

糖尿病大鼠心肌纤维化与心肌 AGEs/RAGE 水平的变化

侯改霞¹, 肖国强², 习雪峰¹, 刘倩倩¹

(1. 河南大学体育学院, 河南 开封 475001; 2. 华南师范大学体育科学学院, 广州 510006)

【摘要】 目的 通过构建Ⅱ型糖尿病大鼠模型, 研究该模型心肌纤维化和心肌 AGEs/RAGE 水平的变化情况。**方法** 雄性 SD 大鼠高脂饲料饲喂 6 周后, 过夜空腹 12 h, 腹腔注射小剂量链脲佐菌素 (STZ, 30 mg/kg)。注射 3、7 d 后检测大鼠随机血糖浓度, 两次随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L 为Ⅱ型糖尿病大鼠建模成功。在建模成功后第 4、8 和 12 周, 检测大鼠血 FBG、insulin 和左心室 AGEs、Hyp 含量及 Masson 染色、RAGE 表达的变化。**结果** 造模成功后第 4、8 和 12 周, 糖尿病对照组 (4D, 8D, 12D) 血 FBG 水平均较同周次正常对照组 (4C, 8C, 12C) 显著升高, 体重显著下降; 造模成功后第 12 周时, 糖尿病对照组 (12D) 大鼠 Insulin 显著高于同周次正常对照组 (12C) 和 4 周时糖尿病对照组 (4D); 从造模成功后第 8 周开始, 糖尿病对照组 (8D, 12D) 心肌 Hyp、CVF、AGEs 和 RAGE 与正常对照组 (8C, 12C) 相比均显著升高; Ⅱ型糖尿病大鼠心肌 AGEs/RAGE 水平与 CVF 呈显著正相关。**结论** 高脂饮食饲喂加腹腔注射小剂量 STZ, 能够成功复制Ⅱ型糖尿病大鼠模型。随着病程的延长, 心肌纤维化和心肌 AGEs 含量、RAGE 蛋白表达均呈逐渐上升趋势, 且Ⅱ型糖尿病大鼠心肌 AGEs/RAGE 水平与心肌纤维化存在有正相关关系。

【关键词】 高脂饮食; 链脲佐菌素; Ⅱ型糖尿病; 心肌纤维化; AGEs/RAGE; SD 大鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 04-0461-06

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.04.009

Changes of myocardial fibrosis and AGEs/RAGE levels in diabetic rats

HOU Gaixia¹, XIAO Guoqiang², XI Xuefeng¹, LIU Qianqian¹

(1. School of Physical Education, Henan University, Kaifeng 475001, China. 2. School of Physical Education, South China Normal University, Guangzhou 510006)

Corresponding author: HOU Gaixia. Email: hgx715@163.com

【Abstract】 Objective To establish a rat model for type II diabetes and to investigate the gradual changes of myocardial fibrosis and myocardial AGEs/RAGE levels in type II diabetes. **Methods** Male SD rats were fed high-fat fodder for 6 weeks, and then injected a small dose of streptozotocin (STZ, 30 mg/kg) after overnight fasting for 12 h. The random blood GLU was detected on the 3th and 7th days, respectively, after STZ injection. The rats with random blood GLU concentration higher or equal to 16.7 mmol/L detected twice were considered as successful rat model of type II diabetes. Six rats of group C and six rats of group D fasting for 12 h were killed after intraperitoneal anesthesia at the 4th, 8th and 12th weeks after the successful establishment of type II diabetes models. Blood samples were taken for FBG and insulin detection. A portion of the left ventricle tissue was used for Masson staining and immunohistochemical detection of RAGE, and the other portion of the left ventricle was used for the detection of content of AGEs and Hyp. **Results** The FBG levels of group D were significantly higher, and the body weights of group D were significantly lower than group C at the same weeks. Blood insulin of the group D at the 12th week was significantly higher than that of the group C at the 12th week and group D at the 4th week. Myocardial Hyp, CVF, AGEs and RAGE of group D were significantly higher than those of the group C at the 8th, 12th weeks. The AGEs/RAGE level of myocardium in the diabetic rats was positively correlated with

【基金项目】 河南省教育厅科学技术研究重点项目 (No. 14B890010)。

Funded by the Key Project of Science and Technology of Education Department of Henan Province (No. 14B890010).

