

维生素 D 缺乏对自发性糖尿病大鼠发病的影响

李艳艳¹, 王 宁², 刘妍妍¹, 于 微¹, 刘 涛¹, 郝丽萍², 王 俊^{1*}

(1. 深圳市慢性病防治中心, 广东 深圳 518020; 2. 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系, 武汉 430030)

【摘要】 目的 探讨维生素 D (VD) 缺乏对自发性糖尿病大鼠发病的影响。**方法** 雄性 5~6 周龄 Zucker 对照鼠及模型鼠 (ZDF) 按照体重随机分为 4 组, 即正常对照组 (ZL)、VD 缺乏对照组 (ZL + VD. Def)、模型组 (ZDF) 及 VD 缺乏模型组 (ZDF + VD. Def)。各组大鼠喂养至 12 周龄, 喂养过程中监测体重、进食量、饮水量、尿量、尿糖、血糖, 并于 11 周龄进行口服糖耐量试验; 采用 HE 染色观察大鼠胰岛形态结构的改变。**结果** VD 缺乏模型组大鼠体重明显高于模型组; 饮水量及尿量增加的出现均早于模型组; VD 缺乏模型组大鼠血糖升高明显早于模型组, 并且各个阶段 VD 缺乏模型组血糖均显著高于模型组, 12 周龄时约为模型组的 2.0 倍; 较模型组, VD 缺乏模型组大鼠糖耐量受损、胰岛细胞损伤更为严重。**结论** VD 缺乏加快并加重 ZDF 大鼠糖尿病发病, VD 缺乏是肥胖型 T2DM 发病的关键因素。

【关键词】 维生素 D 缺乏; 自发性糖尿病大鼠 (ZDF); 2 型糖尿病

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2018) 02-0020-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.02.004

Effect of vitamin D deficiency on pathogenesis of Zucker diabetic fatty rat

LI Yanyan¹, WANG Ning², LIU Yanyan¹, YU Wei¹, LIU Tao¹, HAO Liping², WANG Jun^{1*}

(1. Shenzhen Center for Chronic Disease Control, Shenzhen 518020, China; 2. Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of vitamin D (VD) deficiency on the pathogenesis of Zucker diabetic fatty (ZDF) rats. **Methods** Male 5-6 weeks old Zucker rats were randomly divided into 4 groups according to their body weight: normal control group (ZL), VD deficient control group (ZL + VD. Def), model group (ZDF) and VD deficient model group (ZDF + VD. Def). All the rats were fed to 12 weeks of age, and body weight, food intake, water intake, urine volume, urine glucose, fasting blood glucose were measured. The glucose tolerance was tested at 11 weeks. Pancreatic samples were taken and tissue sections were examined by pathology using HE staining. **Results** The body weight of ZDF + VD. Def group was higher than that of the ZDF group. Drinking water and urine volume were increased earlier than the ZDF rats. The blood glucose in the ZDF + VD. Def group was increased significantly earlier than ZDF group, it is about 2 times of the ZDF group at 12 weeks. Compared with the ZDF group, the impaired glucose tolerance and islet damage were more serious than the ZDF + VD. Def group. **Conclusions** Vitamin D deficiency accelerates and aggravates the pathogenesis of ZDF rats, and VD deficiency may be a key factor in the pathogenesis of obese DM Type 2.

【Key words】 vitamin D deficiency; Zucker diabetic fatty rat, ZDF rat, type 2 diabetes mellitus

【基金项目】 国家自然科学基金 (81673168, 81703226); 广东省医学基金 (20161159108949); 深圳市科技计划项目 (JCYJ20160428145633098, JCYJ20150402151501945); 深圳市卫生计生系统科研项目 (201605016)。

【作者简介】 李艳艳 (1987—), 女, 博士研究生, 专业: 营养与食品卫生学。E-mail: lyyhust@126.com

【通信作者】 王俊 (1978—), 男, 副主任技师, 研究方向: 分子营养学。E-mail: junwangwh@hotmail.com

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是当前严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。据国际糖尿病联盟 (IDF) 统计,全球有 4.15 亿糖尿病患者,其中 90% 以上为 T2DM,我国的形势更为严峻,带来沉重的疾病与经济负担^[1]。维生素 D (VD) 是一种脂溶性维生素,通过与维生素 D 受体 (VDR) 结合发挥多种生物学效应。研究发现 VD 不仅在调节钙磷代谢及维持骨稳态方面发挥重要作用,而且参与糖脂代谢,维持正常的胰岛 β 细胞功能与胰岛素敏感性^[2-3]。人群研究表明,肥胖及 T2DM 患者普遍存在 VD 缺乏,VD 缺乏已作为重要的影响因子成为 T2DM 近年来研究的热点。

