

高脂饲料喂养时间对2型糖尿病肾病大鼠模型的影响

高雪, 安至超, 何其英, 柳红芳*

(北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

【摘要】 目的 探索不同高脂饲料喂养时间对诱发型2型糖尿病肾病(DN)大鼠模型血糖、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及尿白蛋白排泄率(UAER)等的影响。方法 采用单侧肾动脉结扎+高脂饲料喂养+小剂量链脲佐菌素(STZ)腹腔注射的方法造模,结扎单侧肾动脉后,DN1组及DN2组分别予高脂饲料喂养4周或8周,其后予STZ 30 mg/kg腹腔注射,比较两组大鼠在STZ注射4周后及实验结束时的UAER,观察两组大鼠血糖、体重、HOMA-IR、肾指数及肾脏病理等情况。结果 STZ注射4周后,两组大鼠均可出现UAER的升高,且DN2组UAER明显高于DN1组($P < 0.01$)。第12周末,DN1组与DN2组肾组织HE染色均可见肾小球毛细血管袢肥大,系膜基质增多;肾小囊腔狭窄等病理改变。DN2组体重高于DN1组($P < 0.01$),肾指数低于DN1组($P < 0.01$),而血糖、血清胰岛素水平、HOMA-IR及UAER与DN1组相比差异无显著性($P > 0.05$)。结论 延长高脂饲料喂养时间能够加重DN肾损害,但有可能推迟干预时间,因此在试验中应权衡选择。

【关键词】 2型糖尿病;糖尿病肾病;动物模型;高脂饮食

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 01-0114-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.01.018

Effects of high-fat diet feeding time on the establishment of a rat model of type 2 diabetic nephropathy

GAO Xue, AN Zhichao, HE Qiyang, LIU Hongfang*

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Corresponding author: LIU Hongfang. E-mail: lhdoctor@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of different high-fat diet feeding time durations on blood glucose (BG), insulin resistance index (HOMA-IR), and urinary albumin excretion rate (UAER) in rats with high fat diet-induced type 2 diabetic nephropathy (DN). **Methods** Unilateral renal artery ligation, high-fat diet (throughout the experiment period), and low dose streptozotocin (STZ) intraperitoneal injection were used to establish a type 2 DN rat model. After the operation, rats in the DN1 and DN2 groups received an intraperitoneal injection of STZ 30 mg/kg after 4 and 8 weeks of high-fat diet feeding, respectively. UAERs of the DN1 and DN2 groups were compared at 4 weeks after the STZ injection and the end of study (EOS). BG, body weight, HOMA-IR, kidney index, and pathological changes of the kidney were observed. **Results** UAER was increased in both groups at 4 weeks after the STZ injection, but significantly higher in the group DN2 than in the DN1 group ($P < 0.01$). At the end of study (the 12th week), the renal tissues showed pathological changes, including glomerular capillary loop hypertrophy, increased mesangial matrix, and decreased capsule space in both groups. Compared with the DN1 group, the body weight was significantly higher ($P < 0.01$), kidney index was significantly lower ($P < 0.01$), while BG, serum insulin level, HOMA-IR, and UAER were no significantly changed in the DN2 group ($P > 0.05$, respectively). **Conclusions** The results show that extending the feeding time of high-fat diet can aggravate the kidney damages in diabetic rats, but it can also delay the start of any planned intervention. Therefore, the ex-

【基金项目】北京市自然科学基金项目(编号:No.7162123)。

Funded by Beijing Natural Science Foundation(No.7162123).

【作者简介】高雪(1989-),女,博士研究生,专业:中医药防治内分泌疾病。Email:gaoxuecarol@163.com

【通信作者】柳红芳(1968-),博士,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:中医药防治内分泌疾病。Email:lhdoctor@126.com

perimental protocol should be carefully designed based on the study objective .

