



自发与诱发2型糖尿病小鼠模型的比较研究

倪程佩, 王婧怡, 沈艳华, 周慧英, 周正宇*

(苏州大学实验动物中心, 江苏 苏州 215123)

【摘要】目的 为比较自发与诱发2型糖尿病小鼠模型在糖代谢, 胰岛素抵抗以及炎症反应等方面的差异。**方法** 动物分为正常对照组, 诱发模型组和自发模型组, 每组10只。正常对照组: 正常11周龄 C57BL/6J 小鼠; 诱发模型组: 用高脂饲料结合 STZ 诱导 11 周龄 C57BL/6J 小鼠建立糖尿病模型; 自发模型组: 选择 8 周龄的 C57BL/KsJ- db/db 鼠; 监测各组动物八周内体重, 空腹血糖, 糖耐量变化; 检测实验前后 FINS, AUC, HOMA-IR 以及 TNF- α , IL-18, IL-1 β , INF- γ 含量的变化; 八周后处死动物取肝、肾、胰腺、睾丸、骨骼肌等组织做病理分析。**结果** 在实验周期内, 自发模型组体重持续上升, 而诱发模型组体重明显下降; 诱发模型组小鼠血糖八周后有所下降, 而自发模型组小鼠稳定维持高血糖; 诱发模型组的 FINS 上升, AUC 以及 HOMA-IR 明显下降, 自发模型组 FINS 无显著变化, AUC 以及 HOMA-IR 均显著上升; 模型建立初, 两种模型鼠血清中促炎症因子 (TNF- α , IL-18, IL-1 β , INF- γ) 的含量均比正常对照组要高。在第八周时, 诱发模型组鼠促炎症因子部分含量有所下降, 自发模型组促炎症因子的含量都明显的升高; 两种模型鼠的胰腺等组织均出现明显的炎性病变。**结论** 八周后自发性 2 型糖尿病模型糖代谢异常以及炎症反应都日渐加重, 长时间维持高血糖症状; 诱发性 2 型糖尿病模型在饲养八周后糖代谢以及炎症反应部分缓解, 高血糖症状部分好转。

【关键词】 2 型糖尿病; 小鼠模型; 促炎症因子

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016)09-0036-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.09.007

Comparison of spontaneous type 2 diabetes mice with induced diabetes mice

NI Cheng-pei, WANG Jing-yi, SHEN Yan-hua, ZHOU Hui-ying, ZHOU Zheng-yu*

(Laboratory Animal Center of Soochow University, Suzhou 215123, China)

【Abstract】 Objective To investigate biological parameters and morphology in spontaneous type 2 diabetes C57BL/KsJ-db/db mice and mice with type 2 diabetes mellitus which induced by high-fat diet and streptozotocin injections. **Methods** C57BL/6J mice were divided randomly into normal control group, Induced Group, and Spontaneous Group with 10 mice in each group; Induced Group: The 11 weeks old C57BL/6J mice were fed on a high-fat diet before intraperitoneal injections of STZ; Spontaneous Group: 8 weeks old C57BL/KsJ- db/db mice (db/db); The body weight, Fasting blood glucose (FBG), oral glucose tolerance test (OGTT) was detected every week for 28 days. FINS, AUC, IR index and pro-inflammation factors (TNF- α , IL-18, IL-1 β , INF- γ) were evaluated in the beginning and 8th week. At the end of experiment, the mice were sacrificed for organ and morphological study. **Results** The weight of Spontaneous Group were higher than Induced Group, both of them are higher than normal group significantly; Non-fasting blood glucose

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK20151217)。

[作者简介] 倪程佩(1991-), 女, 研究生, 研究方向: 人类疾病动物模型与比较医学。E-mail: nichengpe@sina.com。

[通讯作者] 周正宇(1973-), 男, 硕士生导师, 研究方向: 人类疾病动物模型与比较医学。E-mail: zacharyzhou@suda.edu.cn。

concentrations of Spontaneous Group mice were higher over Induced Group; In 8th week the abnormal glucose levels of Spontaneous Group extraordinary stability, however, in Induced Group drops obviously; the FINS was increased in Spontaneous Group, but have no significantly change in Induced Group, both AUC and HOMA-IR index Show a significant downtrend in Induced Group, However, in Spontaneous Group, the rising trend of AUC and HOMA-IR are stable; The content of the pro-inflammatory factor (TNF- α , IL-18, IL-1 β , INF- γ) in both diabetes animal are more than normal group. In 8th week the content of pro-inflammatory factor was decreased in Induced Group, but increased in Spontaneous Group significantly; Pathologic results showed that pancreas, kidney, liver, muscle, and testis, appeared serious inflammatory pathological deterioration in two kinds of diabetes models mice. **Conclusions** During 8 weeks the Spontaneous diabetes animal showed abnormal glucose metabolism, and high concentration of pro-inflammatory cytokines which Symptoms of type 2 diabetes become more and more serious. ; glucose metabolism and inflammation showed improved in induced animal model.