T2DM 发病机制异常复杂,动物模型在 T2DM 机制的研究中发挥着重要的作用。Zucker 糖尿病肥胖大鼠 (Zucker diabetic fatty rat, ZDF) 是从出现糖尿病表型的 Zucker 大鼠中筛选并近亲杂交培育出的一种自发性 T2DM 模型鼠^[4],ZDF 大鼠经高血糖、糖耐量异常、胰岛素抵抗等程序化发展为 T2DM,与人类 T2DM 发病进程相似,被认为是 T2DM 研究的理想模型^[5-6]。建立 VD 缺乏 ZDF 大鼠 T2DM 模型有利于深入探讨 VD 在肥胖型糖尿病发病进程中的作用及相关机制。VD 缺乏对 ZDF 大鼠糖尿病的发病是否有重要的影响目前尚不清楚,因此,本研究去除 ZDF 大鼠专用饲料 Purina #5008 中添加的 VD,建立 VD 缺乏 ZDF 大鼠 T2DM 模型,与正常饲料喂养的 ZDF 大鼠作比较,探讨 VD 缺乏状态下 ZDF 大鼠 T2DM 的发病特点及 VD 缺乏对 ZDF 大鼠糖尿病发病的影响,对于研究 VD 在 T2DM 防治中的作用具有重要的意义。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性自发性肥胖型 2 型糖尿病大鼠 (Zucker diabetic fatty rat, ZDF) 20 只,体重 (125.8 ± 11.7) g, 5 ~ 6 周龄; Zucker 瘦型大鼠 (Zucker lean, ZL) 20 只,体重 (113.9 ± 6.6) g, 5 ~ 6 周龄,购于维通利华实验动物技术有限公司 [SCXK (京) 2012 - 0001], 动物饲养于华中科技大学实验动物中心 [SYXK (鄂) 2016 - 0057], 通过华中科技大学同济医学院实验动物医学伦理委员会审批 (IACUC Number: 432)。

1.2 主要试剂及仪器

罗氏卓越型血糖仪; 血糖试纸; 尿糖试纸 (高尔宝); 葡萄糖测定试剂盒 (北京中生北控科技股份有限公司); 苏木素-伊红 (北京索莱宝公司); 二甲苯;

梯度乙醇 (100%、95%、90%、80%、70%); 倒置显微镜 (奥林巴斯)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组

适应性喂养 1 周后,瘦型及胖型鼠按照体重随机分共分为 4 组:瘦型鼠体重为 104 ~ 127 g,分为 104 ~ 110、110 ~ 115、116 ~ 120、120 ~ 127 g 四个等级,每个等级大鼠随机分为 2 组即正常对照组 (ZL)、VD 缺乏对照组 (ZL + VD. Def); 胖型鼠体重为 105 ~ 152 g,分为 105 ~ 110、111 ~ 120、121 ~ 130、130 ~ 140、141 ~ 152 g 五个等级,然后将每个等级的大鼠随机分为 2 组即:模型组 (ZDF)、VD 缺乏模型组 (ZDF + VD. Def)。喂养 Zucker 大鼠专用饲料 Purina #5008 (营养成分见表 1,北京科奥协力饲料有限公司提供),VD 缺乏组饲料是在原饲料配方基础上去除添加的 VD。各组大鼠喂养至 12 周龄,喂养期间,记录每天进食量,每周测量一次体重、记录饮水量及收集 24 h 尿样并监测尿糖,每两周监测空腹血糖。

1.3.2 大鼠能量利用率

能量利用率 (g/kcal) = $[\text{末期体重} - \text{初始体重} (\text{g})] / \text{同期热能摄入量} (\text{kcal}) \times 100\%$ 。

