



# 2型糖尿病鼠类模型的研究进展

高秀莹,周迎生

(首都医科大学附属北京安贞医院内分泌代谢科,北京市心肺血管疾病研究所,北京 100029)

**【摘要】** 小鼠、大鼠糖尿病模型对基础与临床防治研究十分重要,不同的研究目标对应不同的动物模型载体。本文就目前常用的 2 型糖尿病鼠类模型的构建、主要疾病特征及应用等进行评述,为研究者了解、选择适合的动物模型提供参考。

**【关键词】** 2 型糖尿病;动物模型;鼠类

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2014) 04-0071-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2014.04.016

## Review of mouse and rat models for type 2 diabetes mellitus

GAO Xiu-ying, ZHOU Ying-sheng

(Endocrinology & Metabolism Department Beijing Anzhen Hospital affiliated to Capital Medical University,  
Beijing Institute of Heart, Lung, and Vascular Diseases, Beijing 100029, China)

**【Abstract】** Mouse and rat models of type 2 diabetes mellitus play a key role in basic and clinical translational studies. Different animal models should match the determined investigational objects and methods. In this review, the establishments and diabetes-specific changes of various animal models were described, which will be helpful for better use of animal models in research of diabetes mellitus.

**【Key words】** Type 2 diabetes; Animal model; Mouse; Rat

糖尿病已成为全球性的公共健康问题,据 IDF 统计 2013 年全球糖尿病患者达 3.82 亿,预计至 2035 年全球糖尿病患者将增至 5.92 亿<sup>[1]</sup>。在我国,糖尿病成为继肿瘤、心脑血管病之后的第三大严重危害人们健康的慢性疾病,2010 年我国糖尿病患者已达 9240 万<sup>[2]</sup>,其中超过 90% 的患者为 2 型糖尿病。2 型糖尿病的发病机制尚未明确,建立一种既符合人类 2 型糖尿病发病特点,又稳定、实用的动物模型在 2 型糖尿病研究中起着至关重要的作用。鼠类作为目前应用最广的糖尿病动物模型,因其体积小、生长周期短、经济易得、易于实现基因修饰等,较其他种属有着无可比拟的优势。目前 2 型糖尿病鼠类模型主要分为三大类:自发性 2 型糖尿病模型、

诱发性 2 型糖尿病模型、转基因/基因敲除 2 型糖尿病模型。本文对近年来国内外较常用的 2 型糖尿病鼠类模型构建、主要疾病特征、确立标准及其应用进行概述,为研究者提供参考。

## 1 2 型糖尿病鼠类模型分类

### 1.1 自发性 2 型糖尿病模型

该模型动物未经过任何有意识的人工处置,多数采用有自发性糖尿病倾向的近交系纯种动物,按照饲养条件喂养,自发成模,最接近人类疾病的发病过程。该模型可分为肥胖自发性 2 型糖尿病模型和非肥胖自发性 2 型糖尿病模型,因 2 型糖尿病患者多伴肥胖,故以前者应用居多。

**【基金项目】** 国家自然科学基金(81041024);教育部留学回国基金(2012-940);人事部留学回国基金(2010-412);北京市科委科研基金(Z13110200400000);北京市学科带头人基金(2013-2-006)。

**【作者简介】** 高秀莹(1984-),女,在读博士研究生。E-mail: fly841115@163.com。

**【通讯作者】** 周迎生,教授,主任医师,博士生导师。主要从事 2 型糖尿病及其大血管并发症的研究。Email: zhouys01@sina.cn。

### 1.1.1 肥胖自发性 2 型糖尿病模型

常用的肥胖自发性糖尿病模型包括单基因遗传背景的 ob/ob 小鼠、db/db 小鼠、Zucker 糖尿病肥胖大鼠 (Zucker diabetic fatty rat, ZDF) 和多基因背景的 KK/Ay 小鼠、OLETF 大鼠。