【Key words】 Type 2 diabetes; Mouse model; Pro-inflammation factors

糖尿病(diabetes mellitus)一种由代谢系统紊乱引起的内分泌疾病,对机体心脑血管,神经系统,泌尿系统等都会有严重的破坏^[1]。2013 年全球大约有 3.82 亿人患有糖尿病至 2035 年将会增加到 5.92 亿^[2]。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者占到 95% 以上,其主要表现为胰岛素相对不足并且伴随有胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)。用于研究的 T2DM 动物模型主要为两种:①实验诱发型,即链脲佐霉素(streptozotocin, STZ)加高脂饮食诱导型。②Leptin 受体基因缺陷小鼠 C57BL/KsJ-db/db^[3]。本研究通过对这两种模型的病理及生理比较,为之后深入研究 T2DM 机制研究提供参考。

1 材料和方法

1.1 试剂与仪器

链脲佐霉素(STZ), sigma; 柠檬酸与柠檬酸钠, Sigma; 高脂高糖饲料^[4](普通饲料 50%、豆粉 5%、干酪素 5%、奶粉 10%、花生 5%、蛋黄粉 5%、猪油 12%、蔗糖 5%、麻油 1%、食盐 2%、维生素 A + D 10 滴),苏州双狮饲料公司;ELISA 试剂盒,南京建成生物有限公司;血糖仪及测试纸,罗氏;

1.2 实验动物

1.2.1 动物来源

35 只 SPF 级 3 周龄 18~20 g C57BL/6J 雄鼠和 20 只 SPF 级 3 周龄 C57BL/KsJ-db/db 雄鼠购自上海斯莱克实验动物有限公司[SCXK(沪)2012-0002]。

1.2.2 动物分组

正常对照组(Normal):随机选择 3 周龄体重 15~20 g C57BL/6J 雄鼠 10 只作为正常对照,基础饲料喂养。诱发模型组(STZ + HF):20 只 3 周龄 C57BL/6J 用高脂饲料喂养,喂养四周时,STZ 注射

100 mg/kg(溶于柠檬酸缓冲液),正常对照组注射相同剂量柠檬酸缓冲液,三周后诱发模型组再次注射 100 mg/kg STZ,高脂继续喂养一周后,测量禁食 8 h 后血糖,血糖达到 16.7 mmol/L 认为造模成功,随机选择血糖 ≥ 16.7 mmol/L 的小鼠 10 只作为实验对象。自发模型组(db/db):20 只雄鼠 C57BL/KsJ-db/db 3 周龄,常规饲料喂养至八周龄时,选择血糖 ≥ 16.7 mmol/L 的小鼠 10 只作为实验对象。

1.2.3 动物饲养

动物喂养在苏州大学实验动物中心 SPF 屏障设施内[SYXK(苏)2012-0045],个体自由摄取水和饲料,24 h 恒温恒湿。室温保持在(25 \pm 2)°C,湿度保持在(55 \pm 5)%,每天保持 12 h 的昼夜循环。所有操作符合实验伦理委员会的要求。

1.3 实验方法

1.3.1 体重测量

血糖达标后每隔 6 d 测量体重。

1.3.2 糖耐量测试

血糖达标后每隔 6 d 测量,实验前小鼠 12 h 禁食不禁水,以 2.0 g/kg 葡萄糖灌胃,于 0 h、0.5 h、1 h、2 h 4 个时相分别用仪检测血糖(fasting blood glucose, FBG)用曲线下面积(area under the curve, AUC)来反映糖耐量和胰岛素抵抗,HOMA-IR 指数可表示胰岛 β 细胞功能的差异^[5,6]。

$$AUG = 1/4(BG 0 h) + 1/2(BG 0.5 h) + 3/4(BG 1 h) + 1/2(BG 2 h)$$

$$HOMA-IR = (FBG [in mmol/L] \times FINS [in units/L]) / 22.5$$

1.3.3 血清胰岛素含量测定

血糖达标后第 1 天,以及实验结束时第 57 天测量空腹血糖后,眼眶静脉取血,ELISA 检测血清胰岛素含量。

1.3.4 血清中 TNF- α , IL-18, IL-1 β , INF- γ 含量检测

同胰岛素检测方法。

1.3.5 组织病理学观察

动物脊椎脱臼处死各组织置于 10% 福尔马林中固定, 常规病理切片制作。

1.4 统计学方法

采用 prism5 绘图和统计分析, 实验数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 各组动物体重变化