同期热能摄入量 (kcal) = 喂养期间大鼠的进食总量 (g) $\times$ Purina #5008 饲料的能量 (4.15 kcal/g)。

1.3.3 饮水量、尿量及尿糖监测

各组大鼠每周在代谢笼中喂养 2 d,记录每只大鼠饮水量,收集 24 h 尿样,并用尿糖试纸监测是否出现尿糖。

1.3.4 血糖检测及糖耐量试验

每两周测定各组大鼠空腹血糖 (隔夜禁食 10 h); 于 11 周龄进行口服糖耐量 (OGTT) 实验:各组大鼠隔夜禁食 10 h,测定空腹血糖后,根据体重灌胃葡萄糖 (1 g/kg),并于 30、60、90、120 min 监测血糖变化,绘制血糖变化曲线,计算曲线下面积 (AUC)。

1.3.5 胰腺 HE 染色

大鼠处死后,迅速分离胰腺,胰腺相同部位组织于 4% 多聚甲醛固定 24 h 后制备石蜡切片。石蜡切片经过二甲苯脱蜡、梯度乙醇脱水,苏木素-伊红染色,脱水、二甲苯透明后,中性树胶封片,显微镜下观察并拍照 ($\times 400$)。

1.4 统计学方法

利用 SPSS 18.0 统计软件包进行数据分析,数据用平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差中的 LSD-t 两两比较方法检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2结果

2.1VD 缺乏对 ZDF 大鼠体重及能量利用率的影响

如表 2 所示:喂养结束时,T 2DM 模型组(ZDF)体重显著高于正常对照组(ZL),VD 缺乏模型组(ZDF + VD. Def)大鼠体重显著高于 ZDF 组,有趣的是,VD 缺乏对照组(ZL + VD. Def)大鼠体重较 ZL 组明显增加。此外,VD 缺乏组大鼠能量利用率相对较高但无统计学差异,说明膳食中 VD 缺乏可能会加快 ZDF 大鼠体重的增加。

表 1 Purina #5008 饲料营养成分表
Tab.1 The nutrients of Purina #5008 for Zucker rats

营养成分 Nutrients	含量 Content	营养成分 Nutrients	含量 Content	营养成分 Nutrients	含量 Content
蛋白质 Protein, %	23.5	粗纤维 Fiber (crude), %	3.8	维生素 Vitamins	
精氨酸 Arginine, %	1.44	中性洗涤纤维 Neutral detergent fiber, %	11.3	类胡萝卜素 Carotene, 1 mg/kg	4.0
胱氨酸 Cystine, %	0.35	酸洗涤纤维 Acid detergent fiber, %	4.0	维生素 K Vitamin K, 1 mg/kg	3.2
甘氨酸 Glycine, %	1.23	无氮提取物 Nitrogen-free extract (by difference), %	49.4	硫胺素 Thiamin hydrochloride, 1 mg/kg	16
组氨酸 /Histidine, %	0.58	淀粉 Starch, %	34.9	核黄素 Riboflavin, 1 mg/kg	5.0
异亮氨酸 Isoleucine, %	1.20	葡萄糖 Glucose, %	0.22	烟酸 Niacin, 1 mg/kg	109
亮氨酸 Leucine, %	1.87	果糖 Fructose, %	0.24	泛酸 Pantothenic acid, 1 mg/kg	15
赖氨酸 Lysine, %	1.40	蔗糖 Sucrose, %	2.57	氯化胆碱 Choline chloride, 1 mg/kg	2000
甲硫氨酸 Methionine, %	0.43	乳糖 Lactose, %	0.39	叶酸 Folic acid, 1 mg/kg	3.0
苯丙氨酸 Phenylalanine, %	1.08			维生素 B ₆ /Vitamin B ₆ , 1 mg/kg	6.0
酪氨酸 Tyrosine, %	0.66	矿物质 Minerals		生物素 Biotin, 1 mg/kg	0.20
苏氨酸 Threonine, %	0.90	灰分 Ash, %	6.8	维生素 B ₁₂ Vitamin B ₁₂ μg/g	20
色氨酸 Tryptophan, %	0.28	钙 Calcium, %	1.00	维生素 A Vitamin A, IU/g	15
缬氨酸 Valine, %	1.19	磷 Phosphorus, %	1.07	维生素 D ₃ (添加) Vitamin D ₃ (add), IU/g	3.3
丝氨酸 Serine, %	1.20	钾/, %	1.10	维生素 E Vitamin E, IU/kg	55
天冬氨酸 Aspartic acid, %	2.6	镁 Magnesium, %	0.20		
谷氨酸 Glutamic acid, %	4.77	硫 Sulfur, %	0.24		
丙氨酸 Alanine, %	1.39	钠 Sodium, %	0.28		
脯氨酸 Proline, %	1.63	氯 Chlorine, %	0.48		
牛磺酸 Taurine, %	0.02	氟 Fluorine, 1 mg/kg	19		
脂肪(醚提取)Fat (ether extract), %	6.5	铁 Iron, 1 mg/kg	230		
脂肪(酸水解)/(Fatca acid hydrolysis), %	7.5	锌 Zinc, 1 mg/kg	73		
胆固醇 Cholesterol, 1 mg/kg	280	锰 Manganese, 1 mg/kg	71	总能量 Total energy, kcal/g	4.15
亚油酸 Linoleic acid, %	1.37	铜 Copper, 1 mg/kg	13	能量构成比 Calories provided by:	
亚麻酸 Linolenic acid, %	0.09	钴 Cobalt, 1 mg/kg	0.40	蛋白质 Protein, %	26.849
花生四烯酸 Arachidonic, %	0.01	碘 Iodine, 1 mg/kg	0.80	脂肪 Fat (ether extract), %	16.710
ω-3 脂肪酸 ω-3 Fatty acid, %	0.29	铬 Chromium, 1 mg/kg	1.40	碳水化合物 Carbohydrates, %	56.441
总饱和脂肪酸 Total saturated fatty acid, %	2.51	硒 Selenium, 1 mg/kg	0.23		
总单不饱和脂肪酸 Total monounsaturated fatty acid, %	2.32				