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; animal model; high-fat diet

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)的慢性微血管并发症之一,严重威胁着患者的生存质量和寿命^[1]。胰岛素抵抗及高胰岛素血症是 2 型 DM 的特征性表现。研究发现 2 型 DM 患者肾脏并发症的发生时间和产生机制都与 1 型 DM 不完全相同,肾胰岛素信号转导异常在 2 型 DN 的产生中发挥重要作用^[2-3]。因此制备更符合人类疾病特点的动物模型成为 2 型 DN 研究中的重要环节。单侧肾动脉结扎+高糖高脂饲料喂养+小剂量链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)腹腔注射的三联法是目前应用最广的诱发型 2 型 DN 动物模型制备方法^[4],而目前的文献报道中,关于这一模型评价的研究仍然比较缺乏,因此本研究拟通过探索不同高脂饲料喂养时间对 2 型 DN 大鼠体重、血糖、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance index, HOMA-IR)及尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)的影响,为改善 2 型 DN 的造模方法提供更多的实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

SPF 级雄性 Wistar 大鼠 80 只,体重 180 - 200 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京)2012-0001】。本实验在北京中医药大学教育部中医内科学重点实验室屏障动物实验设施内进行【SYXK(京)2015-0001】。高脂饲料配方为常规饲料加 20% 蔗糖、10% 猪油、2.5% 胆固醇,购自北京华阜康生物科技股份有限公司。链脲佐菌素(STZ, 美国 Sigma 公司);血糖仪及试纸(美国强生公司);大鼠尿微量白蛋白 ELISA 试剂盒(美国 R&D Systems 公司)。

1.2 方法

1.2.1 2 型 DN 动物模型建立

所有大鼠适应性饲养一周,随机分为正常对照组(normal control, NC 组)10 只和造模组 70 只。正常对照组不予手术处理,造模组按 0.33 mL/100 g 体重腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉,大鼠背部术前备皮,常规碘伏消毒,左侧背部切口约 1.5 cm,充分暴露左肾,剥离左肾包膜,并结扎左肾动脉,关闭腹腔,

缝合切口,术后大鼠每天肌内注射 40 万单位青霉素,连续 3 d。

此后,将所有造模组大鼠按照体重和血糖水平随机分为 DN1 组(高脂饲料喂养 4 周)和 DN2 组(高脂饲料喂养 8 周)。正常对照组喂以普通饲料, DN1 组及 DN2 组喂以高脂饲料,分别于 4 周或 8 周末禁食 12 h,予单次腹腔注射 STZ 30 mg/kg (0.1 mol/L, pH 4.2)。STZ 注射 72 h 后,尾静脉采血,随机血糖高于 16.7 mmol/L 者,列入观察对象。

1.2.2 标本采集和检测方法

大鼠每周称重,每两周尾尖采血,葡萄糖氧化酶法检测随机血糖。在高脂饲料喂养后的第 8 周及第 12 周,将大鼠转入代谢笼内,不禁食不禁水,收集 24 h 尿液,计算总尿量后离心(3000 r/min, 10 min)。ELISA 法检测尿微量白蛋白含量。比较 DN1 组及 DN2 组在 STZ 注射后的相同时间(DN1 组第 8 周与 DN2 组第 12 周)及实验开始后的相同时间里(DN1 组第 12 周与 DN2 组第 12 周)UAER 之间的差异。

实验结束时,禁食不禁水 12 h,麻醉后腹主动脉取血,离心(3800 r/min, 10 min)后取血清,放免法检测血清胰岛素浓度,全自动生化分析仪检测空腹血糖浓度,计算 HOMA-IR,公式:HOMA-IR = 空腹血糖水平(fasting blood-glucose, FGB, mmol/L) × 空腹胰岛素水平(fasting insulin, FINS, mIU/L)/22.5。取右肾,分为两份,一份放入 4% 甲醛里固定,进行病理学观察,另一份置液氮中保存。肾组织常规制片,HE 染色,×400 光镜观察。

1.3 统计学分析

所有数据均用($\bar{x} \pm s$)表示,SPSS 22.0 统计软件进行统计学处理,多组间的差异比较采用单因素方差分析,方差齐时采用 LSD 法,方差不齐时采用 Dunnett's T3 法,显著性水平设定为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 大鼠不同时间点血糖的比较

两组大鼠均在 STZ 注射 1 周后开始出现血糖升高,在 STZ 注射 2 周后血糖有一定程度的回落,在 STZ 注射 3 周后血糖稳定于较高的水平。可见,两组在注射 STZ 后的血糖变化趋势基本相同。详见表 1。

2.2 大鼠体重随时间变化趋势

手术前,各组大鼠的体重差异无显著性($P > 0.05$)。手术后, DN 模型组大鼠的体重明显低于正常对照组($P < 0.01$)。此后 DN 模型组大鼠的体重逐渐升高,且在 4 周时接近正常组。DN1 组及 DN2