【通信作者】 侯改霞 (1978—), 女, 副教授, 博士, 研究方向: 运动与常见慢性病防治。Email: hgx715@163.com

CVF. Conclusions The model of type II diabetes is successfully established through intraperitoneal injecting a low-dose streptozotocin to SD rats which had been fed high-fat fodder. The rat models of type II diabetes demonstrate myocardial fibrosis at the 12th week after the successful establishment of diabetes. With the further development of diabetes, the myocardial fibrosis, content of myocardial AGEs, RAGE protein expression of the diabetic rats show an upward trend. The level of AGEs/RAGE is positively correlated with the degree of myocardial fibrosis of type II diabetic rats.

【Key words】 high-fat fodder; streptozotocin; type II diabetes; myocardial fibrosis; AGEs/RAGE; S-D rats

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

糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 与糖尿病心血管疾病的高发生率和高病死率密切相关。心肌纤维化是 DCM 最突出的病理组织学变化之一。临床药理研究^[1]认为晚期糖基化终产物 (advanced glycosylation end products, AGEs) 与糖尿病心肌纤维化密切相关。AGEs 除可与心肌间质成分发生直接交联打乱组织间质正常生理功能外,还可与其受体 RAGE (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 结合进一步介导 AGEs 的主要致病作用^[2]。糖尿病心肌纤维化是一种连续变化的过程^[3],随着糖尿病的发展,心肌纤维化程度逐渐加重。鉴于心肌 AGEs/RAGE 与糖尿病心肌纤维化的密切关系,心肌 AGEs/RAGE 水平在心肌纤维化进程中是否存在渐进增加的变化? 心肌 AGEs/RAGE 水平与心肌纤维化的程度是否存在有正相关关系? 这方面的研究比较少见。本课题通过高脂饮食加小剂量链脲佐菌素 (STZ) 复制 II 型糖尿病大鼠模型,并在造模成功后第 4、8 和 12 周时检测大鼠血液和心肌相关指标,探讨 II 型糖尿病大鼠心肌纤维化和心肌 AGEs/RAGE 水平的变化规律及其相互关系。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性 SD 大鼠 (SPF 级,6 周龄,体重 160 ~ 180 g),购自郑州大学医学院实验动物中心【SCXK (豫) 2010-0002】,饲养于标准实验动物房【SYXK (豫) 2010-0016】。大鼠分笼饲养,自然昼夜节律变化,自由饮食。室温 23 ± 2℃,相对湿度 40% ~ 60%。普通饲料:购自郑州大学医学院实验动物中心。高糖高脂饲料:64.8% 基础饲料、20% 蔗糖、10% 猪油、5% 蛋黄粉、0.2% 胆酸钠。由郑州大学医学院实验动物中心配制。

1.2 实验方法

1.2.1 STZ 溶液的配制

0.4% STZ 的配制:在避光、低温、干燥环境中

快速称取 1 g STZ 溶于 250 mL 4℃ 预冷的柠檬酸盐缓冲液 (0.1 mol/L, pH 4.0) 中,充分溶解后立即使用。

1.2.2 II 型糖尿病大鼠模型的构建

参照 Reed 等^[4]、Srinivasan 等^[5]、上官若男等^[6]方法并稍加改良建立 II 型糖尿病大鼠模型。雄性 SD 大鼠普通饲料适应性喂养 1 周后,随机分成 2 组:正常对照组 (18 只) 和高脂饮食组 (76 只),正常对照组继续饲喂普通饲料,高脂饮食组改为高脂饲料喂养。饲喂 6 周后,高脂饮食组大鼠过夜空腹 12 h,腹腔注射小剂量链脲佐菌素 (STZ, 30 mg/kg),STZ 溶液现配现用,30 min 完成注射。注射后 72 h 检测大鼠随机血糖浓度,随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L 为糖尿病大鼠暂时成模标准。剔除血糖不达标大鼠。1 周后复查暂时成模大鼠,随机血糖仍 ≥ 16.7 mmol/L 为建模成功,剔除不达标大鼠。共有 72 只大鼠造模成功,成功率 94.7%。