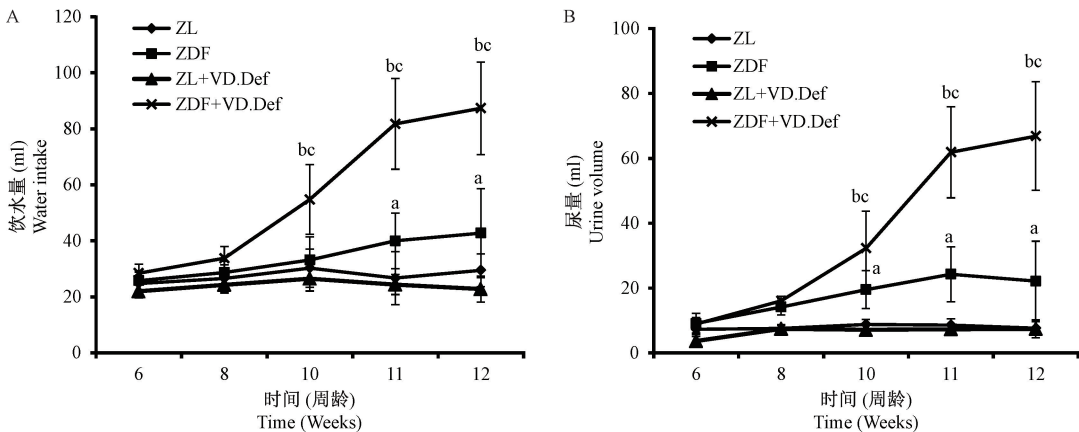
表 2 ZDF 大鼠体重增长及能量利用率
Tab.2 The body weight and energy utilization rate of the ZDF rats

组别 Groups	初始体重(g) Initial weight	终末体重(g) Final weight	体重增长(g) Weight gain	总能量摄入(kcal/day) Food intake	能量利用率(g/kcal) Energy utilization
ZL	113.5 ± 5.9	267.2 ± 11.1	153.7 ± 11	3325 ± 117	4.62 ± 0.35
ZDF	125.2 ± 10.5	356.1 ± 15.5 ^a	227.8 ± 11.7 ^a	4872 ± 157 ^a	4.67 ± 0.32
ZL + VD. Def	114.3 ± 7.2	283.0 ± 10.8 ^a	168.7 ± 9.2 ^a	3374 ± 112	5.00 ± 0.33
ZDF + VD. Def	126.8 ± 13.4	367.8 ± 15.7 ^{bc}	241.4 ± 17.6 ^{bc}	5093 ± 198 ^b	4.74 ± 0.39

注:与 ZL 组比较,^a $P < 0.05$;与 ZL + VD. Def 组比较,^b $P < 0.05$;与 ZDF 组比较,^c $P < 0.05$ 。
Note. Compared with the ZL group, ^a $P < 0.05$. Compared with the ZL + VD. Def group, ^b $P < 0.05$. Compared with the ZDF group, ^c $P < 0.05$.