第零周时诱发模型组 (32.856 \pm 2.106) g 和自发模型组 (33.874 \pm 1.86) g 的体重明显高于正常对照组 (21.533 \pm 1.631) g (*P* < 0.05)。自发模型组小鼠第八周时体重明显大于其他两组 (*P* < 0.05)。诱发模型组体重第八周时与正常对照组无显著差异 (*P* > 0.05)。与诱发模型组相比, 自发模型组体重明显高于诱发模型组 (*P* < 0.05)。(图 1)

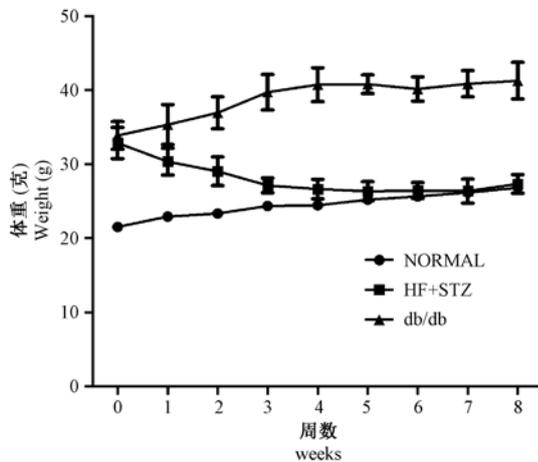


图 1 各组小鼠的体重变化 (g)

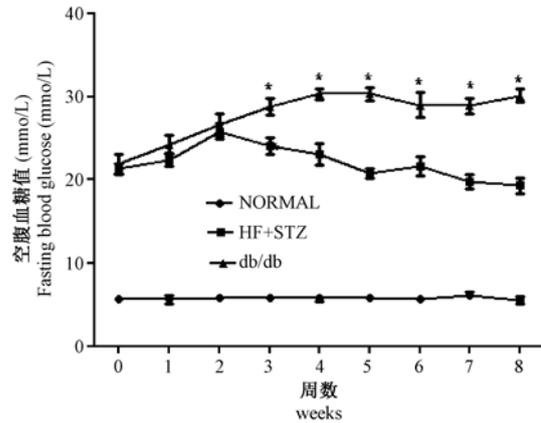
Fig. 1 Comparison of weigh in mouse of 3 group

2.2 各组动物血糖变化

与对照组相比, 诱发模型组血糖明显升高 (*P* < 0.05), 在第二周达到最高值 (25.83 \pm 3.028) mmol/L, 自发模型组在第三周开始血糖明显高于诱发模型组 (*P* < 0.05), 以后血糖逐渐升高, 远高于其他两组 (*P* < 0.05)。第六周开始, 自发模型组体重增长趋于稳定。(图 2)

2.3 各组动物空腹胰岛素变化

与正常对照组相比, 第零周时两个糖尿病模型组空腹血清胰岛素含量 (FINS) 都与正常对照组有显著差异 (*P* < 0.05)。与正常对照组相比, 第八周



注: **P* < 0.05, 与诱发模型组相比较。

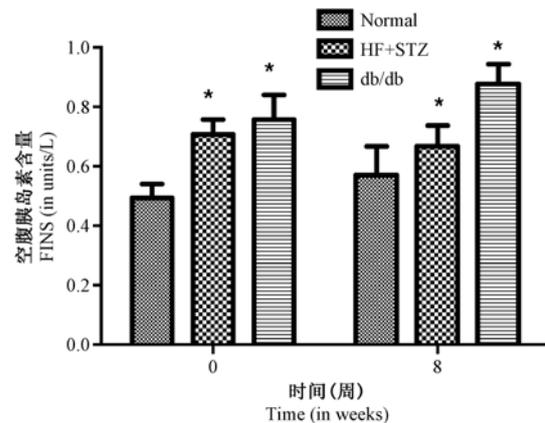
图 2 各组小鼠的空腹血糖变化 (mmol/L)

Note. **P* < 0.05, compared with the STZ + HF group.

Fig. 2 Comparison of fasting blood glucose in mouse of 3 group

时诱发模型组 INS 含量无显著性差异 (*P* > 0.05), 而自发模型组显著高于正常对照组 (*P* < 0.05)。

比较第零周与第八周各组 FINS 的变化, 自发模型组 FINS 含量在实验前后有显著性升高 (*P* < 0.05)。(图 3)



注: **P* < 0.05, 与正常对照组相比较。

图 3 各组小鼠 FINS 含量的差异

Note. **P* < 0.05, compared with the normal group.