ob/ob 小鼠和 db/db 小鼠非常接近人类糖尿病特征,它们分别是瘦素基因突变和瘦素受体突变引起。ob/ob 小鼠 (C57BL/6J 背景),断奶时即开始发胖,终生食欲旺盛,11 周龄体重可达野生小鼠的 2 倍<sup>[3]</sup>;3~4 周龄出现高胰岛素血症、胰岛素抵抗、轻度高血糖,最近研究表明 ob/ob 小鼠 11 周龄即可出现糖尿病周围神经病变<sup>[3]</sup>。与 db/db 小鼠不同的是,该鼠肥胖及胰岛素抵抗较重 (15 周龄 ob/ob 小鼠 vs. db/db 小鼠,  $54.5 \pm 2.3\text{g}$  vs.  $40.7 \pm 1.1\text{g}$ ),而血糖仅轻度升高,非空腹血糖一般不超过 20 mmol/L,且胰岛形态较大 (15 周龄 ob/ob 小鼠 vs. db/db 小鼠,  $86 \pm 76\text{ }\mu\text{m}$  vs.  $47 \pm 24\text{ }\mu\text{m}$ )<sup>[4]</sup>。db/db 小鼠 (C57BL/6J 背景) 在 2 周龄出现高胰岛素血症,8 周龄血清胰岛素水平可达野生小鼠的 15 倍;3~4 周龄明显肥胖,8 周龄体重可达野生小鼠的 2 倍;4~6 周龄血糖开始升高,8 周龄随机血糖可高达 30 mmol/L,空腹 16 h 血糖约 16 mmol/L,8 周龄病理切片显示胰岛  $\beta$  面积增加 50%~80%<sup>[5,6]</sup>,同时伴高胆固醇血症和高甘油三酯血症,4~6 月血胰岛素水平降低,表现为严重的胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足,与人类 2 型糖尿病发病进程类似。db/db 小鼠不仅有典型的糖尿病临床表现,也表现出心肌病、周围神经病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、伤口愈合迟滞等糖尿病并发症。ZDF 大鼠是从出现糖尿病表型的 Zucker (fa/fa) 大鼠中筛选出来的,存在瘦素受体突变,是典型的高胰岛素血症肥胖模型,伴高甘油三酯和高胆固醇血症,血游离脂肪酸升高。雄性 6~8 周龄,雌性 9~11 周龄时因  $\beta$  细胞凋亡增加不能代偿胰岛素抵抗即发展为糖尿病,非空腹血糖约在 20 mmol/L;6 周龄血浆胰岛素升高,8 周龄达对照小鼠 3 倍,8 周龄后随着  $\beta$  细胞功能进行性下降血浆胰岛素水平进行性下降<sup>[7,8]</sup>,14 周龄时出现胰岛素缺乏。ZDF 大鼠常用于研究 2 型糖尿病中胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能损伤关系的机制。

KK/Ay 小鼠是 KK 小鼠编码调节皮毛颜色的 Agouti 基因突变而培育的一种自发性 2 型糖尿病模型。研究报道<sup>[9,10]</sup> KK/Ay 小鼠 6 周龄体重即明显高于对照组,18 周龄雄性小鼠体重最高达 ( $51.21 \pm$

1.93)g;6 周龄血浆胰岛素升高,为对照小鼠的 9.7 倍并一直维持在较高水平;10 周龄时血糖升高  $\geq 13.9\text{ mmol/L}$ ,该鼠血糖最高值平均在 22.8 mmol/L 左右并稳定维持于该水平。KK/Ay 小鼠肾脏损害与人类糖尿病肾病非常相似,是目前国际上广为采用的研究 2 型糖尿病肾病早期病变的良好动物模型。OLETF (Otsuka Long Evans Tokushima Fatty) 大鼠是日本 Otsuka 制药公司建立的纯系,其胆囊收缩素 1 受体缺失,饱腹感信号反馈丢失是导致摄食过量和肥胖的原因。早期以肥胖、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱为主, $\beta$  细胞功能与同系正常 LETO 大鼠无显著差异,与 KK/Ay 小鼠显示的重度肥胖不同,它表现为轻度肥胖,15 周龄时体重比对照小鼠增加 11.4%<sup>[11]</sup>,在 18~25 周龄缓慢进展为糖尿病,特点为自发性高血糖伴多食、肥胖、胰岛素抵抗,高胰岛素血症、高甘油三酯、高胆固醇血症,并出现蛋白尿,40 周龄后胰岛素分泌功能降低,到晚期合并糖尿病肾病<sup>[11]</sup>,与人类 2 型糖尿病病程极为相似。胰岛病理及超微结构显示 20 周龄胰岛增生, $\beta$  细胞内可见高度扩张肥大的高尔基体和内质网,但  $\beta$  细胞内成熟的分泌颗粒减少,可见较多空泡<sup>[12]</sup>,尽管此时胰岛素代偿性高分泌,但胰岛素质量不佳也是其发展为糖尿病的原因。OLETF 大鼠提供了一种新的不依赖瘦素信号通路的肥胖模型,广泛应用于 2 型糖尿病及糖尿病肾病研究。