组在注射 STZ 后分别出现了体重增长速度减慢及体重下降的现象。在 12 周时, DN1 组与 DN2 组的体重均低于正常组($P < 0.01$),但 DN2 组体重略高于 DN1 组($P < 0.01$)。说明延长高脂饲料喂养时间能够增加成模后大鼠的体重。详见表 2。

表 1 各组大鼠血糖随时间变化的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the changes of blood glucose over time in the rats($\bar{x} \pm s$)

组别 Groups	4 周 4 weeks	5 周 5 weeks	6 周 6 weeks	7 周 7 weeks	8 周 8 weeks
正常组 NC	7.16 ± 0.63	-	5.76 ± 1.02	-	7.11 ± 0.98
模型组 1 DN1	8.01 ± 1.47	22.68 ± 11.04	18.77 ± 9.09 ^{##}	31.72 ± 3.04	32.17 ± 2.53 ^{##}
模型组 2 DN2	7.51 ± 1.40	8.58 ± 2.03 ^{▲▲}	10.10 ± 2.66 ^{##▲▲}	9.18 ± 4.44 ^{▲▲}	7.39 ± 0.89 ^{▲▲}
<i>F</i>	1.787	31.741	18.616	359.514	1264.651
<i>P</i>	0.177	0.000	0.000	0.000	0.000

组别 Groups	9 周 9 weeks	10 周 10 weeks	11 周 11 weeks	12 周 12 weeks
正常组 NC	-	6.26 ± 0.80	-	5.52 ± 0.58
模型组 1 DN1	31.04 ± 4.32	30.74 ± 4.36 ^{##}	28.66 ± 6.93	31.34 ± 4.89 ^{##}
模型组 2 DN2	21.15 ± 7.20 ^{▲▲}	18.89 ± 7.07 ^{##▲▲}	31.88 ± 4.69	31.82 ± 4.79 ^{##}
<i>F</i>	36.978	93.371	3.26	141.99
<i>P</i>	0.000	0.000	0.077	0.000

注:与正常组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$;与模型组 1 比较, [▲] $P < 0.05$, ^{▲▲} $P < 0.01$ 。“-”未测,正常对照组每 2 周测 1 次血糖。

Note. Compared with the NC group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; Compared with the DN1 group, [▲] $P < 0.05$, ^{▲▲} $P < 0.01$ 。“-”The blood glucose was detected every 2 weeks in the NC group.

表 2 各组大鼠体重随时间变化的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of the changes of body weight over time in the rats($\bar{x} \pm s$)

组别 Groups	0 周 0 week	1 周 1 week	2 周 2 weeks	3 周 3 weeks	4 周 4 weeks	5 周 5 weeks	6 周 6 weeks
正常组 NC	194.80 ± 9.80	278.70 ± 14.06	338.90 ± 17.98	371.00 ± 25.57	402.70 ± 26.61	419.90 ± 27.23	440.00 ± 31.17
模型组 1 DN1	192.10 ± 11.70	227.53 ± 15.85 ^{##}	292.40 ± 18.86 ^{##}	339.30 ± 22.02 ^{##}	379.37 ± 23.52 [#]	388.13 ± 25.66 ^{##}	398.53 ± 23.64 ^{##}
模型组 2 DN2	192.21 ± 11.84	235.42 ± 14.43 ^{##}	298.63 ± 19.81 ^{##}	346.53 ± 24.79 ^{##}	390.16 ± 29.82	399.05 ± 30.49	405.00 ± 29.56 ^{##}
<i>F</i>	0.224	43.568	22.896	6.811	3.206	5.061	9.012
<i>P</i>	0.800	0.000	0.000	0.002	0.048	0.010	0.000

