



链脲佐菌素糖尿病肾病大鼠模型的建立及稳定性评价

张丽芬¹, 吕仁和², 黄文政³

(1. 北京中医药大学第三附属医院肾内科, 北京 100029; 2. 北京中医药大学附属东直门医院肾病科, 北京 100700;
3. 天津中医药大学第三附属医院肾病科, 天津 300193)

【摘要】 目的 建立实验检测和与症状均符合临床糖尿病肾病的大鼠模型并对其稳定性进行评价。**方法** 采用单侧肾切除并链脲佐菌素尾静脉注射建立大鼠糖尿病肾病模型, 动态观察 16 周, 以大鼠体重、饮水量、尿量、尿微量白蛋白、24 h 尿蛋白、空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂、血清肌酐、尿素氮、肾脏病理等指标评价模型的成功和稳定性。**结果** 糖尿病肾病模型组大鼠造模后 3 d ~ 16 周血糖持续升高, 饮水量和尿量大幅增多, 体质量增长缓慢或负增长, 尿微量白蛋白、24 h 尿蛋白定量、糖化血红蛋白升高, 血脂代谢异常, 尿素氮、肌酐升高。肾脏病理出现糖尿病肾病的典型表现。随时间延长, 病情逐渐加重。**结论** 单侧肾切除术后尾静脉注射 STZ 复制的糖尿病肾病动物模型与人类糖尿病肾病早期临床症状、病理和化验指标非常相似, 在 16 周内模型稳定, 符合糖尿病肾病 Mogensen 分期 III 期。病情严重程度与病程相一致, 适用于药物药效学评价和临床基础研究。

【关键词】 糖尿病肾病; 链脲佐菌素; 模型; 动物

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 04-0008-05

doi: 10. 3969. j. issn. 1671. 7856. 2014. 004. 003

Establishment and evaluation of the stability of rat models of diabetic nephropathy induced by unilateral nephrectomy and streptozotocin injection

ZHANG Li-fen¹, LV Ren-he², HANG Wen-zheng³

(1. Department of Nephrology, the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
2. Donzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700;
3. Department of Nephrology, the First Hospital Affiliated to Tianjin University of Chinese Medicine, Teijing 300193)

【Abstract】 Objective To establish a rat model of diabetic nephropathy, with similar laboratory test results and clinical symptoms in patients with diabetic nephropathy and to evaluate the stability of this animal model. **Methods** Sixty-six healthy male Sprague-Dawley rats were used in this study. Except those in the normal group, all rat models of diabetic nephropathy were established by unilateral nephrectomy and tail vein injection of streptozotocin (STZ). Dynamic changes of parameters such as body weight, water intake, urine volume, urinary albumin, 24 h urinary protein content, blood glucose level, glycosylated hemoglobin, blood lipid, serum creatinine and urea nitrogen were observed, and renal pathology was also examined to evaluate the success and stability of this rat models. **Results** The blood sugar, water intake and urine volume were higher than those in the normal group, and body weight loss was observed at 3 days to 16 weeks after STZ administration. The model group rats showed early diabetic nephropathy in 4 weeks, the urinary albumin, 24 h urinary protein and glycosylated hemoglobin were significantly increased than those in the normal group, and the blood lipid, urea

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(30500671)。

[通讯作者] 张丽芬, 电话: 13601056119; Email: ZLF13601056119@163.com。

nitrogen and creatinine also showed abnormality. The condition was gradually worsening with the extension of time.

Conclusion Unilateral nephrectomy and tail vein injection of streptozotocin (STZ) induced nephropathy in rats is in accordance with early diabetic nephropathy in humans of both laboratory test results and clinical symptoms. The rat models at 4 to 16 weeks after modeling are in accordance with clinical nephropathy Mogensen stage III. The severity of disease of the rat models is along with the disease course, and is stable and suitable for studies on drug pharmacodynamic evaluation and basic clinical studies on diabetic nephropathy.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Streptozotocin; Model, rat

目前用于糖尿病肾病研究的模型众多,但理想的模型仍然缺乏。模型的标准不十分统一,模型的优劣仍然存在。在众多的模型中,鼠类糖尿病肾病动物模型具有容易操作、建模成功率较高等优点,在实践中得到广泛应用^[1-2]。链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导大鼠糖尿病肾病模型目前应用较多,成模标准相对统一,但缺少对该模型系统动态观察和稳定性评价。本研究的目的是全面观察 STZ 诱导的大鼠糖尿病肾病模型,动态监测一般状况、生化、病理等与临床的符合程度。以期对 STZ 诱导的 DN 模型有更全面深入的认识,为临床药效学评价和临床基础研究提供载体。