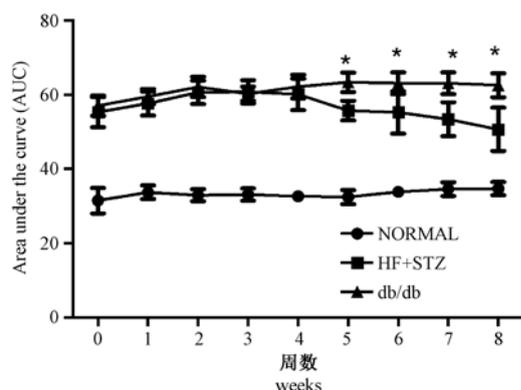
Fig. 3 Comparison of FINS in mouse of 3 group

2.4 糖代谢的变化

与正常对照组相比, 在整个实验周期内两个糖尿病模型组 AUC 都存在显著性的差异 (*P* < 0.05), 第五周开始, 诱发模型组与自发模型组相比, 诱发模型组 AUC 有明显下降 (*P* < 0.05), 并且在第八周时最为明显 (*P* < 0.05)。(图 4)

第零周时两个糖尿病模型组 HOMA-IR 指数都与正常对照组有显著差异 (*P* < 0.05), 胰岛素抵抗严重。在第八周时, 诱发模型组 HOMA-IR 比第零

周时有明显下降 ($P < 0.05$), 而自发模型组 HOMA-IR 指数比第零周时有明显上升 ($P < 0.05$)。(图 5)

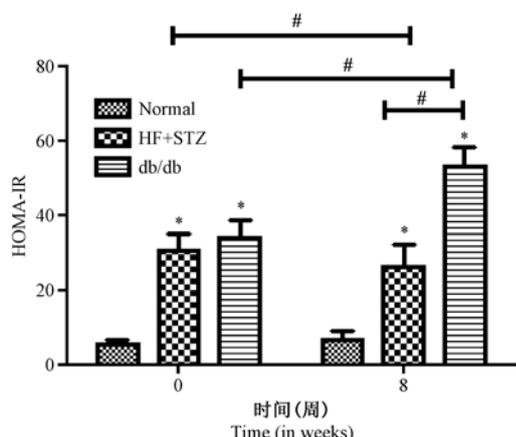


注: * $P < 0.05$, 与诱发模型组相比较。

图 4 各组小鼠糖耐量曲线下面积的变化

Note. * $P < 0.05$, compared with the STZ + HF group.

Fig. 4 Comparison of AUC in mouse of 3 group



注: * $P < 0.05$, 与正常对照组相比较; #: 两者相比有显著性差异。

图 5 各组小鼠的 HOMA-IR 的差异

Note. * $P < 0.05$, compared with the normal group;

#: the two groups had statistically comparative difference.

Fig. 5 Comparison of HOMA-IR in mouse of 3 group

2.5 各组动物炎症相关因子表达的差异

第零周时, 诱发模型组血清中 $INF-\gamma$ 明显大于正常对照组和自发模型组 ($P < 0.05$), 第八周, 自发模型组 $INF-\gamma$ 远大于其他两组 ($P < 0.05$) (图 6 a); 在第零周时两组糖尿病模型组小鼠 $TNF-\alpha$ 的含量远超正常对照组 ($P < 0.05$), 且诱发模型组明显高于自发模型组 ($P < 0.05$)。第八周时, 两个糖尿病模型组中 $TNF-\alpha$ 含量大于正常对照组 ($P < 0.05$), 自发模型组的含量明显超过诱发模型组 ($P < 0.05$), 而诱发模型组在第八周时 $TNF-\alpha$ 含量显著性下降 ($P < 0.05$) (图 6 b); 在第零周时, 诱发

模型组血清中 IL-18 含量较高, 与正常对照组之间有显著性差异 ($P < 0.05$), 但在第八周时诱发模型组 IL-18 含量明显减少。自发模型组第八周时 IL-18 表达显著增多, 与正常对照组差异明显 ($P < 0.05$) (图 6 c); 与正常组相比, 第零周时 IL-1 β 在两个糖尿病模型组中高浓度表达 ($P < 0.05$)。第八周时, 自发模型组 IL-1 β 含量大于诱发模型组 ($P < 0.05$) (图 6 d)。(图 6)