### 1.1.2 非肥胖自发性 2 型糖尿病模型

GK 大鼠 (Goto-Kakizaki) 是典型的多基因非肥胖自发性 2 型糖尿病模型,特征是体重增长缓慢明显低于对照组,血糖轻中度升高,以负荷后高血糖为主,空腹血糖可长时间不高或仅轻度升高,随机血糖在 15~23 mmol/L 之间且在相当长时间内 (18 个月) 稳定在该水平,伴胰岛素抵抗、胰岛素分泌受损,血脂轻度升高。初生 GK 大鼠由于  $\beta$  细胞增殖缺陷和异常凋亡导致成年 GK 大鼠胰岛  $\beta$  细胞量下降 60%,胰岛形态学改变表现为胰岛结构紊乱, $\beta$  细胞细胞核形状欠规则,核仁消失,染色质边集,核周间隙扩张,无明显线粒体肿胀,呈凋亡早期改变<sup>[13]</sup>。该鼠从出生到断乳 (3~4 周龄) 血糖正常,可作为糖尿病前期模型研究,其后随机血糖升高、糖耐量减低,14 周龄时葡萄糖刺激的胰岛素分泌显著下降,为正常 Wistar 大鼠的 25%~50%。该鼠晚期可出现糖尿病各种并发症,且不受肥胖、高血压等其他因素的干扰,一定程度上可模拟临床 2 型糖尿病

患者的病理生理改变,故 GK 大鼠是研究糖尿病并发症(如肾病、视网膜病、周围神经病变、大血管病变)非常有用的模型,尽管该模型早期  $\beta$  细胞破坏与 2 型糖尿病发病机制不甚相同。GK 大鼠还常用于研究胰岛  $\beta$  细胞数量与 2 型糖尿病发生的关系。

## 1.2 诱发性 2 型糖尿病模型

诱发性 2 型糖尿病模型是通过物理、化学等致病因素人工诱发出具有 2 型糖尿病特征的动物模型。制备方法主要包括手术诱导、化学药物诱导和饮食诱导。其中手术诱导(胰部分切除术)因操作复杂、诱导时间长、无法控制切除后胰岛的再生已很少应用。目前国内外最常用的为化学药物联合高能量饮食诱导。

### 1.2.1 单纯高脂或高糖饮食诱导的 2 型糖尿病模型

单纯给实验动物饲喂高脂高糖饲料,能够诱发肥胖、高脂血症、高胰岛素血症、糖耐量减低等胰岛素抵抗的特征。高脂饮食一般选用脂肪供能占总能量的 40%~60% 的高脂饲料,动物喂养高脂饲料的起始年龄最好在 6~8 周龄,此周龄动物生长代谢旺盛能最有效的诱导肥胖。高糖饮食一般选用果糖或蔗糖,以果糖居多,一般选用 60%~65% 高果糖饮食或 10% 的果糖饮水喂养 2~16 周<sup>[14,15]</sup>。与葡萄糖不同的是,果糖不能刺激胰岛素分泌,但却能促进肝脂质从头合成。高果糖摄入可诱导啮齿类动物出现代谢综合征的一些组分包括高血压、胰岛素抵抗、糖耐量减低、血脂紊乱<sup>[16]</sup>,但需较长时间才能诱导肥胖及空腹血糖升高。蔗糖作为食物中果糖的主要来源,作用与果糖类似。