1 材料和方法

1.1 动物

健康 SD 大鼠 66 只,SPF/VAF 清洁级,雄性,体重(180~220)g,来源于北京维通利华实验动物公司[SCXK(京)2006-0009]。饲养和无菌手术在中国中医科学院基础理论所二级动物室进行[SYXK(京)2010-0032]。并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

1.2 试剂

链脲佐菌素(Sigma 公司,批号:B69776)。PAS 染色试剂盒(periodic acid-Schiff reaction kit)由北京天合力恩科技发展中心提供。

1.3 仪器

Olympus AU640 全自动生化测试仪(日本 Olympus 公司产品)。BN Prospec 型全自动蛋白检测仪及试剂(德国 Dade Behring 公司)。病理切片机(Leica RM 2135 德国)、病理包埋机(Leica EG1160 德国)、烤片机、病理切片架、立式染缸、孵育盒、定时器、冲洗瓶、Leica HI1220 水浴锅、图像摄取系统(Leica DM 4000B-DFC 300 FX)。

1.4 方法

1.4.1 模型制作:大鼠经普通饲料适应性饲养 1 周后,随机抽取 10 只作为假手术对照组,余 56 只大鼠

行左肾摘除术,术后 1 周尾静脉注射 STZ 35 mg/kg (用 0.1 mmol/L 枸橼酸缓冲液, pH = 4.2, 4℃, 配制 2% STZ 溶液), 72 h 后,测空腹血糖(FPG)及尿糖,以 FPG ≥ 16.65 mmol/L、尿糖强阳性、尿量大于假手术组的 50% 者为模型制备成功,随机选取造模成功大鼠 45 只入选实验。假手术组(F 组)大鼠在腹腔麻醉状态下,打开腹腔,剥离左肾脂肪包膜,关闭腹腔,缝合切口,术后 1 周尾静脉注射等体积的缓冲液。实验期间每组大鼠分笼饲养,随意饮水,食用标准动物饲料。

1.4.2 标本采集及检测:模型大鼠实验 4、8、12、16 周末称体重,计饮水量;随机取 8 只大鼠,代谢笼收集尿液,送检尿微量白蛋白;并收集 24 h 尿液,混匀,测其总量,取出(1~3) mL,采用比色法测定 24 h 尿蛋白含量。大鼠禁食不禁水 12 h,经 5% 戊巴比妥钠麻醉后,心脏取血,采用 Olympus AU640 全自动生化仪测定实验大鼠空腹血糖(FBG),糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、血清肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)。

1.4.3 统计学方法:实验数据以平均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 independent-sample *t*-test 作两样本均数比较。检验显著性水平设定为 $P < 0.05$ 。

2 结果

在注射 STZ 3 d 后,造模成功率 88.6%。实验过程中,假手术组大鼠体重增加明显,状态良好。模型组共有 3 只成模大鼠死亡,大鼠可见多食、多饮、多尿、消瘦明显,反应迟缓,毛无光泽,竖毛蜷卧。部分成模大鼠出现白内障。

2.1 糖尿病肾病大鼠血糖、饮水量、尿量和体重的变化

假手术组大鼠整个研究过程血糖稳定在(6~8) mmol/L,糖尿病肾病模型组大鼠在造模后 3 d、4、8、12、16 周血糖持续升高,在(24~31) mmol/L 之间,与假手术组比较差异有非常显著性($P < 0.01$)。

单侧肾切除后 1 周各组大鼠体重没有差异性,

STZ 注射后 3 d 成模大鼠体重下降,成模后 0~12 周体重增长缓慢,12 周~16 周体重负增长趋势,各个时段两组差异均有非常显著性(与假手术组比较 P 均 <0.01)。

模型组大鼠随成模时间延长饮水逐渐增多,0、4、8、12、16 周时均数比较分别是假手术组的 2.35 倍、5.55 倍、8.84 倍、9.01 倍、10.40 倍(与假手术组比较 P 均 <0.01)。

假手术组大鼠尿量稳定在 13 mL 左右,模型组大鼠 4 周末尿量为假手术组的 22 倍,8 周末达到最高,均值为 220 mL,约为假手术组 16 倍左右,12、16 周末分别为假手术组 9.98 倍和 5.33 倍(与假手术组比较 P 均 <0.01)。见表 1 和表 2。

