

蒲瑞阳,史典,刘莎,等. 2 型糖尿病小鼠模型血糖干预评价点的实验观察 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(2): 224-229.

Pu RY, Shi D, Liu S, et al. Observation of evaluation points for blood glucose intervention in a mouse model of type 2 diabetes mellitus [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(2): 224-229.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.02.011

2 型糖尿病小鼠模型血糖干预评价点的实验观察

蒲瑞阳,史典,刘莎,程宁*

(兰州大学基础医学院甘肃省新药临床前研究重点实验室,兰州 730000)

【摘要】 目的 观察 2 型糖尿病小鼠模型血糖变化规律,探讨餐后 2 h 血糖作为血糖干预评价点的可行性。**方法** 选取健康 C57BL/6 小鼠,用高脂饮食加链脲佐菌素 (STZ) 诱导 2 型糖尿病 (T2DM) 实验组,并设立正常对照。分别测定两组连续空腹血糖及连续随机血糖,分析小鼠血糖规律,评估餐后 2 h 血糖作为 T2DM 小鼠血糖干预评价点的科学性;通过长期观察糖尿病小鼠餐后 2 h 血糖波动,验证餐后 2 h 血糖干预评价点的稳定性。**结果** T2DM 小鼠连续空腹血糖显示,餐后空腹 2 ~ 3 h 期间血糖变化幅度相对稳定,禁食超过 4 h 后,T2DM 组小鼠血糖继续大幅度降低,而正常组却能缓慢上升,并保持血糖相对稳定;7 周内 T2DM 小鼠餐后 2 h 血糖波动显示,餐后 2 h 血糖稳定。**结论** 餐后 2 h 血糖能稳定地反映 T2DM 小鼠模型的血糖变化规律,具有较好的血糖干预实验评价应用价值。

【关键词】 2 型糖尿病模型;C57BL/6 小鼠;空腹血糖;随机血糖;餐后 2 h 血糖

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 02-0224-06

Observation of evaluation points for blood glucose intervention in
a mouse model of type 2 diabetes mellitus

PU Ruiyang, SHI Dian, LIU Sha, CHENG Ning*

(Key Laboratory of Preclinical Study for New Drugs of Gansu Province, Basic Medical College, Lanzhou University,
Lanzhou 730000, China)

Corresponding author: CHENG Ning. E-mail: chengn@lzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To observe changes of blood glucose in mice with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to explore the feasibility of using 2-hour postprandial blood glucose as an evaluation point of blood glucose intervention. **Methods** T2DM mice induced by a high-fat diet and streptozotocin (STZ) were the experimental group and normal C57BL/6 mice were used as the control group. Continuous fasting blood glucose and continuous random blood glucose were measured in the two groups, and the blood glucose levels in the mice were analyzed to evaluate the use of 2-hour postprandial blood glucose as an evaluation point of blood glucose intervention in T2DM mice. The stability of the 2-hour postprandial blood glucose evaluation point was verified by the long-term observation of 2-hour postprandial blood glucose fluctuation in diabetic mice. **Results** The continuous fasting blood glucose of T2DM mice was significantly reduced after fasting for more than 4 hours. In contrast, blood glucose changes in T2DM mice at 2-3 hours after eating a meal were relatively stable, which might reflect the stability of the model over a long period. For 7 weeks, the 2-hour postprandial blood glucose level of T2DM mice showed it was stable at 2 hours after meals. **Conclusions** The 2-hour postprandial blood

[基金项目] 兰州大学“一带一路”专项项目资助(2018ldbzd008),国家自然科学基金(81673248)。
Funded by Belt and Road Special Project of Lanzhou University (2018ldbzd008) and Natural Science Foundation of China (81673248).

[作者简介] 蒲瑞阳(1991—),女,硕士研究生,研究方向:免疫与代谢性疾病。Email: pury17@lzu.edu.cn

[通信作者] 程宁(1959—),男,教授,博士研究生导师,研究方向:代谢性疾病防治。Email: chengn@lzu.edu.cn

glucose level reflects the stable blood glucose change in T2DM mice, which might have value for the evaluation of blood glucose intervention experiments.