实验分组:4 周正常对照组 (4C)、4 周糖尿病对照组 (4D)、8 周正常对照组 (8C)、8 周糖尿病对照组 (8D)、12 周正常对照组 (12C)、12 周糖尿病对照组 (12D),每组动物 6 只。

1.2.3 动物取材

在造模成功后第 4、8 和 12 周周末,正常对照组 (4C, 8C, 12C) 和糖尿病对照组 (4D, 8D, 12D) 大鼠过夜禁食 12 h 后,称重后腹腔麻醉,剖腹,从腹主动脉取血,3000 r/min 离心 20 min,取血清置于 -80℃ 冰箱保存检测 FBG、insulin。取部分左心室置于 4% 多聚甲醛中固定以备 Masson 染色和 RAGE 免疫组化检测,另取部分左心室置于 -80℃ 冰箱保存以做 AGEs、Hyp 含量检测。

1.2.4 指标测试

(1) 测试指标及测试方法

空腹血糖 (FBG) 测试采用磷钼酸法,羟脯氨酸 (Hyp) 测定采用碱水解法,胰岛素 (insulin)、AGEs 采用酶联免疫法 (ELISA 法),操作检测流程严格按试剂盒说明书进行。

(2) Masson 染色图像采集与分析处理

Masson 染色后,在 Olympus 显微镜 400 倍光镜视野下,每张切片随机选出 6 个视野并获取图像,采用 Image-Pro Plus Version 6.0 图像分析系统分析。测量每个视野中蓝色胶原纤维染色的面积,计算胶原面积与心肌组织总面积的比值,取其均值即为每只大鼠胶原容积分数(CVF,%)。含胶原丰富的冠脉细小血管区域不纳入测量范围内^[7]。

(3) 免疫组化图像采集与分析处理

AGEs、RAGE: Olympus 显微镜低倍选准位置,高倍观察并拍照。阳性细胞胞膜、胞浆显色为棕黄色。每张切片随机选出 6 个视野,在 400 倍光镜视野下获取图像,采用 Image-Pro Plus Version 6.0 图像分析系统分析,得出每个视野的平均光密度值(IOD/area)。

1.3 统计学方法

实验数据用平均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS Statistics 17.0 统计软件包进行统计学分析。

同周次 C 组和 D 组之间比较采用独立样本 *t* 检验,不同周次 D 组之间比较采用单因素方差(one-way ANOVA)分析。*P* < 0.05 表示差异有显著性,*P* < 0.01 表示差异有极显著性。

2 结果

2.1 II 型糖尿病大鼠在第 4、8 和 12 周时血液 FBG、Insulin、体重水平的变化

造模成功后第 4、8 和 12 周,糖尿病对照组(4D,8D,12D) FBG 均较正常对照组(4C,8C,12C)显著升高(*P* < 0.01),糖尿病对照组(4D,8D,12D)体重均较正常对照组(4C,8C,12C)显著下降(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。造模成功后第 4、8 周,糖尿病对照组(8D,4D)大鼠 Insulin 与正常对照组(4C,8C)相比无显著差异(*P* > 0.05);在第 12 周时,糖尿病对照组(12D)大鼠 insulin 显著高于同周次正常对照组(12C) (*P* < 0.05)和 4 周时糖尿病对照组(4D) (*P* < 0.01)。见表 1。

表 1 II 型糖尿病大鼠在第 4、8 和 12 周时血液 FBG、Insulin、体重水平的变化($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Changes of FBG, insulin of the diabetic rats at 4th, 8th and 12th weeks($\bar{x} \pm s$)