2.2 糖尿病肾病大鼠糖化血红蛋白、尿微量白蛋白和 24 h 尿蛋白定量的变化

糖尿病肾病大鼠糖化血红蛋白 4、8、12、16 周末持续升高,与假手术组比较均有显著性差异($P < 0.01$),糖尿病肾病组尿微量白蛋白、24 h 尿蛋白在 4 周末显著升高,与假手术组比较差异有显著性或非常显著性($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),8、12 周末尿微量白蛋白和 24 h 尿蛋白进一步增加,16 周末稍有下降趋势,与假手术组比较差异均有非常显著性($P <$

0.01)。提示 4 周时已呈现糖尿病肾病早期表现,8、12、16 周糖尿病肾病逐渐加重。见表 2。

2.3 糖尿病肾病大鼠血脂的变化

糖尿病肾病大鼠甘油三酯、胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇在 4 周末即有显著升高,4、8、12、16、20 周末持续在显著升高的状态,与假手术组比较差异均有显著性或非常显著性($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);提示糖尿病肾病大鼠存在轻度血脂代谢异常(表 3)。

2.4 糖尿病肾病大鼠血尿素氮和血肌酐的变化

糖尿病肾病大鼠 4、8、12、16 周末血尿素氮显著增加,与假手术组比较差异有非常显著性($P < 0.01$);血肌酐在 4 周时与假手术组比较显著升高,差异有非常显著性($P < 0.01$),在 8、12、16 周末比假手术组稍有增加,但差异无显著性($P > 0.05$)(表 4)。

2.5 糖尿病肾病大鼠肾小球硬化指数和细胞外基质的变化

假手术组大鼠肾小球毛细血管结构完全没有破坏,糖尿病肾病组大鼠病理改变肾小球硬化指数和细胞基质面积随造模时间延长而逐渐增加(表 5)。

表 1 糖尿病肾病大鼠空腹血糖、体重、饮水量和尿量的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of fasting blood glucose, body weight, water intake amount, and urine output in the diabetic nephropathy rats($\bar{x} \pm s$)

	假手术组 $n = 8$ Sham-operation group	模型组 $n = 8$ DN group	P-value
血糖 Blood glucose (mmol/L)			
STZ 3days	6.47 $\pm$ 0.33	24.55 $\pm$ 4.04 **	<0.001
4th week	7.11 $\pm$ 1.51	31.09 $\pm$ 2.29 **	<0.001
8th week	8.17 $\pm$ 3.04	29.13 $\pm$ 4.88 **	<0.001
12th week	7.94 $\pm$ 1.44	25.91 $\pm$ 4.51 **	<0.001
16th week	6.76 $\pm$ 1.29	28.50 $\pm$ 3.79 **	<0.001
体重 Body weight (g)			
Before STZ	307.70 $\pm$ 13.10	310.19 $\pm$ 16.31	0.651
STZ 3 days	351.26 $\pm$ 18.54	297.51 $\pm$ 20.75 **	<0.001
4th week	452.00 $\pm$ 29.98	347.12 $\pm$ 47.29 **	<0.001
8th week	505.89 $\pm$ 38.66	380.30 $\pm$ 63.07 **	<0.001
12th week	562.78 $\pm$ 37.79	402.59 $\pm$ 89.33 **	<0.001
16th week	615.33 $\pm$ 35.99	363.10 $\pm$ 63.59 **	<0.001
饮水量 Water intake quantity (mL/24 h)			
STZ 3days	73.00 $\pm$ 22.63	171.76 $\pm$ 28.14 **	<0.001
4thweek	42.19 $\pm$ 4.90	234.35 $\pm$ 46.04 **	<0.001
8th week	30.44 $\pm$ 9.42	268.97 $\pm$ 58.42 **	<0.001
12th week	37.50 $\pm$ 9.38	337.94 $\pm$ 87.08 **	<0.001
16thweek	31.84 $\pm$ 10.43	331.25 $\pm$ 50.55 **	<0.001
尿量 Urine output (mL/24 h)			
4th week	7.35 $\pm$ 2.13	161.71 $\pm$ 54.59 **	<0.001
8thweek	13.79 $\pm$ 5.09	220.25 $\pm$ 42.73 **	<0.001
12thweek	14.19 $\pm$ 3.98	141.57 $\pm$ 43.79 **	<0.001
16th week	13.26 $\pm$ 4.86	70.71 $\pm$ 38.78 **	0.001

注:与假手术组相比, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ 。

Note: ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, versus sham-operation group