饮食诱导模型常选用的鼠类动物为沙鼠(*Psammomys obesus*, *P. obesus*)、C57BL/6J 小鼠及大鼠。沙鼠是重要的饮食诱导的肥胖和 2 型糖尿病模型,沙鼠在自然环境下不发生肥胖和糖尿病,若给予高能饮食即发展为中度肥胖和高血糖,与其他鼠类模型不同的是,沙鼠饮食诱导的糖尿病发病和进展非常迅速,给予高能饲料 1 周,沙鼠出现高胰岛素血症,清晨随机血糖达 15 mmol/L<sup>[17]</sup>,胰岛  $\beta$  细胞体积减为原来的 1/3,予高能饮食 22d 后出现空腹高血糖, $\beta$  细胞量降低,4~6 周即出现  $\beta$  细胞量显著降低,达  $\beta$  细胞功能衰竭、胰岛素分泌缺失的终末期<sup>[18]</sup>。沙鼠常被用于药物干预治疗 2 型糖尿病的模式。C57BL/6J 也是常用的饮食诱导肥胖模型,尽管有报道给予高脂饮食 4 周足以诱导胰岛素抵

抗<sup>[19,21]</sup>,但由于  $\beta$  细胞的代偿增生,可长期空腹血糖正常,诱导空腹高血糖往往需要较长的诱导时间(>16 周)。Mizutani 等<sup>[21]</sup>给予 9 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠高脂饲料(脂肪含量 32%, High-fat Diet 32, CLEA Japan)18 周出现糖尿病(空腹血糖  $10.6 \pm 0.6$  mmol/L)。另一项研究<sup>[22]</sup>以脂肪热量比为 45% 的高脂饲料(Research Diet D12451)喂养 5 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠,12 周时空腹血糖较对照组仍无差异。SD (Sprague-Dawley) 大鼠较其他品系的大鼠对高脂饲料非常敏感,也常用作饮食诱导的肥胖糖尿病模型,但仍需较长的诱导时间(>10 周)才能诱导出 2 型糖尿病的主要表型特别是空腹高血糖。Wu 等<sup>[23]</sup>给予雄性 SD 大鼠高果糖饲料(果糖含量 66%, Teklad)12 周,出现空腹血糖较对照组升高( $6.0 \pm 0.5$  mmol/L vs.  $5.4 \pm 0.3$  mmol/L)、高胰岛素血症、高脂血症及高血压,但尚未达糖尿病标准。张贝等<sup>[24]</sup>以脂肪热量比为 55% 高脂饲料喂养 8 周龄雄性 Wistar 大鼠 23 周,出现内脏肥胖、胰岛素抵抗、血甘油三酯及游离脂肪酸升高,但实验结束时空腹血糖仍无差异。

### 1.2.2 高脂或高糖饮食 + STZ 诱导的 2 型糖尿病模型

如上所述,由于单纯高脂高糖饮食诱导 2 型糖尿病耗时较长,限制了其在研究中的应用。目前应用最广泛的是高热量饮食 + 化学药物诱发的 2 型糖尿病模型。该方法通过高糖高脂饮食诱导动物胰岛素抵抗后,再注射低剂量 STZ 部分损伤胰岛  $\beta$  细胞,引起血糖升高,模拟 2 型糖尿病的发病过程并大大缩短了建模的周期。该模型特征为胰岛素抵抗、中度高血糖、高血脂、血浆胰岛素水平多正常<sup>[25]</sup>。化学药物常用链脲佐菌素(STZ),STZ 是氨基葡萄糖的亚硝脲衍生物,可以选择性破坏胰岛  $\beta$  细胞,诱导动物产生糖尿病, $\beta$  细胞损伤的程度取决于 STZ 的剂量。以往曾采用大鼠单次大剂量腹腔注射 STZ (>60 mg/kg)造模,病理显示胰岛  $\beta$  细胞大量破坏,发病机制上更接近 1 型糖尿病,现已较少应用。造模常用的动物为小鼠或大鼠,以大鼠为多,且雄性大鼠比雌性大鼠对 STZ 更敏感。关于大、小鼠常用的 STZ 剂量尚无统一标准,文献报道不一,大鼠常用 35~65 mg/kg,小鼠常用 100~200 mg/kg 腹腔注射<sup>[19,26]</sup>。