周次 Weeks	组别 Groups	空腹血糖 FBG (mmol/L)	胰岛素 Insulin (ng/mL)	体重 BW (g)
4 周 4 Weeks	正常对照组 (Group 4C)	5.74 ± 0.34	1.18 ± 0.12	397.36 ± 20.52
	糖尿病对照组 (Group 4D)	15.17 ± 1.33 **	1.32 ± 0.16	368.07 ± 22.81 *
8 周 8 Weeks	正常对照组 (Group 8C)	5.64 ± 0.39	1.45 ± 0.14	454.24 ± 30.73
	糖尿病对照组 (Group 8D)	14.42 ± 1.18 **	1.58 ± 0.12	397.64 ± 32.34 **
12 周 12 Weeks	正常对照组 (Group 12C)	5.80 ± 0.34	1.46 ± 0.13	501.78 ± 35.73
	糖尿病对照组 (Group 12D)	14.80 ± 0.43 **	1.62 ± 0.12 *##	390.25 ± 40.89 **

注: * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01, 表示与同周次正常对照组比较; # *P* < 0.05, ## *P* < 0.01, 表示与 4 周糖尿病对照组(4D)比较; △ *P* < 0.05, △△ *P* < 0.01, 表示与 8 周糖尿病对照组(8D)比较。(下表/图同)
Note. * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01, compared with the group C at the same weeks; # *P* < 0.05, ## *P* < 0.01, compared with the group 4D; △ *P* < 0.05, △△ *P* < 0.01, compared with the group 8D. (The same in the following Tables and Figures)

2.2 II 型糖尿病大鼠在第 4、8 和 12 周时心肌 Hyp、AGEs 含量的变化

第 4 周时,糖尿病对照组(4D)心肌 Hyp、AGEs 含量与正常对照组(4C)相比差异无显著性(*P* > 0.05);但在第 8 周时,糖尿病对照组(8D)心肌 Hyp、AGEs 含量与正常对照组(8C)相比差异有显著性(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),且 8 周糖尿病对照组(8D)心肌 Hyp、AGEs 含量高于 4 周糖尿病对照组(4D) (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01);12 周糖尿病对照组(12D)心肌 Hyp、AGEs 含量高于 12 周正常对照组(12C)和 4 周、8 周糖尿病对照组(4D,8D) (*P* < 0.01)。见表 2。

2.3 II 型糖尿病大鼠在第 4、8 和 12 周时心肌胶原容积分数(CVF)变化

第 4 周时,糖尿病对照组(4D)心肌 CVF 与正常对照组(4C)相比差异无显著性(*P* > 0.05);但在第 8 周时,糖尿病对照组(8D)心肌 CVF 与正常对照组(8C)相比差异有显著性(*P* < 0.05),且 8 周糖尿病对照组(8D)心肌 CVF 显著高于 4 周糖尿病对照组(4D) (*P* < 0.05);12 周糖尿病对照组(12D)心肌 CVF 显著高于 12 周正常对照组(12C)和 4 周、8 周糖尿病对照组(4D,8D) (*P* < 0.01)。见图 1、2。

表 2 II 型糖尿病大鼠在第 4、8 和 12 周时心肌 Hyp、AGEs 含量的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of Hyp, AGEs of the myocardium of diabetic rats at the 4th, 8th and 12th weeks($\bar{x} \pm s$)

周次 Weeks	组别 Groups	羟脯氨酸 Hyp($\mu\text{g}/\text{mg prot}$)	糖基化终产物 AGEs($\text{ng}/\text{mg prot}$)
4 周 4 Weeks	正常对照组(Group 4C)	2. 13 $\pm$ 0. 14	1. 48 $\pm$ 0. 41
	糖尿病对照组(Group 4D)	2. 29 $\pm$ 0. 17	2. 13 $\pm$ 0. 47
8 周 8 Weeks	正常对照组(Group 8C)	2. 28 $\pm$ 0. 23	1. 62 $\pm$ 0. 28
	糖尿病对照组(Group 8D)	2. 59 $\pm$ 0. 28 * #	7. 34 $\pm$ 1. 74 ** ##
12 周 12 Weeks	正常对照组(Group 12C)	2. 34 $\pm$ 0. 11	1. 78 $\pm$ 0. 56
	糖尿病对照组(Group 12D)	3. 89 $\pm$ 0. 21 ** ## $\Delta \Delta$	16. 55 $\pm$ 1. 62 ** ## $\Delta \Delta$

