周龄 SD 大鼠 3 个月后,与对照组比较,高脂饮食组大鼠体重、内脏(肾周、附睾)脂肪重量显著升高,FPG、FINS 水平明显上升,脂肪细胞因子瘦素表达升高、脂联素降低。Lanaspa 等^[15]研究表明高剂量果糖(10%)饲料添加或饮水较蔗糖更容易诱导代谢综合征动物模型,其更易激活多元醇通路,增加肝糖原的生成和葡萄糖输出,使血糖升高。高血压是诊断 MS 的一项指标,文献报道高盐饲料(5%~8% NaCl)可成功诱导出盐敏感度高血压模型,高盐饮食与大鼠心血管和肾脏疾病的发病风险强相关,其可引起中枢交感神经系统兴奋,增加肾素血管紧张素 II、儿茶酚胺、氧化应激和炎症细胞因子产生,造成钠水潴留,血压升高^[16,17]。有研究发现高盐饮食诱导高血压大鼠模型具有剂量依赖效应,同时部分大鼠可耐盐^[18]。因而考虑是否加大盐的比例会增加 MS 的成模率,有待于进一步实验研究。

由于 MS 是包含了肥胖、高血压、糖脂代谢紊乱及 IR 等多种疾病的综合征,临床表现多样化,虽然 2005 年国际糖尿病联盟(IDF)、2007 年中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会(JCDCG)及 2009 年美国心脏协会/美国国立卫生研究院/美国心肺血研究所联合发布的声明(JIS)等均制定了 MS 诊断标准^[19~21]。但目前尚未形成共识,如何判断 MS 大鼠模型成功更是实验研究过程中的难点。IR 是 MS 发病的中心环节,目前多数研究以评价大鼠是否产生 IR 为 MS 大鼠造模成功的判定标准,具体包括胰岛素耐量实验(ITT)、胰岛素敏感指数(ISI)和葡萄糖钳夹技术等,同时结合大鼠肥胖、血糖、血脂及血压等相关

指标。其中高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术(简称正糖钳技术)是目前公认的评价 IR 的金指标^[22]。但其操作复杂,难以大规模的应用于动物实验,更难在临床中推广,HOMA-IR 很好的反应了 FPG 和 FINS 水平,与葡萄糖钳夹实验具有良好的相关性。

陈红等^[23]以 2005 年国际糖尿病联盟(IDF)关于 MS 的定义为参考,制定了 MS 大鼠成模标准,即在中心性肥胖(腹围增大)基础上,同时具有高甘油三酯血症、HDL-C 减低、高血压以及 FPG 升高 4 项中的任意 2 项可以判断 MS 造模成功。本实验应用统计学原理制定了 MS 大鼠模型评价标准,根据造模组与正常组两组指标比较是否有统计学意义来评定造模效果,经过此标准筛选的 MS 大鼠具有典型的 MS 病变特征,符合进一步研究的要求,但注射 STZ 后死亡 7 只,病死率偏高(10%),这可能与动物品系、STZ 溶液配置及注射药物后饲养管理有一定关系,同时 STZ 导致的胰腺病变并不完全等同于 2 型糖尿病病理生理改变,与人类 MS 在发病机制方面存在一定差异。

总之,采用高脂、高糖、高盐饮食诱导同时结合一次性腹腔注射小剂量 STZ 建立 MS 大鼠模型具有造模时间短、发生率高、发病时间整齐、性状统一、性能稳定可靠、复制成功率高等优点,能够体现出环境因素对 MS 发病的影响,因此采用此方法构建的 MS 大鼠模型较适用于代谢综合征的研究。