表 2 糖尿病肾病大鼠糖化血红蛋白、尿微量白蛋白和 24 h 尿蛋白定量的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 2 Hemoglobin A1c, microalbuminuria and 24-hour urinary protein of the diabetic nephropathy rats ($\bar{x} \pm s$)

	假手术组 $n = 8$ Sham-operation group	模型组 $n = 8$ DN group	P-value
糖化血红蛋白 hemoglobin A1c (%)			
4th week	4.13 $\pm$ 0.18	10.98 $\pm$ 0.56 **	<0.001
8th week	3.49 $\pm$ 0.16	8.20 $\pm$ 1.24 **	<0.001
12th week	4.02 $\pm$ 0.23	11.59 $\pm$ 2.63 **	<0.001
16th week	3.82 $\pm$ 0.39	12.30 $\pm$ 2.68 **	<0.001
尿微量白蛋白 Microalbuminuria (mg/L)			
4th week	<11.30	27.11 $\pm$ 11.26 *	0.010
8th week	<11.30	30.53 $\pm$ 10.07 **	0.005
12th week	<11.30	88.44 $\pm$ 31.36 **	<0.001
16th week	<11.30	67.19 $\pm$ 43.63 **	<0.001
24 小时尿蛋白定量 Urinary protein (mg/24 h)			
4th week	7.62 $\pm$ 3.31	70.19 $\pm$ 31.88 **	0.003
8th week	13.48 $\pm$ 4.24	123.38 $\pm$ 56.99 **	<0.001
12th week	11.35 $\pm$ 3.70	117.70 $\pm$ 80.20 **	0.002
16th week	12.43 $\pm$ 3.88	57.33 $\pm$ 32.20 **	0.001

注:与假手术组相比, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ 。

Note: ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, versus sham-operation group.

表 3 糖尿病肾病大鼠血脂的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Changes of serum triglyceride, cholesterol and low density lipoprotein-cholesterol of the diabetic nephropathy rats ($\bar{x} \pm s$)

	假手术组 $n = 8$ Sham-operation group	模型组 $n = 8$ DN group	P-value
甘油三酯 Triglyceride (mmol/L)			
4th week	0.79 $\pm$ 0.48	1.42 $\pm$ 0.41 *	0.026
8th week	1.48 $\pm$ 0.58	2.58 $\pm$ 0.97 *	0.039
12th week	0.47 $\pm$ 0.27	0.78 $\pm$ 0.29 *	0.031
16th week	0.26 $\pm$ 0.07	0.62 $\pm$ 0.12 **	<0.001
胆固醇 Cholesterol (mmol/L)			
4th week	1.58 $\pm$ 0.22	2.30 $\pm$ 0.35 **	<0.001
8th week	1.70 $\pm$ 0.20	2.45 $\pm$ 0.44 **	0.002
12th week	1.46 $\pm$ 0.19	2.01 $\pm$ 0.51 *	0.024
16th week	1.51 $\pm$ 0.20	1.93 $\pm$ 0.21 **	0.001
低密度脂蛋白胆固醇 Low density lipoprotein-cholesterol (mmol/L)			
4th week	0.25 $\pm$ 0.04	0.36 $\pm$ 0.07 **	0.002
8th week	0.23 $\pm$ 0.05	0.39 $\pm$ 0.08 **	0.001
12th week	0.21 $\pm$ 0.08	0.31 $\pm$ 0.05 *	0.040
16th week	0.19 $\pm$ 0.04	0.28 $\pm$ 0.06 *	0.023

注:与假手术组相比, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ 。

Note: ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, versus sham-operation group.

表 4 糖尿病肾病大鼠尿素氮和血肌酐的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Changes of urea nitrogen and serum creatinine of the diabetic nephropathy rats ($\bar{x} \pm s$)

	假手术组 $n = 8$ Sham-operation group	模型组 $n = 8$ DN group	P-value
血尿素氮 Blood urea nitrogen (mmol/L)			
4th week	6.55 $\pm$ 0.94	11.86 $\pm$ 1.46 **	<0.001
8th week	5.58 $\pm$ 0.42	11.70 $\pm$ 2.24 **	<0.001
12th week	5.55 $\pm$ 0.76	12.24 $\pm$ 2.50 **	<0.001
16th week	5.66 $\pm$ 0.52	12.97 $\pm$ 2.00 **	<0.001
血肌酐 Serum creatinine (μ mol/L)			
4th week	35.00 $\pm$ 4.14	43.89 $\pm$ 5.28 **	<0.001
8th week	31.43 $\pm$ 3.53	34.54 $\pm$ 4.43	0.654
12th week	46.44 $\pm$ 6.62	46.58 $\pm$ 5.62	0.784
16th week	35.56 $\pm$ 6.74	43.15 $\pm$ 13.15	0.168

注:与假手术组相比, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ 。

Note: ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, versus sham-operation group.