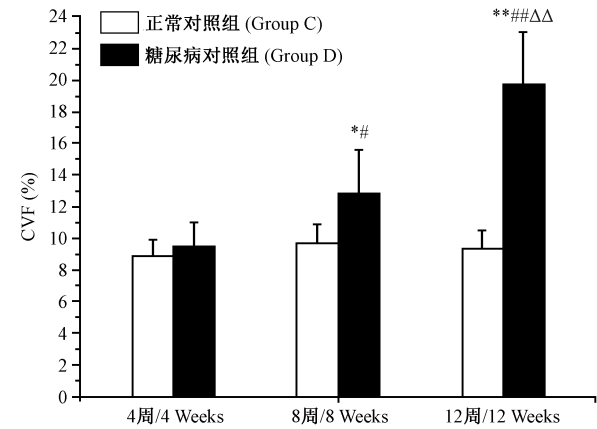


图 1 II 型糖尿病大鼠在第 4、8 和 12 周时心肌 CVF 的变化

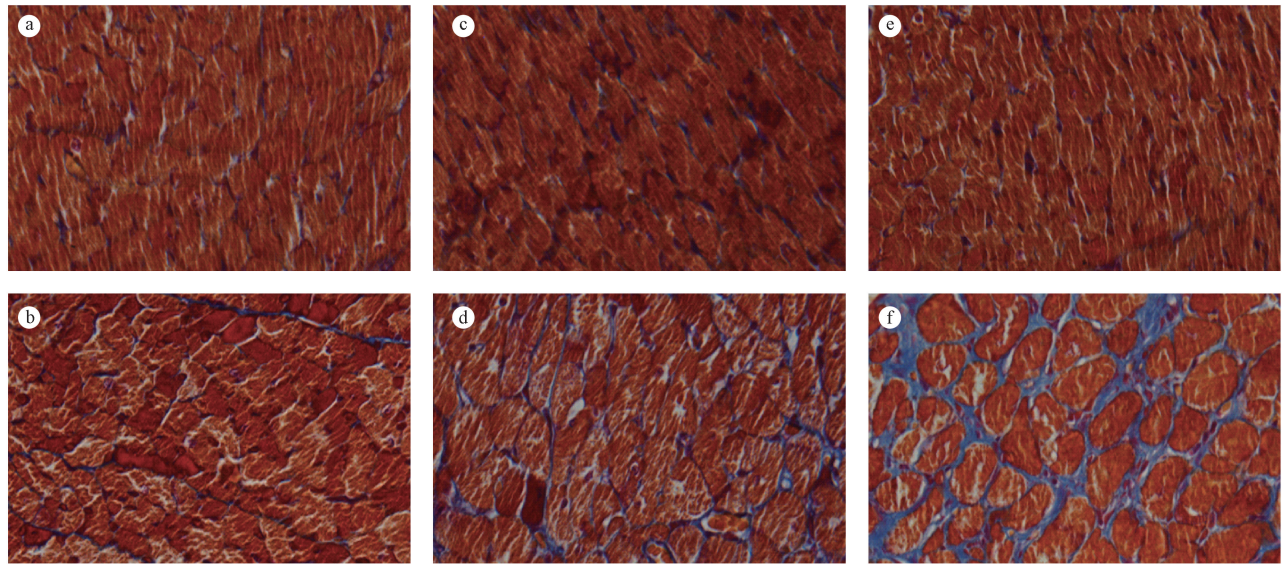
Figure 1 Changes of CVF of the myocardium of diabetic rats at the 4th, 8th and 12th weeks