参考文献

- Mayneris-Pexachs J, Guerendain M, Castellote AI, *et al.* Plasma fatty acid composition, estimated desaturase activities, and their relation with the metabolic syndrome in a population at high risk of cardiovascular disease[J]. *Clin Nutr*, 2014, 33(1):90-97
- Brown AE, Walker M. Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(8):75
- Wang X, Yang F, Bots ML, *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome among employees in Northeast China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(15):1989-1993
- Lai H, Jia X, Yu Q, *et al.* High-fat diet induces significant metabolic disorders in a mouse model of polycystic ovary syndrome[J]. *Biol Reprod*, 2014, 91(5):127
- Li L, Liao G, Yang G, *et al.* High-fat diet combined with low-dose streptozotocin injections induces metabolic syndrome in Macaca mulatta[J]. *Endocrine*, 2015, 49(3):659-668
- 程霄瀚,刘莉,隋艳波,等. 喂养型代谢综合征大鼠模型成模率分析[J]. *山东医药*, 2013, 53(37):15-17
- Brunner AE, Chandrasekera PC, Barnard ND. Knockout mouse models of insulin signaling: relevance past and future[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(2):146-159

(下转第 163 页)

卵巢良恶性肿瘤的超声造影特点虽有规律可循,但由于卵巢肿块病理类型繁多,部分良恶性病变的超声造影表现仍存在交叉重叠。本研究中 2 例成熟性畸胎瘤、2 例炎性包块因呈快速不均匀性高增强而误诊。这 2 例成熟性畸胎瘤术后病理证实其内含甲状腺成分,据文献报道,成熟性畸胎瘤中约 15% 含有甲状腺组织^[8,9]。本研究中 6 例炎性包块的造影表现不尽相同,分析其原因,可能与炎症所处的病程阶段有关。急性期炎症反应所产生的致炎因子刺激血管扩张,引起局部血流速度加快和血流量增多,因此造影时呈快速高增强;当病灶内出现散在坏死液化时,则呈不均匀性增强;当病灶完全坏死液化,周围纤维肉芽组织增生或炎症充血带形成脓肿时,则呈厚壁环状增强,囊内坏死液化部分无增强;慢性炎症的主要病理改变为坏死组织机化,纤维结缔组织增生,因此呈星点状弱强化或不强化。对这类病例的诊断,应结合患者的症状、体征及其他检查方法综合分析判断。

综上所述,本研究认为与常规超声相比,超声造影能更敏感地显示病灶内微血管的存在与否及走行分布,通过观察肿块内造影剂灌注特征,分析比较不同肿块的 TIC 参数,为肿块的诊断及鉴别诊断提供更

丰富、更准确的影像学信息,尤其是对常规超声表现复杂、难以定性的卵巢肿块,超声造影的诊断效能明显高于常规超声。

参考文献

- 1 杨帆,杨太珠,罗红,等. 超声造形成像在卵巢肿瘤中的诊断价值[J]. 四川大学学报:医学版, 2013, 44 (3): 424 - 428
- 2 张煜,周静,李明星,等. 超声造影在卵巢肿瘤定性诊断中的临床价值[J]. 临床超声医学杂志, 2013, 15 (6): 403 - 405
- 3 Weis SM, Cheresch DA. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets[J]. Nat Med, 2011, 17 (11): 1359 - 1370
- 4 Ebos JM, Lee CR, Cruz - Munoz W, *et al.* Accelerated metastasis after short - term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis[J]. Cancer Cell, 2009, 15 (3): 232 - 239
- 5 王军燕,崔秋丽,汪龙霞,等. 超声造影在卵巢良恶性肿瘤鉴别诊断中的应用[J/CD]. 中华医学超声杂志, 2010, 7 (7): 1152 - 1161
- 6 严富天,胡辉明,李晓莉,等. 经阴道超声造影对卵巢肿瘤鉴别诊断的应用研究[J]. 重庆医学, 2014, 43 (33): 4481 - 4484
- 7 Oberdat F, Mismar A, Sahomaf M, *et al.* Gastric perforation secondary to metastasis from ovarian cancer: case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2013, 4 (6): 541 - 543
- 8 DeSimone CP, Lele SM, Modesitt SC. Malignant struma ovarii: a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on survival and 131 I therapy[J]. Gynecol Oncol, 2003, 89 (3): 543 - 548
- 9 Roth LM, Talerman A. Recent advances in the pathology and classification of ovarian germ cell tumors[J]. Int J Gynecol Pathol, 2006, 25 (4): 305 - 320