Srinivasan 等<sup>[27]</sup>以脂肪热量比为 58% 的高脂饲料喂养雄性 SD 大鼠 (160~180 g) 2 周,然后以

STZ (35 mg/kg) 腹腔注射, 以非空腹血糖  $\geq 16.7$  mmol/L 诊断糖尿病, 模型组表现为肥胖、胰岛素抵抗、高血糖 (非空腹血糖  $23.2 \pm 0.5$  mmol/L)、高血脂、血胰岛素正常, 并且该模型对 2 种降糖药吡格列酮和格列吡嗪也很敏感, 进一步证实了短期高脂喂养联合低剂量 STZ 注射制作 2 型糖尿病模型的可行性和适用性。Ti 等<sup>[20]</sup>以脂肪含量 34.5% 的高脂饲料 (北京华阜康生物科技有限公司) 喂养雄性 SD 大鼠 (120 ~ 140 g) 4 周, 其后以 STZ (27.5 mg/kg) 腹腔注射, 1 周后测空腹血糖  $> 11.1$  mmol/L 入选模型组, 模型组表现为多食、多饮、多尿, 伴肥胖、胰岛素抵抗、中度高血糖 (空腹血糖 15 ~ 20 mmol/L)、高血脂, 并在糖尿病后 6 ~ 12 周出现糖尿病心肌病。Li 等<sup>[28]</sup>采用 7 周龄雄性 SD 大鼠, 予高脂高糖饮食 (10% 猪油, 20% 蔗糖, 2% 胆固醇, 1% 胆盐, 北京科澳协力饲料有限公司) 喂养 8 周后, 禁食 12 h 以 STZ 45 mg/kg 腹腔注射, 3 周后测空腹血糖  $> 16.7$  mmol/L 作为建模成功的标准来研究艾塞那肽的药代动力学。本课题组曾采用 4 周龄雄性 SD 大鼠以高脂高糖饲料 (20% 的脂肪, 20% 蔗糖) 喂养 4 周后, 一次性腹腔注射低剂量 STZ 40 mg/kg 建立 2 型糖尿病模型, 具有肥胖、高血糖、血脂异常、胰岛素抵抗等基本特征, 免疫组化显示胰岛内胰岛素含量下降但仍维持在一定的水平, 与人类初发 2 型糖尿病时  $\beta$  细胞数量下降 50% 相符合, 从而模拟了 2 型糖尿病的病理生理过程<sup>[29]</sup>。

还有一种非肥胖诱发性 2 型糖尿病模型, 即 STZ-烟酰胺模型, 该模型模拟非肥胖的 2 型糖尿病患者 (多见于亚洲人群)。Masiello 等<sup>[30]</sup>对 10 周龄雄性 Wistar 大鼠在应用 65 mg/kg STZ 前 15 分钟, 先予烟酰胺 (230 mg/kg) 腹腔注射, 烟酰胺能部分保护  $\beta$  细胞功能, 避免 STZ 对  $\beta$  细胞过多的损伤, 使动物产生轻度稳定的非空腹高血糖 ( $8.6 \pm 0.2$  mmol/L vs.  $6.7 \pm 0.2$  mmol/L) 而没有血浆胰岛素的改变, 并保留了 40% 的胰岛素储备。

### 1.3 转基因/基因敲除 2 型糖尿病模型

2 型糖尿病被认为是多基因异常疾病, 不同基因分子水平的缺陷可导致该病不同的病理生理改变。目前已开发出多种转基因/基因敲除模型, 其中基因敲除法多用, 实验动物多为小鼠。主要涉及以下相关基因位点<sup>[31]</sup>: 胰岛素抵抗相关的 IRS-1 (胰岛素受体底物-1)、IRS-2、GLUT-4 (葡萄糖转运蛋白-4), 糖脂代谢相关的 PPARs (过氧化酶体增殖物激

活受体), 以及胰岛素分泌相关的 GLUT-2、GK (葡萄糖激酶)、IGF-1R (胰岛素样生长因子 1 受体)。常见的模型有 IRS-2<sup>-/-</sup> 基因敲除小鼠、GK<sup>+/-</sup> IRS-1<sup>+/-</sup> 双基因敲除小鼠、IR<sup>+/-</sup> IRS-1<sup>+/-</sup> 双基因敲除杂合小鼠等。此外, 新开发的组织特异性的基因敲除模型可分析某一基因在不同组织中的作用, 如  $\beta$  细胞、肝、脑等特异性的胰岛素受体基因敲除模型。近几年出现的 hIAPP (人类胰岛淀粉样多肽) 转基因大鼠作为新的 2 型糖尿病模型可用于糖尿病发病机制及降糖药物研究<sup>[32]</sup>。