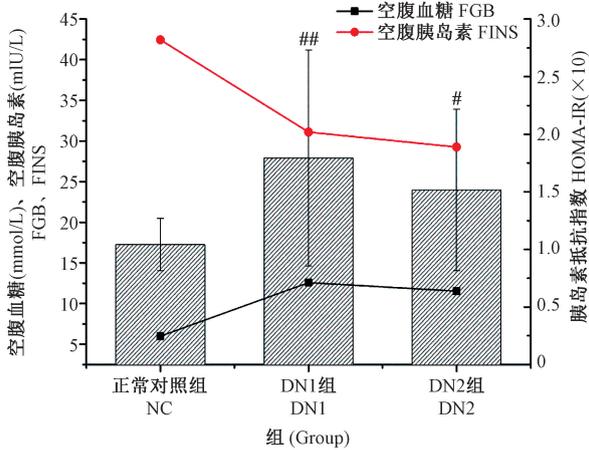
组别 Groups	7 周 7 weeks	8 周 8 weeks	9 周 9 weeks	10 周 10 weeks	11 周 11 weeks	12 周 12 weeks
正常组 NC	458.00 ± 33.57	468.70 ± 34.86	463.30 ± 41.36	484.60 ± 38.82	497.70 ± 38.88	506.50 ± 40.72
模型组 1 DN1	385.73 ± 33.87 ^{##}	413.37 ± 35.91 ^{##}	410.50 ± 40.89 ^{##}	410.23 ± 43.73 ^{##}	417.40 ± 39.70 ^{##}	400.37 ± 50.96 ^{##}
模型组 2 DN2	425.32 ± 31.41 ^{##▲▲}	458.89 ± 35.44 ^{▲▲}	466.95 ± 37.99 ^{▲▲}	474.58 ± 29.70 ^{▲▲}	455.11 ± 28.67 ^{##▲▲}	444.53 ± 58.33 ^{##▲▲}
<i>F</i>	20.663	14.173	14.023	22.572	19.787	22.757
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与正常组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$;与模型组 1 比较, [▲] $P < 0.05$, ^{▲▲} $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the NC group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; Compared with the DN1 group, [▲] $P < 0.05$, ^{▲▲} $P < 0.01$.

2.3 大鼠血浆胰岛素及胰岛素抵抗指数的比较

对 3 组大鼠在第 12 周末的 FGB、FINS 及 HOMA-IR 进行比较后发现, DN1 组及 DN2 组的 FGB 均较正常组明显升高 ($P < 0.01$), FINS 明显降低 ($P < 0.01$), 两组的 HOMA-IR 与正常组相比均有不同程度的升高 ($P < 0.05$)。而 DN1 组与 DN2 组之间的差异无显著性 ($P > 0.05$)。详见图 1。



注:与正常组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图 1 各组大鼠胰岛素抵抗指数比较图

Note. Compared with the NC group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

Fig. 1 Comparison of insulin resistance indexes in the rats

2.4 大鼠尿白蛋白排泄率的比较

在第 8 周时, DN1 组的 UAER 明显高于正常组, 差异有显著性 ($P < 0.01$)。在第 12 周时, DN1 组及 DN2 组的 UAER 均高于正常组, 差异有显著性 ($P < 0.01$), 但 DN1 组与 DN2 组之间的差异无显著性 ($P > 0.05$)。DN1 组和 DN2 组在 STZ 注射 4 周后 (分别为第 8 周和第 12 周) 的尿白蛋白排泄率相比较, DN2 组高于 DN1 组, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 各组大鼠尿白蛋白排泄率的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of the UAER in the rats ($\bar{x} \pm s$)

组别 Groups	8 weeks (mg/24 h)	12 weeks (mg/24 h)
正常组 NC	1.03 ± 0.30	1.18 ± 0.53
模型组 1 DN1	2.39 ± 1.06 ^{##}	2.86 ± 1.44 ^{##}
模型组 2 DN2	0.44 ± 0.24 ^{##▲▲}	3.42 ± 1.48 ^{##}
F	33.610	7.095
P	0.000	0.002

注:与正常组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与模型组 1 比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the NC group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; Compared with the DN1 group, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$.

2.5 大鼠肾指数的比较

实验结束时, DN1 及 DN2 组肾指数 (5.59 ± 0.83 及 5.06 ± 0.68) 均高于正常组 (2.94 ± 0.52), 差异有显著性 ($P < 0.01$), 并且 DN1 组肾指数明显高于 DN2 组, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。

2.6 大鼠肾病理学观察

正常组大鼠肾皮质区肾小球及肾小管形态基本正常 (图 2 a)。DN1 及 DN2 组大鼠肾组织 HE 染色切片可见肾小球毛细血管袢肥大, 系膜基质增多; 肾小囊腔狭窄; 肾小管上皮细胞脱落等病理改变 (图 2b、c), 但 DN1 组与 DN2 组均未见结节性硬化。