2.4 II 型糖尿病大鼠在第 4、8 和 12 周时心肌 RAGE 蛋白表达的变化

第 4 周时,糖尿病对照组(4D)心肌 RAGE 蛋白表达与正常对照组(4C)相比差异无显著性($P > 0.05$);但在第 8 周时,糖尿病对照组(8D)心肌 RAGE 蛋白表达与正常对照组(8C)相比差异有显著性($P < 0.01$),且 8 周糖尿病对照组(8D)心肌 RAGE 蛋白表达显著高于 4 周糖尿病对照组(4D) ($P < 0.01$);12 周糖尿病对照组(12D)心肌 RAGE 蛋白表达显著高于 12 周正常对照组(12C) ($P < 0.01$)和 4 周、8 周糖尿病对照组(4D,8D) ($P < 0.01$)。见图 3、4。

2.5 II 型糖尿病大鼠心肌 AGEs/RAGE 水平与 CVF 相关性分析

经 Pearson 相关性分析,II 型糖尿病大鼠心肌 AGEs 水平与 CVF 呈显著正相关关系($r = 0.825$,



注: a. 4 周正常对照组; b. 4 周糖尿病对照组; c. 8 周正常对照组; d. 8 周糖尿病对照组; e. 12 周正常对照组; f. 12 周糖尿病对照组。

图 2 II 型糖尿病大鼠在第 4、8 和 12 周时心肌胶原的变化(Masson 染色, $\times 400$)

Note. a. Group 4C. b. Group 4D. c. Group 8C. d. Group 8D. e. Group 12C. f. Group 12D.

Figure 2 Changes of myocardial collagen fibers of the diabetic rats at the 4th, 8th and 12th weeks (Masson staining, $\times 400$)

$P < 0.01$), 心肌 RAGE 水平与 CVF 也呈显著正相关关系($r=0.816, P < 0.01$)。

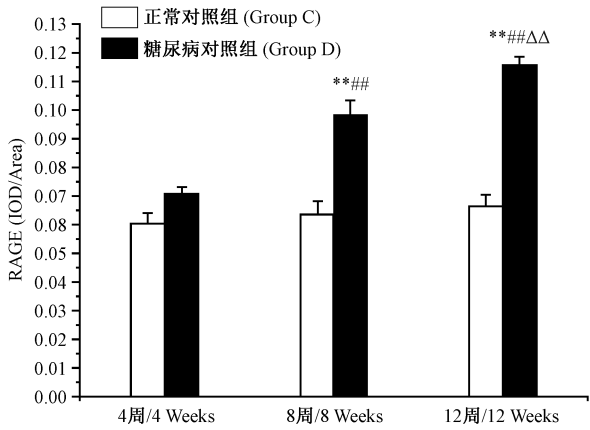


图3 II型糖尿病大鼠在第4,8和12周时心肌 RAGE 蛋白表达的变化
Figure 3 Changes of RAGE in the diabetic rat myocardium at the 4th, 8th and 12th weeks