## 2 2 型糖尿病鼠类模型确立的标准

鼠类模型 2 型糖尿病的确立通过血糖来诊断, 多采用鼠尾采血、血糖仪测定血糖值。首先, 鼠类血糖正常值是多少呢? 有报道正常大鼠的空腹血糖在 5 ~ 8 mmol/L<sup>[33]</sup>, 还有报道称高于人的空腹血糖值<sup>[34]</sup>。实际上, 目前国际并无统一的标准, 大多文献均是把对照鼠血糖值等同于正常血糖值。其次, 关于糖尿病成模的血糖标准, 各文献报道不一。大多数文献以空腹血糖值作为标准, 空腹血糖标准在 7.0 ~ 16.7 mmol/L 之间均有报道, 以空腹血糖 11.1 mmol/L 作为标准者居多。这种差异可能由以下两种原因造成: 一方面可能由于种属差异所致; 另一方面, 测空腹血糖时禁食的时间不一, 禁食 6 ~ 12 h 或过夜不等<sup>[20, 28, 35, 36]</sup>也是造成上述差异的非常重要的原因。除了空腹血糖, 亦有文献<sup>[37]</sup>以 OGTT 糖负荷后血糖作为鼠类糖尿病标准, 如 OLETF 大鼠以 OGTT 后血糖峰值  $> 16.7$  mmol/L 且 120 min 血糖  $> 11.1$  mmol/L 诊断糖尿病, 符合两者之一诊断为糖耐量减低 (IGT)。还有较少文献<sup>[21, 27]</sup>以随机血糖  $\geq 16.7$  mmol/L 作为鼠类糖尿病标准。此外, 也有文献采用人类 2 型糖尿病诊断标准 (空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L 或 OGTT 2h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L 或随机血糖  $\geq 11.1$  mmol/L) 作为鼠类 2 型糖尿病成模标准<sup>[38]</sup>。关于 2 型糖尿病鼠类模型确立的标准仍有待规范和统一。

## 3 各种 2 型糖尿病鼠类模型优缺点及如何选择

综上所述, 由于 2 型糖尿病是多基因与环境共同作用的复杂疾病, 目前尚没有任何 2 型糖尿病模型能够包括所有的人类疾病特征。理想的 2 型糖尿病动物模型应尽可能模拟人类 2 型糖尿病的自然病程, 在疾病表现、胰岛素分泌功能及病理形态学方面

应尽可能贴近人类,并涵盖胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能紊乱这两个最主要的病理特征。以上各种 2 型糖尿病鼠类模型各有其优缺点。

自发性糖尿病模型的优点为:病程发展特点与人类 2 型糖尿病类似,具有同质的遗传背景,能控制环境因素,个体差异性较小,是 2 型糖尿病病理、病因研究最理想的动物模型。但由于其频繁的近亲繁殖和单基因遗传与人类有所差异,及来源相对较少,饲养、繁殖条件要求严格,加之价格昂贵等因素,国内尚未普及。有些模型如 GK 大鼠在国外应用较多,但由于很难获得,引入我国时间短,国内应用较少。

诱发性糖尿病模型,与人类肥胖引起的糖尿病发病机制相似。尤其高热量饮食 + 低剂量 STZ 造模方法具有实验周期短、方法简便、相对可靠稳定、造模成本低等优点而成为国内最常用的 2 型糖尿病建模方法。但这种造模方式也有其缺陷,即动物对诱导剂的反应不尽相同,会导致个体间有一定的差异,并且 STZ 对其他组织也有一定的毒性。故应在保证成模率的前提下,把握好 STZ 的剂量。需要注意的是因采用的动物品系、起始周龄、高热量饮食中脂肪的构成比及含量、高脂高糖喂养时间、STZ 的剂量等不同,可导致动物成模的时间及成模后稳定性存在较大差别。理论上高脂高糖喂养的时间越长,所需 STZ 剂量越小,但考虑到后续试验周期,也不应过于延长高脂喂养时间。文献报道高脂高糖喂养多在 2~8 周之间,以 4 周居多,因高脂 4 周足够诱导胰岛素抵抗,并保证 STZ 的剂量不至于过大。