3 讨论

单侧肾动脉结扎 + 高糖高脂饲料喂养 + 小剂量 STZ 腹腔注射的三联法是目前应用最广的诱发型 2 型 DN 动物模型制备方法^[4-6]。DN 是 DM 的微血管并发症之一, 初期多无明显的临床表现, 是以肾小球滤过率增高为主, 后期逐渐出现微量白蛋白尿、大量蛋白尿及肾功能不全^[1]。因此, 2 型 DM 动物模型常需要经过较长的时间才能够表现出较明显的肾损伤^[7]。为缩短实验周期, 目前采用较多的方法是先手术切除一侧的肾脏, 或将一侧的肾动脉进行结扎。相当于先破坏了 50% 的肾功能, 加重了相同条

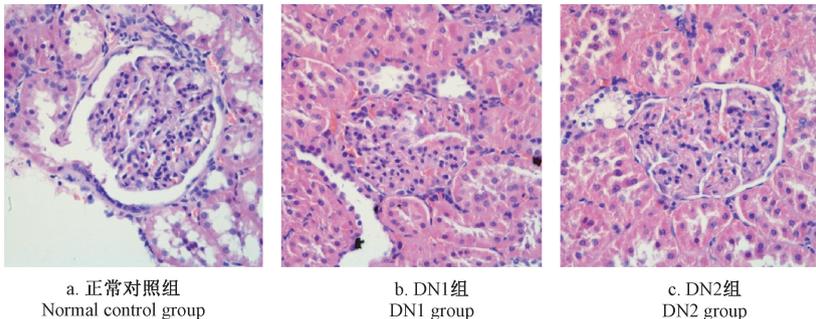


图 2 大鼠肾组织的病理改变 (HE 染色, $\times 400$)

Fig. 2 Pathological changes in renal tissues of rats of different groups (HE staining, $\times 400$)

件下剩余肾单位的损伤程度,使 DN 的发生提前^[8-9]。STZ 是最常用的致糖尿病药物,它能够通过对特异性地破坏胰腺组织,导致胰岛 β 细胞随机、快速、不可逆的坏死,减少胰岛素分泌量,引起 DM 的发生^[10]。研究表明高糖高脂饲料喂养能够降低实验动物的胰岛素敏感性,诱发胰岛素抵抗^[11]。同时使用小剂量 STZ 腹腔注射,破坏部分胰岛 β 细胞,造成胰岛素分泌的相对不足,使模型更接近于 2 型 DM^[12-13]。在这种造模方法中,高糖高脂饲料喂养时间及 STZ 注射剂量的不同,都会对模型造成不同的影响^[10]。目前的研究中高脂饲料喂养时间从 2 周到 8 周不等,甚至更长的可以达到 12 ~ 15 周,STZ 注射剂量从 15 mg/kg 到 50 mg/kg 不等^[12]。魏占英等^[14]的研究指出延长高脂饲料喂养时间能够减少 STZ 的用量,增加成模率,降低死亡率,并且使模型更接近于 2 型 DM。他们认为高脂饲料喂养 8 周联合 30 mg/kg STZ 是制备 2 型 DM 的最佳组合。

本实验的研究结果显示,在 STZ 注射 4 周后,两组大鼠均可出现 UAER 的升高,且 DN2 组 UAER 明显高于 DN1 组(表 3),DN2 组体重也高于 DN1 组(表 2)。表明延长高脂饲料喂养时间能够加重 DN 大鼠的肾损伤,同时大鼠的体重更接近于正常大鼠,但两组大鼠的血糖水平及增长趋势无明显差异(表 1)。在第 12 周末, DN1 组与 DN2 组肾组织 HE 染色均可见肾小球毛细血管袢肥大,系膜基质增多,肾小囊腔狭窄等病理改变(图 2),同时 DN1 组肾指数明显高于 DN2 组,而两组 12 周末的 UAER 之间的差异无显著性。这表明 DN1 组肾脏的高灌注、高滤过较 DN2 组重,但 DN2 组大鼠可能存在更重的肾小球滤过膜损伤。DN1 组高血糖持续时间较 DN2 组长,这说明 DN 大鼠肾损伤的程度不完全取决于高血糖的持续时间^[15]。由于两组胰岛素抵抗指数之间的差异无显著性,因此其胰岛素抵抗状态持续时间的长短可能影响了其肾损伤的程度^[16]。一些研究已经指出,胰岛素抵抗是一个独立的肾损伤因素^[2, 17],并不受血糖水平的影响^[18],这与我们的研究结果是相吻合的。因此可以说适当延长高脂饲料喂养时间能够加重 DN 的疾病程度^[19]。但是从整体实验过程来看,如果选择在 DN 较轻时干预,则高脂饲料喂养 4 周能够缩短造模周期;但如果选择在 DN 较重时开始干预,则较短的高脂饲料喂养时间并不能缩短试验周期(第 12 周时两组的 UAER 之间的差异无显著性),在后期还可能更需要观察更长