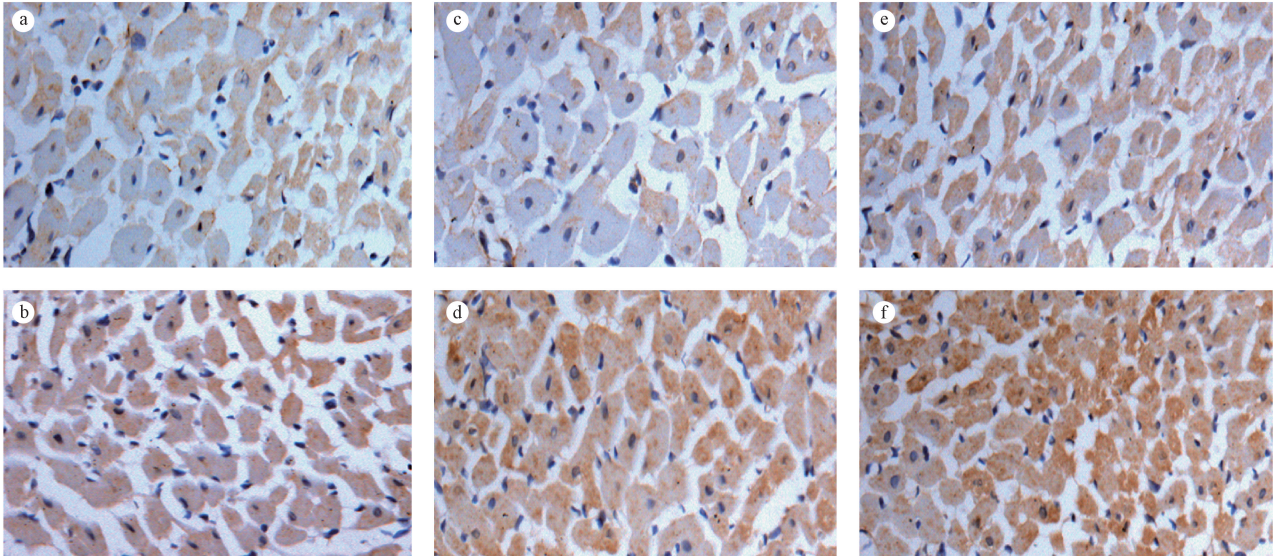
3 讨论

心血管系统疾病是造成糖尿病病人晚期死亡的主要原因之一,是非糖尿病人群死于心血管系统疾病机率的 2 ~ 4 倍^[8]。DCM 与糖尿病心血管疾病的高发生率和高病死率密切相关。DCM 是由糖尿病独立引起的心肌相关结构和功能的变化,典型变化表现为舒张功能不全,且随着时间的推移,逐

渐表现为收缩功能不全,易发生充血性心力衰竭^[9-10]。DCM 最突出的病理组织学变化是心肌纤维化^[11-12],是引起心肌舒张功能受损及收缩功能不全的重要因素。

II型糖尿病动物模型的成功构建是研究 II 型糖尿病心肌纤维化的基础。高脂饮食加小剂量链脲佐菌素(STZ)是目前国内外尤其是国内复制 II 型糖尿病动物模型的常用方法,按此方法复制的 II 型糖尿病动物模型具有高血糖、高胰岛素和胰岛素抵抗等 II 型糖尿病的主要临床特征,价格相对来说较便宜,方法简单。本文采用高脂饮食饲喂 SD 大鼠 6 周加一次性腹腔注射链脲佐菌素 30 mg/(kg·bw)成功构建 II 型糖尿病大鼠模型。在造模成功后第 4、8 和 12 周时检测大鼠血液 FBG、insulin 和心肌胶原代谢 Hyp、CVF 水平,发现本实验所复制的 II 型糖尿病大鼠模型具备高血糖、高胰岛素血症和胰岛素抵抗的主要临床特征,且从第 8 周开始,II 型糖尿病大鼠心肌纤维化开始凸显,至第 12 周时,已表现出明显的心肌纤维化。

AGEs 主要是由还原糖如葡萄糖等的羰基与蛋白质、脂质和 DNA 的游离氨基端通过非酶糖基化作用(Mailard 反应)形成 Schiff 碱,Schiff 碱进一步化学重排形成较稳定的 Amadori 产物,Amadori 产物经过复杂的脱水、重排、凝聚、氧化等形成的不可逆终末产物(即 AGEs)。表 2 显示,随着糖尿病病程的



注:a. 4周正常对照组;b. 4周糖尿病对照组;c. 8周正常对照组;d. 8周糖尿病对照组;e. 12周正常对照组;f. 12周糖尿病对照组。
图4 II型糖尿病大鼠在第4,8和12周时心肌 RAGE 免疫组化染色的比较(DAB 显色, ×400)
Note. a. Group 4C. b. Group 4D. c. Group 8C. d. Group 8D. e. Group 12C. f. Group 12D.
Figure 4 Changes of RAGE in the myocardium of diabetic rats at 4th, 8th and 12th weeks (DAB staining, ×400)