2.2VD 缺乏对 ZDF 大鼠饮水量、尿量及尿糖的影响

饲养过程中,各组大鼠每周进代谢笼中一次,记录其饮水量、收集 24 h 尿样及检测尿糖。如图 1 所示,自 10 周龄开始,VD 缺乏模型组(ZDF + VD. Def)大鼠饮水量及尿量迅速增加,而 ZDF 组则在 11 周龄才开始显著增高,并且远低于 ZDF + VD. Def 组。到 12 周龄,ZDF + VD. Def 组饮水量为 ZDF 组



注:与 ZL 组比较, ^a*P* < 0.05;与 ZL + VD. Def 组比较, ^b*P* < 0.05;与 ZDF 组比较, ^c*P* < 0.05。

图 1 各组大鼠随周龄饮水量及尿量的变化情况

Note. Compared with the ZL group, ^a*P* < 0.05. Compared with the ZL + VD. Def group, ^b*P* < 0.05. Compared with the ZDF group, ^c*P* < 0.05.

Fig. 1 Water intake and urine volume in the ZDF rats

的 2.1 倍,尿量为 ZDF 组的 3.0 倍,说明 VD 缺乏加快并加重了 ZDF 大鼠“多饮多尿”的状况。随着尿量的增加,自 8 周龄开始,ZDF + VD. Def 组大鼠开始出现尿糖,伴随着尿量的增加,尿糖愈加严重。ZDF 组大鼠自 10 周龄出现尿糖,但其尿糖含量大大低于 ZDF + VD. Def 组(尿糖检测由尿糖试纸测定,根据颜色深浅判定,结果未在文中显示)。VD 缺乏对对照组大鼠的饮水量、尿量及尿糖没有影响。

2.3 VD 缺乏对 ZDF 大鼠血糖变化的影响

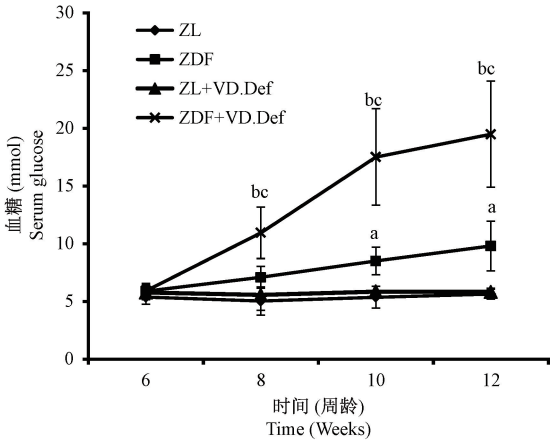
饲养过程中,每两周监测各组大鼠的空腹血糖(禁食 10 h)。由图 2 所示,ZL 和 ZL + VD. Def 两对照组大鼠自始至终血糖没有明显的变化,与对照组相比,ZDF 组大鼠自 10 周龄血糖明显升高,而 ZL + VD. Def 组大鼠自 8 周龄开始血糖明显升高,并随大鼠周龄的增加而大幅增高,12 周龄时,ZL + VD. Def 组大鼠空腹血糖达到 19.5 mmol/L,约为 ZDF 组大鼠的 2.0 倍。

2.4 VD 缺乏对 ZDF 大鼠口服糖耐量的影响

各组大鼠于 11 周龄进行口服糖耐量(OGTT)实验,以评估糖耐量受损情况。各组大鼠禁食 10 h,测定空腹血糖后,根据体重灌胃葡萄糖(1 g/kg),并于 30、60、90、120 min 监测血糖变化。如图 3 所示,各组大鼠血糖在口服葡萄糖 30 min 时达到峰值,ZL、ZL + VD. Def、ZDF 组大鼠血糖在 60 min 开始下降,120 min 时恢复在初始血糖水平,而 ZDF + VD. Def 组大鼠血糖在 60 min 时依然处于高值,90 min 才有所降低。ZDF + VD. Def 组曲线下面积(AUC)明显高于 ZDF 组,约为 2.0 倍,说明 VD 缺乏加重了 ZDF 大鼠糖耐量受损。