的时间。

另一方面,有文献报道认为 STZ 在大鼠体内的作用并非完全的 β 细胞特异性,它还会对大鼠的肝、肾产生一定的毒性作用^[10]。而延长高脂饲料喂养时间后,由于大鼠体重的增长,可能会增加 STZ 的注射剂量,加重肝肾损伤。DN 造模中所采用的单侧肾动脉结扎手术属于创伤性的干预措施,必然会对大鼠的状态造成影响。我们的研究发现,手术后造模组大鼠体重较正常组大鼠明显降低。此后逐渐增长,在手术后的第 4 周,造模组大鼠的体重与正常组比较接近,大鼠状态较好。因此 STZ 注射不应早于术后第 4 周。综合上述内容,在实验中应根据具体实验目的权衡选择高脂饲料喂养时间。

除此之外,本研究还发现无论是 DN1 组还是 DN2 组,在注射 STZ 后的第 2 周血糖水平均有小幅度的波动,在第 3 周之后才稳定在较高的水平。因此对 DN 模型大鼠的干预应在 STZ 注射后的第 3 周后开始。Qinna 等^[10]的研究也指出在 DM 大鼠模型中,不同血糖水平的个体会对胰岛素和其它抗糖尿病药物的作用产生不一样的反应。虽然本实验的研究结果显示, DN1 和 DN2 组大鼠的血清胰岛素水平低于正常组,但其 HOMA-IR 明显升高。这与 2 型糖尿病的病理特点是相一致的。目前已经明确,在 2 型 DM 晚期除胰岛素抵抗之外,尚存在胰岛 β 细胞的衰竭,可能跟长期的高胰岛素分泌有关^[12]。

总而言之,包括大鼠周龄, STZ 注射剂量、次数、方式,高脂饲料喂养时间、配方等诸多因素都会对造模效果和模型稳定性造成影响^[20]。因此需要有更多的研究关注模型制备的细节问题,为 DN 领域的研究人员提供决策依据。

参 考 文 献(References)

- [1] 郭凯锋,陈海冰,贾伟平. 糖尿病肾脏疾病的流行病学进展 [J]. 医学研究杂志, 2015, 44(3): 162-166.
Guo KF, Chen HB, Jia WP. Progression in epidemiology of diabetic kidney diseases [J]. J Med Res, 2015, 44(3): 162-166.
- [2] Welsh GI, Hale J, Eremina V, et al. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function [J]. Cell Metab, 2010, 12(4): 329-340.
- [3] 肖艳华,何笑云,韩晴,等. 糖尿病肾病足细胞胰岛素抵抗相关机制的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(4): 666-668.
Xiao YH, He XY, Han Q, et al. Progression in the study of mechanisms of insulin resistance in diabetic nephropathy podocytes [J]. J Prac Med, 2017, 33(4): 666-668.