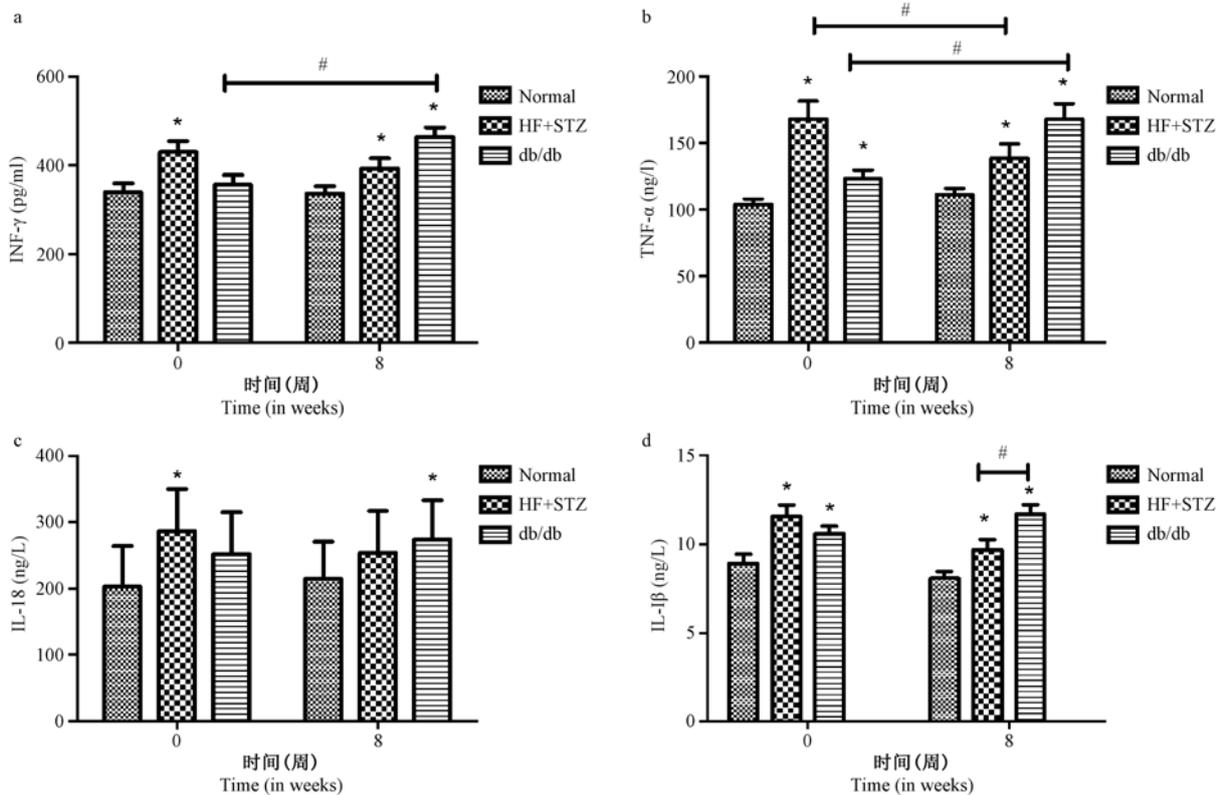
2.6 组织病理变化

①胰腺: 诱发模型组表现为胰岛萎缩, β 细胞数目减少, 剩余细胞代偿性增大并且有脂质沉积, 细胞质大小不一; 自发模型组胰腺炎细胞浸润, 胰岛细胞数目减少, 部分细胞代偿性肥大, 脂肪异位沉积。②肝脏: 诱发模型组肝细胞呈现混合型大小泡性脂变; 自发模型组肝细胞出现弥漫性小泡性脂变。③睾丸: 诱发模型组模型中各级生精细胞脱落减少, 细胞凋亡, 睾丸曲细精管萎缩, 生精细胞成熟障碍。有脂肪不规则沉积; 自发模型组变化相似。④肾脏: 诱发模型组肾小球内部和上皮细胞都有脂质沉积, 肾小球毛细血管扩张, 充满红细胞; 自发模型组肾小球萎缩硬化, 且上皮细胞脂肪异常沉积, 炎性细胞浸润等肾脏病变。⑤肌肉: 诱发模型组骨骼肌神经性萎缩; 自发模型组与之相似。(图 7)

3 讨论

在进行糖尿病研究时, 常用的动物模型有: ①自发性动物模型, 是由自然条件下未经人为处置情况下发生, LETL 大鼠, BB (bio-breeding rat) 鼠、和 NOD (Non-obese diabetic mice) 鼠常用于 TD1 研究, 这几种实验动物没有肥胖现象, 并且发病之初呈现胰腺炎的症状^[7]; 常用的 T2DM 动物模型有 ob/ob 小鼠和 db/db 小鼠, GK 大鼠等; ②诱发性糖尿病模型根据制备方法的不同分为: 化学药物诱导: 目前主要使用链脲佐菌素对胰岛细胞造成破坏。饮食诱导: 通过长时间的高脂饮食的喂养, 造成动物代谢紊乱, 进而诱发糖尿病。高脂饮食对糖尿病的影响包括对胰岛细胞的毒害作用, 以及造成胰岛素受体细胞胰岛素敏感性下降。高热量饮食, 肥胖, 以及慢性炎症是造成糖尿病的三大重要原因^[8] ③基因工程动物模型包括: 转基因和基因敲除模型。目前还不够完善。