2.5 VD 缺乏对 ZDF 大鼠胰腺损伤的影响

如图 4 所示,ZL 及 ZL + VD. Def 组大鼠胰腺外分泌腺与胰岛之间边界清楚,胰岛形态完整规则,胰岛内细胞数较多,排列紧密,分布均匀;核圆形、胞浆丰富、结构清楚,无变性坏死;ZDF 组大鼠胰腺外分泌腺与胰岛之间边界尚清楚,部分细胞出现肿胀、变性,与 ZDF 相比,ZDF + VD. Def 组大鼠胰腺外分泌腺与胰岛之间边界模糊,胰岛形态极不规则、胰岛 β 细胞排列紊乱,细胞肿胀、胞核呈溶解状,胞质疏松淡染。

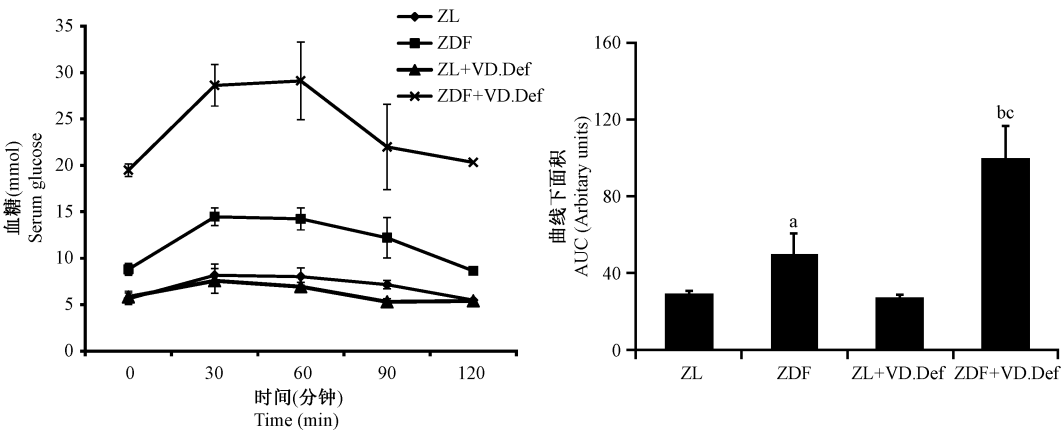


注:与 ZL 组比较, ^a*P* < 0.05;与 ZL + VD. Def 组比较, ^b*P* < 0.05;与 ZDF 组比较, ^c*P* < 0.05。

图 2 各组大鼠血糖随周龄的变化情况

Note. Compared with the ZL group, ^a*P* < 0.05. Compared with the ZL + VD. Def group, ^b*P* < 0.05. Compared with the ZDF group, ^c*P* < 0.05.

Fig. 2 Changes of serum glucose with age of the ZDF rats



注:与 ZL 组比较,^a $P < 0.05$;与 ZL + VD. Def 组比较,^b $P < 0.05$;与 ZDF 组比较,^c $P < 0.05$ 。

图 3 各组大鼠口服糖耐量

Note. Compared with the ZL group, ^a $P < 0.05$. Compared with the ZL + VD. Def group, ^b $P < 0.05$. Compared with the ZDF group, ^c $P < 0.05$.