转基因/基因敲除糖尿病模型的优点为:通过单个基因导入或敲除,能够得到糖代谢中某个基因作用的关键信息,扩充了对糖尿病发病机制的探索。但是,2 型糖尿病是多基因与环境共同作用的结果,并非少数基因的作用,且该技术要求高,成本高,周期长,不适于大批量造模,使其应用受限。

总之,目前应用最广泛的还是诱发性 2 型糖尿病模型,特别是高热量饮食联合低剂量 STZ 诱导的 2 型糖尿病模型。条件许可的情况下,也可选用自发性糖尿病模型。而转基因模型目前尚处于探索阶段,相信在不远的将来,转基因动物模型将为 2 型糖尿病研究提供更科学有效的工具。研究者应根据研究目的、模型特点、实验条件等具体情况,合理选择不同的模型,这对于深入研究糖尿病的病因、发病机制及防治是至关重要的。

## 4 2 型糖尿病鼠类模型目前存在问题

目前 2 型糖尿病鼠类模型仍存在许多亟待解决的问题,如:仍缺乏系统规范的标准,包括 2 型糖尿病鼠类模型确立的标准,以空腹血糖还是 OGTT 糖负荷后血糖为标准? 切点是多少? 以及病理形态学、功能或分子水平改变出现的时间段、程度及测量评估标准仍需系统的研究。

## 5 总结与展望

随着对糖尿病研究的逐步深入,相应动物模型的发展势在必行,并且随着分子生物学的快速发展,发现 2 型糖尿病相关的致病基因越来越多。将来应尝试建立一种协同多基因和环境因素的更为完善的 2 型糖尿病模型,使其更接近人类的疾病特征,以便为 2 型糖尿病的临床防治提供良好的平台。

### 参 考 文 献

- [1] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 103(2):137-149.
- [2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12):1090-1101.
- [3] Drel VR, Mashtalir N, Ihnytska O, et al. The leptin-deficient (ob/ob) mouse; a new animal model of peripheral neuropathy of type 2 diabetes and obesity[J]. Diabetes, 2006, 55(12):3335-3343.
- [4] Kim A, Miller K, Jo J, et al. Islet architecture: A comparative study[J]. Islets, 2009, 1(2):129-136.
- [5] Bates SH, Kulkarni RN, Seifert M, et al. Roles for leptin receptor/STAT3-dependent and -independent signals in the regulation of glucose homeostasis[J]. Cell Metab, 2005, 1(3):169-178.
- [6] Bates SH, Stearns WH, Dundon TA, et al. STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction[J]. Nature, 2003, 421(6925):856-859.
- [7] Topp B, Atkinson LL, Finegood DT. Dynamics of insulin sensitivity,  $\beta$ -cell function, and  $\beta$ -cell mass during the development of diabetes in fa/fa rats[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 293(6):E1730-1735.
- [8] Futamura M, Yao J, Li X, et al. Chronic treatment with a glucokinase activator delays the onset of hyperglycaemia and preserves beta cell mass in the Zucker diabetic fatty rat[J]. Diabetologia, 2012, 55(4):1071-1080.
- [9] 李娜, 张周. 两种自发性 2 型糖尿病小鼠生物学特性比较[J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(1):16-22.
- [10] Miura T, Ueda N, Yamada K, et al. Antidiabetic effects of co-