本研究中自发模型组 db/db 小鼠是一种 Leptin 瘦素受体基因缺陷导致的先天性 T2DM 小鼠, 个体



注：(a) INF-γ 含量的差异 (pg/mL)；(b) TNF-α 含量的差异 (ng/L)；(c) IL-18 含量的差异 (ng/L)；
 (d) IL-1β 含量的差异 (ng/L)；*P < 0.05, 与正常对照组相比较, #, 两者相比有显著性差异。

图 6 各组小鼠不同时间血清中促炎相关因子含量的差异

Note. (a) Concentration of INF-γ in Serum (pg/mL); (b) Concentration of TNF-α in Serum (ng/L); (c) Concentration of IL-18 in Serum (ng/L); (d) Concentration of IL-1β in Serum (ng/L); *P < 0.05, compared with the normal group; #: The two groups had statistically comparative difference.

Fig. 6 The concentration of four Pro-inflammatory cytokine in mouse of 3 group.

极度贪食,胰岛细胞大量分泌胰岛素造成胰岛细胞凋亡以及 IR,伴有高血糖和高血脂等特性,模型稳定性较好^[9, 10],而在诱发模型组中,通过外界环境中高脂高糖饮食的长期作用,使得胰岛细胞一直处于大量分泌的状态中,胰岛分泌颗粒中胰岛素不足,同时持续的高血糖又不断地施压,造成胰岛细胞功能损伤。而大量研究证实产生 IR 的大鼠体内存在严重的氧化应激,而后者又进一步加重 IR^[11]。在 T2DM 个体中,由于长期的高糖环境,以及 FFA 含量的增加,造成大量 ROS 产生,引起有下游一系列的炎症反应,对细胞造成损伤^[12]。游离脂肪酸的作用也能通过胰岛内 TG 的沉淀实现^[13]。诱发模型组是通过高脂饮食结合化学药物 (STZ) 诱导而成,STZ 作为广谱抗生素对胰岛 β 细胞有选择破坏功能,长期的高热量饮食结合 STZ 的可诱导 IR 糖尿病模型^[14]。大多数报道认为该模型稳定性好存活率高^[15],但是通过本研究发现与自发性动物

(db/db) 相比稳定差,该容易发生退化。

本研究中个体周期选择,参考了前期预实验以及文献资料^[16]。db/db 鼠在 7~8 周龄时出现高血糖症状^[17],实验中发现 db/db 鼠不仅存在高血糖的症状,自身胰岛素水平也非常高,有着严重的 IR, TSUKUDA 等^[17]认为这是由于该模型小鼠大脑中缺乏或氧化物酶,造成的。

本实验中诱发组在前期体重增加明显。当两种模型小鼠都出现糖尿病高血糖时,诱发模型组体重有明显下降,自发模型组体重持续升高 db/db 小鼠实验过程保持高血糖状态,而诱发模型组血糖在造模三周之后就不断下降,并且个体差异明显,考虑动物本身有自我修复能力,在 STZ 失效后部分胰岛细胞可以自我修复,恢复正常分泌功能这可能会影响到涉及免疫耐受性的移植实验结果^[18]。有报道提到诱导的糖尿病模型中各脏器中 p450 同工酶有所变化,因此涉及该方面的研究应谨慎选择^[19]。