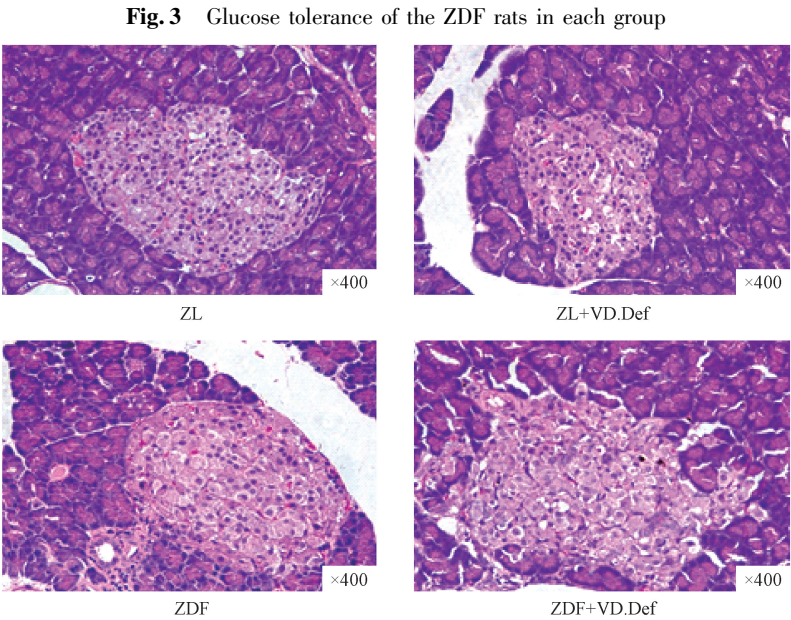


图 4 各组大鼠胰腺 HE 染色(×400)

Fig. 4 The pancreatic islet structures of the ZDF rats in each group

3 讨论

流行病学调查发现,目前全球近 10 亿人处于 VD 缺乏或者不足状态^[7]。VD 缺乏不仅增加佝偻病及骨折风险,还与肥胖、糖尿病等疾病的发生密切相关^[8]。我们的实验发现,VD 缺乏会加快 Zucker 大鼠体重的增长,这可能与 VD 缺乏影响脂代谢有关。许多研究表明,体内 VD 的水平与肥胖程度呈负相关。Robinson 等^[9]人发现,VD 缺乏会增加儿童肥胖风险。Gonzalez-Molero 等^[10]对 1226 名志愿者进行为期 11 年的队列研究发现,低 VD 水平与肥胖及未来发生肥胖的风险密切相关。有趣的是,本研究中 VD 缺乏也会引起正常对照组大鼠体重的增加、能量利用率提高,相关的机制仍未阐明,需要进一步深入研究。

越来越多的研究证明,VD 缺乏会增加糖尿病的发病风险^[11-12]。一项对 9841 名受试者进行的为期 29 年的随访,矫正年龄、性别、吸烟、饮酒、BMI、血脂等危险因素后,发现最低水平的 VD 与最高水平 VD 人群发生糖尿病的风险比值为 1.22,表明血清低 VD 水平是发生 T 2DM 的重要危险因素^[13]。与以往的研究一致,本实验中,与正常 Purina #5008 饲料喂养相比,饲料中 VD 缺乏会导致 ZDF 大鼠“多饮多尿”症状提前出现,血糖尿糖显著升高,糖耐量受损更为严重,而 VD 缺乏对对照鼠(ZL)的糖代谢没有明显的影响,这些结果表明 VD 缺乏加快

并加重了 ZDF 大鼠 T 2DM 病情发展,VD 缺乏可能是肥胖型 T 2DM 发生发展的关键因素。

本实验采用 ZDF 大鼠为实验对象,该大鼠是由于瘦素受体突变使得瘦素对食欲控制及产热作用受损,导致多食、肥胖,表现为糖耐量异常、高脂血症、高胰岛素血症、胰岛素抵抗等特点^[14-16]。研究发现,在肥胖及糖尿病人群中瘦素抵抗普遍存在^[17],ZDF 大鼠病情的发展复制了人类 T 2DM 的进程^[18]。我们的研究结果提示,VD 缺乏影响 ZDF 大鼠的糖脂代谢导致肥胖及糖尿病的发生或不仅仅依赖瘦素受体途径,潜在的通路需要进一步研究加以证实。

T 2DM 胰岛 β 细胞损伤是造成功能受损的主要原因,最终引起血糖控制失调。VDR 存在胰岛 β 细胞内,VD 经肝脏、肾脏转化成活性形式 $1, 25(\text{OH})_2\text{VD}_3$ 后与 VDR 结合,维持正常的胰岛 β 细胞功能及胰岛素敏感性。有研究表明,糖尿病小鼠模型中,VD 缺乏可导致胰岛功能受损、抑制胰岛素的分泌^[19-20]。VD 可通过上调或下调 β 细胞内的 VDR 数量和维生素 D 依赖性钙结合蛋白 (DBP) 水平,从而促进胰岛 β 细胞合成与分泌胰岛素。此外,VD 可通过调控细胞因子的作用保护胰岛 β 细胞^[21]。本研究中,VD 缺乏饲料喂养的 ZDF 大鼠胰岛损伤更为严重,胰岛 β 细胞肿胀、空泡化病变,细胞核溶解,表明 VD 缺乏会加重肥胖型 T 2DM 胰岛 β 细胞结构破坏,功能受损,相关的机制需要进一步深入研究。