- rosolic acid in KK-Ay diabetic mice[J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(3):585–587.
- [11] Koh JH, Lee ES, Hyun M, et al. Taurine alleviates the progression of diabetic nephropathy in type 2 diabetic rat model[J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014:397307.
- [12] 王昱, 郭晓蕙. 胰升糖素样多肽 21 对 OLETF 大鼠胰腺的保护作用[J]. 北京大学学报(医学版), 2006, 38(4):375–380.
- [13] 程晓芸, 王吉影, 李文君, 等. II 型糖尿病 GK 大鼠胰岛 B 细胞凋亡的研究[J]. 同济大学学报, 2010, 31(5):12–15.
- [14] Kim HY, Okubo T, Juneja LR, et al. The protective role of amla (*Emblica officinalis* Gaertn.) against fructose-induced metabolic syndrome in a rat model[J]. Br J Nutr, 2010, 103(4):502–512.
- [15] de Moura RF, Ribeiro C, de Oliveira JA, et al. Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols[J]. Br J Nutr, 2009, 101(8):1178–1184.
- [16] Tran LT, Yuen VG, McNeill JH. The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension[J]. Mol Cell Biochem, 2009, 332(1–2):145–159.
- [17] Bödvarsdóttir TB, Hove KD, Gotfredsen CF, et al. Treatment with a proton pump inhibitor improves glycaemic control in Psammomys obesus, a model of type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2010, 53(10):2220–2223.
- [18] Kaiser N, Cerasi E, Leibowitz G. Diet-induced diabetes in the sand rat (*Psammomys obesus*) [J]. Methods Mol Biol, 2012, 933:89–102.
- [19] Gilbert ER, Fu Z, Liu D. Development of a nongenetic mouse model of type 2 diabetes[J]. Exp Diabetes Res, 2011, 2011:416254.
- [20] Ti Y, Xie GL, Wang ZH. TRB3 gene silencing alleviates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetic rat model[J]. Diabetes, 2011, 60(11):2963–2974.
- [21] Mizutani N, Ozaki N, Seino Y, et al. Reduction of insulin signaling upregulates angiopoietin-like protein 4 through elevated free fatty acids in diabetic mice[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2012, 120(3):139–144.
- [22] Conarello SL, Jiang G, Mu J, et al. Glucagon receptor knockout mice are resistant to diet-induced obesity and streptozotocin-mediated beta cell loss and hyperglycaemia[J]. Diabetologia, 2007, 50(1):142–150.
- [23] Wu LY, Juan CC, Hwang LS, et al. Green tea supplementation ameliorates insulin resistance and increases glucose transporter IV content in a fructose-fed rat model[J]. Eur J Nutr, 2004, 43(2):116–124.
- [24] 张贝, 袁莉, 曹玲玲, 等. 长期高脂饲养大鼠胰岛形态功能改变与外周胰岛素抵抗的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(5):461–471.
- [25] Chatzigeorgiou A, Halapas A, Kalafatakis K, et al. The use of animal models in the study of diabetes mellitus[J]. In Vivo, 2009, 23(2):245–258.
- [26] Kusakabe T, Tanioka H, Ebihara K, et al. Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet[J]. Diabetologia, 2009, 52(4):675–683.
- [27] Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat; a model for type 2 diabetes and pharmacological screening[J]. Pharmacol Res, 2005, 52(4):313–320.
- [28] Li XG, Li L, Zhou X, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic studies on exenatide in diabetic rats[J]. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(11):1379–1386.
- [29] 周迎生, 高妍, 李斌, 等. 高脂喂养联合链脲佐菌素注射的糖尿病大鼠模型特征[J]. 中国实验动物学报, 2005, 13(3):154–158.
- [30] Masiello P, Broca C, Gross R, et al. Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide[J]. Diabetes, 1998, 47(2):224–229.
- [31] LeRoith D, Gavrilova O. Mouse models created to study the pathophysiology of type 2 diabetes[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2006, 38(5–6):904–912.
- [32] Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin[J]. Diabetes, 2009, 58(7):1604–1615.
- [33] Yang Y, Ma D, Wang Y, et al. Intranasal insulin ameliorates tau hyperphosphorylation in a rat model of type 2 diabetes[J]. J Alzheimers Dis, 2013, 33(2):329–338.
- [34] Clee SM, Attie AD. The genetic landscape of type 2 diabetes in mice[J]. Endocr, 2007, 28(1):48–83.
- [35] Fricovsky ES, Suarez J, Ihm SH, et al. Excess protein O-GlcNAcylation and the progression of diabetic cardiomyopathy[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2012, 303(7):R689–699.
- [36] Kim B, Backus C, Oh S, et al. Increased Tau phosphorylation and cleavage in mouse models of type 1 and type 2 diabetes[J]. Endocrinology, 2009, 150(12):5294–5301.
- [37] Kawano K, Hirashima T, Mori S, et al. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain[J]. Diabetes, 1992, 41(11):1422–1428.
- [38] Matteucci E, Giampietro O. Proposal open for discussion: defining agreed diagnostic procedures in experimental diabetes research[J]. J Ethnopharmacol, 2008, 115(2):163–172.

[收稿日期] 2014-06-03