延长, II 型糖尿病大鼠心肌 AGEs 含量呈上升趋势。造模成功后第 4 周时, 正常对照组 (C) 与糖尿病对照组 (D) 心肌 AGEs 含量的差别还不明显, 但从第 8 周开始, 糖尿病对照组心肌 AGEs 含量开始大幅增加, 明显高于同周次正常对照组。由于 Maillard 反应的发生需几周甚至几个月的时间, 因此 II 型糖尿病大鼠心肌 AGEs 含量的这种变化趋势可能与其形成的时间特点有关。

RAGE 是细胞表面具有的特定化学基团、并能结合 AGEs 的蛋白。RAGE 是细胞内信号转导多肽, AGEs/RAGE 结合介导 AGEs 的主要致病作用。正常情况下机体 RAGE 表达量很低, 但在高血糖状态下, RAGE 表达量显著增加。有证据显示, 在糖尿病血管中 AGEs 沉积多的地方, RAGE 的表达也增多^[13]。可见, AGEs 与 RAGE 的结合形成了一个正反馈回路, 放大了随后由受体介导的细胞活化。图 3、4 显示, 随着 II 型糖尿病病程的延长, II 型糖尿病大鼠心肌 RAGE 蛋白表达逐渐升高, 大体趋势与 AGEs 含量增加趋势一致。原因可能是 RAGE 的蛋白表达受其配体的调控, 配体含量的增加至少可以部分的刺激其蛋白表达上升。

总之, 本研究所构建的 II 型糖尿病大鼠随着病程的发展, 心肌纤维化呈逐渐上升趋势, 从第 8 周开始, 心肌纤维化速度明显加快, 且心肌 AGEs/RAGE 水平与心肌纤维化的变化趋势大体一致, 提示 II 型糖尿病大鼠心肌 AGEs/RAGE 的水平上升可能是导致糖尿病心肌纤维化的主要因素之一。

参 考 文 献 (References)

- [1] Zhao J, Randive R, Stewart JA. Molecular mechanisms of AGE/RAGE-mediated fibrosis in the diabetic heart [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(6): 860–867.
- [2] Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 90: 84–93.
- [3] Tang M, Zhong M, Shang Y, et al. Differential regulation of collagen types I and III expression in cardiac fibroblasts by AGEs through TRB3/MAPK signaling pathway [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(18): 2924–2932.
- [4] Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ, et al. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat [J]. *Metabolism*, 2000, 49(11): 1390–1394.
- [5] 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.
- [6] 上官若男, 朱斌, 尚画雨, 等. 改善 II 型糖尿病大鼠糖代谢运动模型的建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(3): 275–280.
- [7] Li J, Ding YF, Ge HY, et al. Establishment of an improved exercise-induced rat model of glycometabolism of type II diabetes [J]. *Acta Lab Animal Sci Sin*, 2017, 25(3): 275–280.
- [8] 李娟, 丁永芳, 葛海燕, 等. 冠状动脉结扎致心肌纤维化大鼠模型的建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2012, 20(5): 1–4.
- [9] Li J, Ding YF, Ge HY, et al. Establishment of a rat model of myocardial fibrosis induced by coronary artery ligation [J]. *Acta Lab Animal Sci Sin*, 2012, 20(5): 1–4.
- [10] Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(1): 51–63.
- [11] Maya L, Villarreal FJ. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy and myocardial fibrosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(3): 524–529.
- [12] Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21–28.
- [13] Hu X, Bai T, Xu Z, et al. Pathophysiological fundamentals of diabetic cardiomyopathy [J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(2): 693–711.
- [14] Yilmaz S, Canpolat U, Aydogdu S, et al. Diabetic cardiomyopathy: Summary of 41 Years [J]. *Korean Circ J*, 2015, 45(4): 266–272.
- [15] Koulis C, Watson AM, Gray SP, et al. Linking RAGE and Nox in diabetic micro- and macrovascular complications [J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41(4): 272–281.

[收稿日期] 2018–02–20