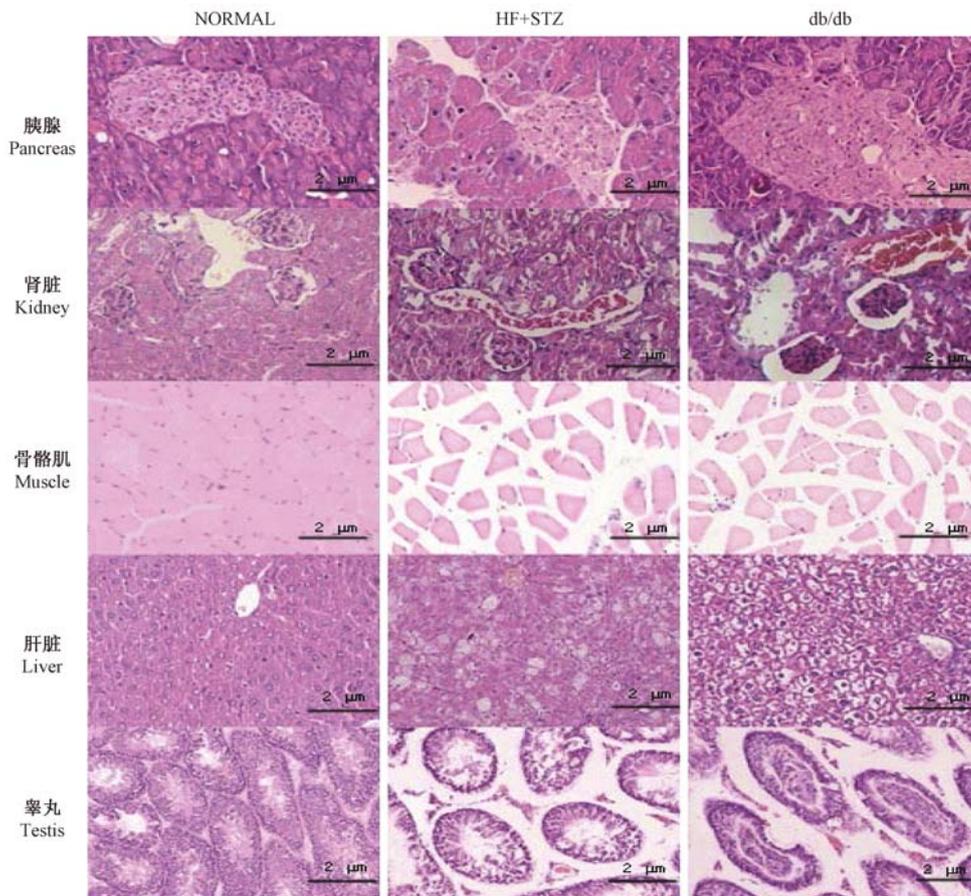


图 7 不同组小鼠各组织病理变化(bar = 2 μm)

Fig. 7 Pathology of different tissues in each group

糖尿病炎症学说认为血清中炎症因子的含量可以预测 2 型糖尿病的发生^[20, 21], 本实验所得关于促炎症因子的含量的结果, 基本符合该学说。与正常对照组相比, 诱发模型组在造模成功时炎症因子 (INF- γ , TNF- α , IL-18, IL-1 β) 都有明显上升, 与以前的报道一致^[22]。有研究表明脏器中代谢异常脂质的堆积能促进促炎症因子的高表达^[23]。本实验初步验证了糖尿病的炎症学说。

作为两种常用的 T2DM 动物模型, 诱发模型价格低廉, 但存在模型保存时间短, 易退变, 个体差异大的缺点; 自发性动物模型稳定, 能保持长时间的高血糖症状和高胰岛素血症, 但不能完全模拟人类 T2DM 发生过程。本研究为糖尿病发病机理的研究提供宝贵参考。

参考文献:

- [1] 周正宇, 吴淑燕, 李新寅, 等. 雷帕霉素对 1 型糖尿病小鼠免疫功能的影响及其分子机制[J]. 中国糖尿病杂志, 2011 (02): 143 - 148.
- [2] IDF 全球糖尿病概览 (第 6 版) 中文版公布[J]. 中国全科医

学, 2014 (26): 3124.

- [3] 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 (01): 16 - 22.
- [4] 杨爱君, 崔雁, 叶卉初, 等. 营养性肥胖动物模型的建立 [J]. 临床和实验医学杂志, 2005, 4 (3): 156 - 157.
- [5] 邵枫. 自噬在糖尿病肾病中的作用及自噬增强剂干预研究 [D]. 2013.
- [6] Bonora E, Targher G, Alberiche M, *et al.* Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity [J]. *Diabetes Care.* 2000, 23 (1): 57 - 63.
- [7] 周正宇, 吴淑燕, 李新寅, 等. 1, 25-(OH)₂D₃ 对 1 型糖尿病小鼠主要脏器的保护作用 [J]. 苏州大学学报 (医学版), 2011 (05): 713 - 717.
- [8] 曾位森, 黄源坚, 邵聪文, 等. 高脂饮食诱导的 2 型糖尿病模型小鼠的生化及病理分析 [J]. 南方医科大学学报, 2014 (08): 1115 - 1120.
- [9] Jelinek D, Castillo JJ, Heidenreich RA, *et al.* The C57BL/6J Niemann-Pick C1 mouse model with decreased gene dosage is susceptible to increased weight gain when fed a high-fat diet: Confirmation of a gene-diet interaction [J]. *Gene.* 2015, 568 (1): 112 - 113.

(下转第 49 页)

也可大大降低,实验比较非气管暴露气管内灌注和慢性气溶胶吸入法,发现气管、肺组织病变率相似,故认为两者效果相似,吸入法较灌注法动物死亡率低,且可更真实的反映病理过程,更适合用于建立模型。

本研究制备一个与自然条件相似的致病环境进行 PM_{2.5} 气溶胶吸入,结果表明选用 Wistar 大鼠吸入浓度为 $(150 \pm 10) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的 PM_{2.5} 气溶胶持续 8 周可建立合适的 PM_{2.5} 致机体损伤动物模型。模型可适合全国大范围使用,同时 PM_{2.5} 成分因不同地区的有所不同,采用本地区来源的 PM_{2.5} 建模具有地区特色,为本地区 PM_{2.5} 的预防和治疗方法开展研究奠定基础。PM_{2.5} 致机体损伤是多靶器官的,除呼吸系统外其它的靶器官确立及其损伤机理研究均有待后续研究。

参考文献:

[1] 李子萌. 福州市区可吸入颗粒物污染特征与控制措施[J]. 海

峡科学,2012,6(66):38-40.