[Keywords] type 2 diabetic model; C57BL/6 mice; fasting plasma glucose; random blood glucose; 2-hour postprandial blood glucose

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

动物模型是研究 2 型糖尿病发病机制和药物评价的常用方法,其中高热量饮食加适量链脲佐菌素(STZ)破坏部分胰岛细胞的方法与人类 2 型糖尿病发病机制相似,且造模周期短、造模后相对可靠稳定,是目前常用的 T2DM 造模方法^[1]。但是至今为止,国内外对 T2DM 造模的方法仍没有统一的标准,大多数研究中 STZ 剂量及血糖评价时间点和成模后血糖标准也都各不相同^[1-2]。

此外,血糖干预评价的时间点和血糖标准也是影响 2 型糖尿病模型是否成功的关键。很多研究中选择造模后空腹血糖(FPG)大于 7.8 mmol/L 或随机血糖大于 16.7 mmol/L 作为模型成功的标准^[3-5],也有研究选择空腹血糖大于 11.1 mmol/L^[2]。至于哪种评价标准更合理,并没有明确的标准和相关探讨性研究。很多研究也会通过口服葡萄糖耐量实验(OGTT)来判断模型是否为 2 型糖尿病,而且 OGTT 也是临床诊断糖尿病最常用的实验^[6]。但是糖尿病造模及药物干预过程中,需频繁测血糖,但 OGTT 不适合大批量频繁监测,因此,本研究提出在早上固定时间禁食 2 h,评估餐后 2 h 血糖作为 T2DM 小鼠模型血糖干预评价点,并设计实验进行探究和稳定性分析,为今后 2 型糖尿病模型的建立和评价提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

70 只 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠,8 周龄,体重 18 ~ 20 g,购于中国农业科学院兰州兽医研究所【SCXK(甘)2015-0001】。小鼠饲养于兰州大学公共卫生学院实验动物中心【SYXK(甘)2018-0002】,动物房室温 20 ~ 25℃,湿度 30% ~ 60%,12 h 明暗交换。动物自由进食、进水,开始实验前动物适应性喂养 1 周。

1.1.2 试剂与仪器

避光称取所需的 STZ(美国 Sigma-Aldrich 公司,批号 S0130),在避光、冰浴条件下用柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH 4.2,浓度 0.1 mmol/L)溶解,现

配现用,并于 10 min 内注射完毕。

1.2 方法

1.2.1 糖尿病小鼠模型制备

取 30 只小鼠,给予普通小鼠维持饲料适应性喂养 1 周,通过随机数字表随机将小鼠分为正常对照组($n=10$)和造模组($n=20$),正常对照继续普通饲料喂养,造模组给予高脂饲料喂养(高脂饲料各成分含量是在 65%大小鼠维持饲料基础上,添加 10% 猪油、20% 蔗糖、2.5% 胆固醇、1% 胆酸钠、1% 矿物质混合物、0.5% 维生素混合物,购自北京博爱港商贸有限公司),连续喂养 4 周后,造模组以 50 mg/kg STZ 剂量造模,禁食不禁水 12 h,连续腹腔注射 3 次,隔 3 天测血糖,继续禁食后腹腔注射 2 次。在完成 5 次 STZ 注射后第 7 天,测定小鼠空腹血糖及餐后 2 h 血糖,以造模小鼠出现明显“三多一少”症状,且血糖达到空腹血糖大于 7.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖大于 11.1 mmol/L 为造模成功。

1.2.2 空腹血糖测定

采用 ACCU-CHEK® Performa(德国罗氏公司)罗氏血糖仪及试纸条测定两组小鼠连续空腹血糖。随机选取已成功造模的糖尿病小鼠及正常小鼠各 10 只,并统一剪趾标记。两组小鼠夜间禁食 12 h,测定空腹血糖。3 d 后,测定两组小鼠日间连续空腹血糖,即夜间正常饮食,次日早晨 8:00 换笼、撤食、不撤水,并开始测定 0 时血糖,每隔 1 h 测 1 次血糖,连续测定 4 h 内的血糖,之后每两小时测定 1 次血糖,连续 4 次直至完成 12 h 内小鼠连续血糖。