- [4] 高秀莹, 周迎生. 2 型糖尿病鼠类模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(4): 71-76.
Gao XY, Zhou YS. Review of mouse and rat models for type 2 diabetes mellitus [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2014, 22(4): 71-76.
- [5] 闫永恒, 李渐鹏, 刘战伟, 等. 不同 2 型糖尿病肾病模型建立方法及成模特点比较 [J]. 中国食物与营养, 2016, 22(1): 65-69.
Yan YH, Li JP, Liu ZW, et al. Comparison of establishment methods and characteristics of different type 2 diabetic nephropathy models [J]. Chin Food Nutrit, 2016, 22(1): 65-69.
- [6] 芝敏, 胡兰英, 徐佩茹. 2 型糖尿病肾病大鼠模型的建立及其肾病理特点 [J]. 新疆医学, 2012, 42: 13-17.
Zhi M, Hu LY, Xu PR. Establishment of rat models of type 2 diabetic nephropathy and their pathological structural changes [J]. Xinjiang Med Sci, 2012, 42: 13-17.
- [7] 安增梅. 2 型糖尿病肾病动物模型常用研制方法的研究进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(23): 4324-4325.
An ZM. Advances in research on commonly used method for animal models of type 2 diabetic nephropathy [J]. Med Recapitulate, 2013, 19(23): 4324-4325.
- [8] 印红爱, 吴勇军, 喻嵘, 等. 高脂喂养加单侧肾切除制作小鼠糖尿病肾病模型研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(11): 17-19.
Yin AH, Wu YJ, Yu R, et al. Establishment of diabetic nephropathy mouse model by high fat diet feeding combined with unilateral nephrectomy [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2013, 33(11): 17-19.
- [9] 李晓辉, 孙汝杉, 王新源, 等. 单侧肾切除联合 STZ 诱导糖尿病肾病大鼠模型构建影响因素分析 [J]. 长治医学院学报, 2015, 29(4): 252-254.
Li XH, Sun RS, Wang XY, et al. Influencing factors in the establishment of rat model of diabetic nephropathy induced by unilateral kidney resection and STZ [J]. J Changzhi Med Coll, 2015, 29(4): 252-254.
- [10] Qinna NA, Badwan AA. Impact of streptozotocin on altering normal glucose homeostasis during insulin testing in diabetic rats compared to normoglycemic rats [J]. Drug Design Dev Ther, 2015, 9: 2515-2525.
- [11] Burgeiro A, Cerqueira MG, Varela-Rodriguez BM, et al. Glucose and lipid dysmetabolism in a rat model of prediabetes induced by a high-sucrose diet [J]. Nutrients, 2017, 9: 638.
- [12] Skovso S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin [J]. J Diabetes Invest, 2014, 5(4): 349-358.
- [13] 左风云, 董岭. 大鼠 1 型与 2 型糖尿病模型的对比研究 [J]. 疾病监测与控制, 2015, 9(6): 383-385.
Zuo FY, Dong L. Contrast studying of rat model of type 1 diabetes and type 2 diabetes [J]. J Dis Monitor Control, 2015, 9(6): 383-385.
- [14] 魏占英, 沈丽, 冯晓慧, 等. 高脂饲料喂养时间和 STZ 剂量对建立 2 型糖尿病大鼠模型的影响 [J]. 医学研究杂志, 2014, 43(2): 42-46.
Wei ZY, Shen L, Feng XH, et al. Effect of high-fat diet feeding time and streptozotocin dose on establishment of a rat model of type 2 diabetes mellitus [J]. J Med Res, 2014, 43(2): 42-46.
- [15] 张晶露, 邱琳, 雒晓春. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(8): 1623-1627.
Zhang JG, Qiu Lin, Luo XC. Advances in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Med Recapitulate, 2017, 23(8): 1623-1627.
- [16] 韩爽, 徐弘昭, 许钟镐. 胰岛素抵抗在糖尿病及糖尿病肾病进展中的作用 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(2): 368-371.
Han S, Xu HZ, Xu ZG. The role of insulin resistance in the progression of diabetes and diabetic nephropathy [J]. Chin Lab Diagn, 2017, 21(2): 368-371.
- [17] Horita S, Nakamura M, Suzuki M, et al. Selective insulin resistance in the kidney [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 5825170.
- [18] Filippone EJ, Gupta A, Farber J L. Normoglycemic diabetic nephropathy: the role of insulin resistance [J]. Case Reports Nephrol Urol, 2014, 4(2): 137-143.
- [19] 王保伟, 李颖, 刘晓红, 等. 高脂饲料喂养时间及链脲佐菌素剂量对实验型 2 型糖尿病大鼠造模的影响 [J]. 卫生研究, 2011, 40(1): 99-103.
Wang BW, Li Y, Liu XH, et al. Effect of the duration of high-fat diet and the dosage of streptozotocin on establishing experimental animal model of type 2 diabetes mellitus [J]. J Hygiene Res, 2011, 40(1): 99-103.
- [20] 邵俊伟, 蔡逊. 高脂饮食联合链脲佐菌素建立 2 型糖尿病大鼠模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(4): 90-93.
Shao JW, Cai X. Research progress of rat models of type 2 diabetes induced by high calorie diet combined with streptozotocin [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2014, 22(4): 90-93.

[收稿日期] 2017-07-14