表 5 糖尿病肾病肾小球硬化指数和细胞外基质面积比的变化 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 5 Changes of glomerulosclerosis index (GSI), extracellular matrix area ratio (%)
 in diabetic nephropathy ($\bar{x} \pm s$), 8 rats in each group.

	假手术组 Sham-operation Group	模型组 4 周 Model group 4th week	模型组 8 周 Model group 8th week	模型组 12 周 Model group 12th week	模型组 16 周 Model group 16th week	P 值 P value
肾小球硬化指数 (GSI)	0.45 ± 0.17	1.62 ± 0.69 **	2.28 ± 0.35 **	2.95 ± 0.27 **	3.31 ± 0.33 **	<0.001
细胞外基质 (ECM, %)	8.57 ± 2.51	10.66 ± 4.91 **	22.37 ± 8.52 **	41.56 ± 15.26 **	44.77 ± 12.79 **	<0.001

注:与假手术组相比, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ 。

Note: ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, versus sham-operation group.

3 讨论

近年来,糖尿病的发病率逐渐上升,2010 年发表的流行病学调查结果显示,我国 20 岁以上人群糖尿病患者率已达 9.7%^[3],糖尿病肾病作为糖尿病最常见的微血管并发症之一,2010 年美国新增透析患者中糖尿病肾病超过了 50%^[4],我国终末期肾病中糖尿病肾病患者仅次于肾小球肾炎。糖尿病肾病的发病机制和防治措施研究非常迫切,因此,稳定且能够模拟人类糖尿病肾病的动物模型对本病的研究具有不可替代的作用。目前研究糖尿病肾病的动物模型主要有自发性、基因工程型和诱发性 3 种,每种动物模型中含有 10 余种不同的造模方法^[5-7]。我们参阅了大量文献,考虑到既要确保糖尿病肾病动物模型与人类糖尿病肾病病程的相符,又要实用经济和有很好的可行性,我们选用了诱发性糖尿病肾病动物模型中的大鼠单侧肾切除加上尾静脉注射链脲佐菌素的方法^[8]。这是一种改良后的模型方法,可缩短实验周期,减少化学药物的剂量,但其模型欠稳定。本研究吸取以往动物模型的经验^[9],保证了手术的成功率和药物的准确性。在手术中选用背部开口 1 cm ~ 1.5 cm,避免经腹腔造成腹腔感染和肠梗阻;选择切除左肾,保留右肾,是因为左肾下无重要脏器,且左肾系膜较长,位置较右肾低,有利于固定和切除。链脲佐菌素的注射有腹腔注射和尾静脉注射,我们采用了尾静脉注射,以确保药物剂量的准确无误及吸收充分。

临床糖尿病肾病主要表现为持续的高血糖、糖化血红蛋白的升高和血脂异常,大量蛋白尿;并有饮水量多、尿量多和消瘦的症状。尿微量白蛋白、糖化血红蛋白、血脂等联合检测对糖尿病动物模型的早期监控、诊断、治疗及预后具有重要意义^[10]。我们的研究结果显示:在注射 STZ 后 3 d,造模成功率 88.6%,成模大鼠饮水量、尿量即有显著增多,血糖显著升高。之后 4 周末成模大鼠的饮水量、尿量进一步增多,血糖、糖化血红蛋白持续升高,尿中微量