- [2] 孙志豪,崔燕平. PM_{2.5} 对人体健康影响研究概述[J]. 环境科技,2013,4(2):169-171.
- [3] Madrigano J, Kloog I, Goldberg R, Coull BA. Long-term exposure to PM_{2.5} and incidence of acute myocardial infarction[J]. Environ Health Perspect, 2013, 121(2):192-196.
- [4] 刘晓莉,李红,孟紫强. PM_{2.5} 对大鼠心、肺、睾丸的氧化损伤作用[J]. 中国环境科学,2005,25(2):160-161.
- [5] 王宏,陈晓秋,隋平,等. PM_{2.5} 简介及福州市 PM_{2.5} 污染分布特征[J]. 海峡科学,2012,8(66):20-22.
- [6] 姜智海,宋伟民. 核转录因子-kappa B 在 PM_{2.5} 染毒小鼠急性肺损伤中的作用[J]. 环境与职业医学,2005,12,22(6):483-485.
- [7] 曹强,宋伟民,阿斯亚. 大鼠慢性气管炎模型在颗粒物 PM_{2.5} 毒性研究中的应用[J]. 卫生研究,2005,11(6):667-669.
- [8] 庞卫乾,吕吉元,张明升. PM_{2.5} 不同成分在体染毒对大鼠血流动力学和心肌组织 Ang II 含量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,6,10(10):714-716.

[修回日期] 2016-04-01

(上接第 41 页)

- [10] 黄昕,崔磊,曹谊林. STZ 诱导裸鼠糖尿病模型的建立及观察[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2007(04): 186-188.
- [11] 李兰芳,郭玉,唐国涛,等. 高脂饮食导致大鼠肝脏胰岛素抵抗的作用机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2011(02): 310-314.
- [12] Odegaard AO, Jacobs DJ, Sanchez OA, et al. Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15(1): 51.
- [13] 殷峻,陈名道,周丽斌,等. 长程高脂饮食对实验大鼠糖尿病形成的影响[J]. 中国医师杂志, 2004(01): 47-49.
- [14] 姜骊,陈辉,何勇,等. 高脂饮食加低剂量链脲霉素建立小鼠 2 型糖尿病模型[J]. 中国比较医学杂志, 2010(03): 35-38.
- [15] 张毅,李慧颖,董玲,等. 链脲佐菌素诱导模拟 2 型糖尿病动物模型的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 03(5): 433-435.
- [16] 陆洁,刘静,裴天仙,等. 自发性 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠生物学特性研究[J]. 药物评价研究, 2013(05): 341-345.
- [17] 穆松牛,高云,万福生,等. 链脲佐菌素加高糖高脂饮食复制大鼠 2 型糖尿病模型[J]. 中国比较医学杂志, 2008(02): 19-22.
- [18] Islam MS, Prof. Imai Y, Dr. Morris MA, et al. Inflammatory Pathways Linked to Beta Cell Demise in Diabetes[Z]. Islam M

S. Springer Netherlands, 2014: 1-50.

- [19] Muller YD, Golshayan D, Ehrichou D, et al. Immunosuppressive effects of streptozotocin-induced diabetes result in absolute lymphopenia and a relative increase of T regulatory cells[J]. Diabetes, 2011, 60(9): 2331-2340.
- [20] Lee MY, Shim MS, Kim BH, et al. Effects of spironolactone and losartan on diabetic nephropathy in a type 2 diabetic rat model[J]. Diabetes Metab J, 2011, 35(2): 130-137.
- [21] Ivanac-Jankovic R, Coric M, Furic-Cunko V, et al. BMP-7 protein expression is downregulated in human diabetic nephropathy[J]. Acta Clin Croat, 2015, 54(2): 164-168.
- [22] Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases[J]. Acta Clin Belg, 2015, 70(3): 193-199.
- [23] 成细华,喻嵘,明霞,等. 左归降糖益肾方对高脂饮食 2 型糖尿病 MKR 小鼠糖脂代谢及炎症反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010(12): 98-101.
- [24] Silva LR, Stefanello JM, Pizzi J, et al. Atherosclerosis subclinical and inflammatory markers in obese and nonobese children and adolescents[J]. Rev Bras Epidemiol, 2012, 15(4): 804-816.

[修回日期] 2016-03-29