(收稿日期:2016 - 05 - 12)

(修回日期:2016 - 07 - 03)

(上接第 89 页)

- 8 Sinasac DS, Riordan JD, Spiezio SH, *et al.* Genetic control of obesity, glucose homeostasis, dyslipidemia and fatty liver in a mouse model of diet - induced metabolic syndrome[J]. Int J Obes (Lond), 2016, 40 (2): 346 - 355
- 9 何勇,陈晓雯. 代谢综合征动物诱发模型的研究进展[J]. 江西中医学院学报, 2009, 21 (3): 92 - 94
- 10 Malinská H, Oliyarnyk O, Škop V, *et al.* Effects of metformin on tissue oxidative and dicarbonyl stress in transgenic spontaneously hypertensive rats expressing human C - reactive protein[J]. PLoS One, 2016, 11 (3): e0150924
- 11 Demirtas CY, Pasaoglu OT, Bircan FS, *et al.* The investigation of melatonin effect on liver antioxidant and oxidant levels in fructose - mediated metabolic syndrome model[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19 (10): 1915 - 1921
- 12 Noda K, Nakao S, Zandi S, *et al.* Retinopathy in a novel model of metabolic syndrome and type 2 diabetes: new insight on the inflammatory paradigm[J]. FASEB J, 2014, 28 (5): 2038 - 2046
- 13 Suman RK, Ray Mohanty I, Borde MK, *et al.* Development of an experimental model of diabetes co - existing with metabolic syndrome in rats[J]. Adv Pharmacol Sci, 2016, 2016 (3): 1 - 11
- 14 Fujikawa T, Hirata T, Wada A, *et al.* Chronic administration of Eucommia leaf stimulates metabolic function of rats across several organs[J]. Br J Nutr, 2010, 104 (12): 1868 - 1877
- 15 Lanaspá MA, Ishimoto T, Li N, *et al.* Endogenous fructose production and metabolism in the liver contributes to the development of metabolic syndrome[J]. Nat Commun, 2013, 4 (9): 2417 - 2434
- 16 宁少雄,尚志星,邵珊,等. Rac1 抑制剂对盐敏感性高血压肾损害大鼠转化生长因子 β - 1 及 III 型胶原表达的影响[J]. 中华高血压

杂志, 2015, 23 (4): 349 - 353

- 17 Majid DS, Prieto MC, Navar LG. Salt - sensitive hypertension: perspectives on intrarenal mechanisms[J]. Curr Hypertens Rev, 2015, 11 (1): 38 - 48
- 18 Arai K, Tsuruoka H, Homma T. CS - 3150, a novel non - steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, prevents hypertension and cardiorenal injury in Dahl salt - sensitive hypertensive rats[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 769: 266 - 273
- 19 Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, *et al.* Metabolic syndrome a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation[J]. Circulation, 2005, 111 (11): 1448 - 1454
- 20 贾伟平. 对代谢综合征的探索和研究在继续[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26 (9): 737 - 739
- 21 Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity[J]. Circulation, 2009, 120 (16): 1640 - 1645
- 22 Yan WH, Pan CY, Dou JT, *et al.* Candesartan cilexetil prevents diet-induced insulin resistance via peroxisome proliferator-activated receptor activation in an obese rat model[J]. Exp Ther Med, 2016, 12 (1): 272 - 278
- 23 陈红,王延蛟,焦谊,等. 代谢综合征大鼠模型的实验研究[J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33 (9): 1028 - 1030

(收稿日期:2016 - 07 - 25)

(修回日期:2016 - 08 - 27)