白蛋白和 24h 尿蛋白定量明显增加,血脂升高,尿素氮、肌酐升高,体重增长缓慢。病理表现为细胞外基质增多,肾小球硬化指数增加,肾脏损伤的临床指标和病理变化均提示糖尿病肾病造模成功。8、12、16 周时,糖尿病肾病大鼠肾脏病变逐渐进展,除血肌酐外各项临床指标与假手术组比较均有明显增多或升高,尤其尿蛋白的增长约为假手术的 10 倍左右,符合糖尿病肾病大量蛋白尿的临床特点。体重与假手术组比较有明显降低,糖尿病肾病大鼠体重增长缓慢,16 周体重显示呈负增长,表现为血糖高、饮水量多、尿量多、体重减少的“三多一少”的特征。血肌酐在 4 周时有显著升高,与假手术组比较差异有非常显著性 ($P < 0.01$),而在以后 8、12、16 周的检测过程中虽有升高,但与假手术组比较并无显著性差异 ($P > 0.05$)。考虑可能由于造模初期链脲佐菌素对肾脏的非特异性毒性作用,随造模时间延长,毒性减少或消失,因而血肌酐恢复正常水平。本次复制的糖尿病肾病动物模型与人类糖尿病肾病临床症状和化验指标非常相似,提示糖尿病肾病模型复制成功。本研究 4 ~ 16 周的糖尿病肾病模型表现大量蛋白尿,而肾功能尚未受损,仍属早期糖尿病肾病,据模型 24 h 尿蛋白定量和肾功能鉴定,符合糖尿病肾病 Mogensen 分期 III 期^[11]。

本研究的意义在于:选择了成模大鼠的基础指标,包括血糖、体重、饮水量、尿量、尿蛋白、血脂、肾功能等,以及病理指标肾小球硬化指数和细胞外基质,提供与临床糖尿病肾病的特点相符合的表现和数据性资料。表明 STZ 诱导的糖尿病肾病模型具有成模快,4 周时已有大量蛋白尿的肾损伤表现,与人类糖尿病肾病高度相似,在 16 周内模型稳定,病情严重程度与病程相一致的特点。适用于药物药效学评价和临床基础研究。

参考文献:

- [1] 刘毅,王宗保. 糖尿病肾病模型的研究进展[J]. 中国实验动物学学报, 2006, 14(1): 67-70. (下转第 28 页)

- 个民族中的分布 [J]. 人类学学报, 1999, 18:311-315.
- [23] 唐慧, 严新民, 华映坤, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性在云南省德宏州傣族人群的分布 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2005, 22(2):224-226.
- [24] Muis, Briggs M, Chung H, et al. A newly identified polymorphism in the apolipoprotein E enhancer gene region is associated with Alzheimer's disease and strongly with the ϵ^4 allele [J]. Neurology, 1996, 47:196-201.
- [25] Fiegenbaum M, De Andrade FM, Hutz MH. Association between plasma lipid parameters and APOC3 genotypes in Brazilian subjects: effect of gender, smoking and APOE genotypes [J]. Clin Chim Acta, 2007, 380(1):175-181.
- [26] Ramsoondar JJ, Rucker EB, Vasquez JC, et al. Isolation and genetic characterization of the porcine apolipoprotein E gene [J]. Animal Genet, 1998, 29:43-47.
- [27] Li SX, Zhang H, Gao P, et al. A functional mutation at position -155 in porcine APOE promoter affects gene expression [J]. BMC Genet, 2011, 12:40.
- [修回日期]2014-02-18

(上接第 12 页)

- [2] 肖祥. 糖尿病肾病模型及研究新进展 [J]. 实用医院临床杂志. 2013, 10(3):159-162.
- [3] Yang Y, Mauldin PD, Ebeling M, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med. 2010, 362:1090-1101.
- [4] 2012 Annual Data Report [EB/OL]. <http://www.usrds.org/adr.aspx>. 2013-01-24.
- [5] 李志杰, 张悦. 糖尿病肾病动物模型研究进展 [J]. 生命科学, 2011, 23(1):90-95.
- [6] Sun H, Ge N, Shao M, et al. Lumbrokinase attenuates diabetic nephropathy through regulating extracellular matrix degradation in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 100(1):85-95.
- [7] Ozcan F, Ozmen A, Akkaya B, et al. Beneficial effect of myricetin on renal functions in streptozotocin-induced diabetes [J]. Clin Exp Med, 2012, 12(4):265-272.
- [8] 张洋, 马坤岭. 糖尿病肾病动物模型研究进展 [J]. 东南大学学报(医学版), 2012, 31(3):351-355.
- [9] 张丽芬, 黄文政, 朱小棣, 等. 阿霉素肾病肾小球硬化动物模型的研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志. 2005, 6(4):195-199.
- [10] 朱华, 刘颖, 黄澜, 等. 尿微量白蛋白、尿 β_2 -微球蛋白、转铁蛋白、糖化血红蛋白联合检测在糖尿病动物模型中的应用 [J]. 中国实验动物学报, 2012, 20(6):20-25.
- [11] 钱立荣. 糖尿病肾病. 见王海燕主编. 肾脏病学(第 2 版) [M]. 北京:人民卫生出版社:1996. 949-967.
- [修回日期]2013-12-12