综上所述,本研究成功建立了 VD 缺乏的 ZDF 大鼠 T 2DM 模型,并发现 VD 缺乏加快并加重 T 2DM 的病情,VD 缺乏是肥胖型 T 2DM 发病的关键因素,相关的机制正在运用代谢组学及蛋白组学的技术进行深入研究。本实验为 VD 缺乏与糖尿病的关系及相关机制的研究提供了良好的动物模型,对于探讨 VD 在 T 2DM 的防治中的作用具有重要的意义。

致谢:感谢华中科技大学同济医学院的老师和同学在动物饲养中给予的帮助,感谢科室领导、同事对实验的支持与付出。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: the odd couple [J]. Trends Endocrinol Metab, 2013, 24(11): 561 - 568.

- [3] Al-Shoumer KA, Al-Essa TM. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? [J]. World J Diabetes, 2015, 6(8): 1057 - 1064.
- [4] Shiota M, Printz RL. Diabetes in Zucker diabetic fatty rat [J]. Methods Mol Biol, 2012, 933:103 - 123.
- [5] 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.
- [6] 宋丹,冉丽媛,姜如娇,等. 糖尿病研究中的动物模型进展 [J]. 中国比较医学杂志,2016, 26(9): 83 - 87.
- [7] Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency [J]. N Engl J Med, 2011, 364(3): 248 - 254.
- [8] Li YX, Zhou L. Vitamin D deficiency, obesity and diabetes [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2015, 61(3): 35 - 38.
- [9] Robinson C, Chiang M, Thompson SN, et al. Occurrence of vitamin D deficiency in pediatric patients at high risk in West Virginia [J]. South Med J, 2012, 105(10): 504 - 507.
- [10] González-Molero I, Rojo-Martínez G, Morcillo S, et al. Hypovitaminosis D and incidence of obesity: a prospective study [J]. Eur J Clin Nutr, 2013, 67(6): 680 - 682.
- [11] Zhang MX, Pan GT, Guo JF, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies [J]. Nutrients, 2015, 7(10): 8366 - 8375.
- [12] Iqbal K, Islam N, Mehboobali N, et al. Association of vitamin D deficiency with poor glycaemic control in diabetic patients [J]. J Pak Med Assoc, 2016, 66(12): 1562 - 1565.
- [13] Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and meta analysis [J]. Clin Chem, 2013, 59(2): 381 - 391.
- [14] 陈小真,戎亦骊,马全鑫,等. 糖尿病 ZDF 大鼠早期微血管并发症的生化指标及病理组织学变化 [J]. 中国比较医学杂志,2016, 26(5): 63 - 70.
- [15] 奚赛飞,斯徐伟,朱科燕,等. ZDF(fa/fa) 大鼠的糖脂代谢特点与胰岛素抵抗特性 [J]. 实验动物与比较医学, 2014, 34(2): 102 - 106.
- [16] 朱超,朱莹莹,李二妮. 等. 糖尿病合并冠心病 ZDF 大鼠模型的构建 [J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(2): 111 - 115.
- [17] Leonard BL, Watson RN, Loomes KM, et al. Insulin resistance in the Zucker diabetic fatty rat: a metabolic characterisation of obese and lean phenotypes [J]. Acta Diabetol, 2005, 42(4): 162 - 170.
- [18] Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, et al. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape [J]. Life Sci, 2015, 140: 57 - 63.
- [19] Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor [J]. Endocrinology, 2006, 147(12): 5542 - 5548.
- [20] Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes [J]. Biochem J, 2017, 474(8): 1321 - 1332.
- [21] Denburg MR, Bhan I. Vitamin D-binding protein in health and chronic kidney disease [J]. Semin Dial, 2015, 28(6): 636 - 644.