1.2.3 随机血糖测定

次日将上述方法 1.2.2 中的两组小鼠自由给食给水,于上午 8:00 开始测定 0 时血糖,每隔 1 h 测 1 次血糖,连续测定 4 h 内的血糖,之后每 2 h 测定 1 次血糖,连续 4 次直至完成 12 h 内小鼠连续血糖。

1.2.4 餐后 2 h 血糖长期观察

另取 40 只小鼠制备 T2DM 小鼠模型(方法同 1.2.1)。同时以 8 只正常小鼠为空白对照。观察两组小鼠连续 7 周内餐后 2 h 的血糖及体重变化,每周测 1 次。作每周血糖及体重波动散点图,观察糖尿病小鼠血糖稳定性,探讨餐后 2 h 作为评价 T2DM

小鼠模型血糖评价点的可行性及稳定性。

1.3 统计学分析

统计图由 Graphpad prism7.0 软件完成,应用 SPSS19.0 进行数据统计分析,所有数据采用平均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。平均数比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 组及对照组小鼠造模前后空腹血糖及体重

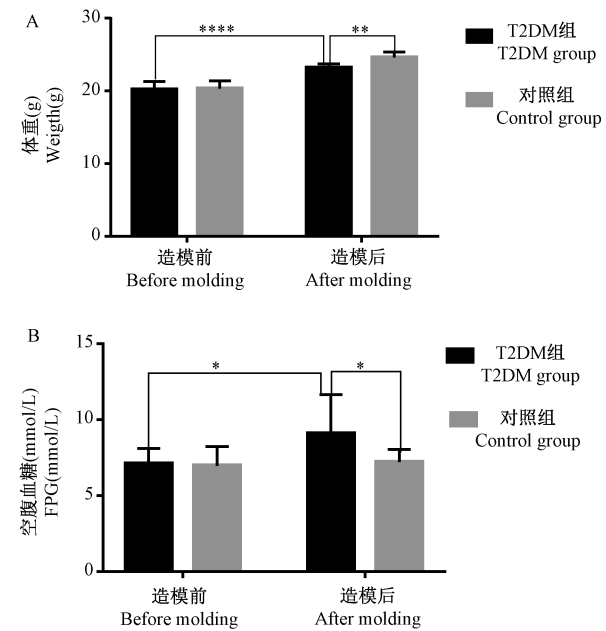
20 只小鼠以 50 mg/kg STZ 按上述方法所述注射 5 次完成造模,并测定造模完成后 5 日血糖,其中餐后 2 h 血糖大于 11.1 mmol/L 的 16 只,其余 4 只小于 10 mmol/L,成模率 80%。随机选取 10 只成模小鼠作为模型组,分别测定对照组与模型组小鼠造模前后体重和空腹血糖。如图 1 所示,造模前两组小鼠体重无差异 ($P > 0.05$),造模过程中两组小鼠经过 4 周喂养,对照组与 T2DM 组小鼠体重分别为 (24.0 ± 1.0) g 和 (23.8 ± 0.98) g,体重明显上升 ($P < 0.0001$)。注射 STZ 造模后,T2DM 组小鼠体重下降至 (23.2 ± 0.53) g,与正常组小鼠相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$);空腹血糖分析结果显示,造模前两组小鼠空腹血糖无差异。糖尿病小鼠造模前后血糖分别为 (7.1 ± 1.02) mmol/L 和 (9.1 ± 2.55) mmol/L,血糖变化明显 ($P < 0.05$);造模后糖尿病小鼠与正常组小鼠空腹血糖差异具有显著性 ($P < 0.05$)。

2.2 T2DM 组及正常组小鼠连续空腹血糖

T2DM 组小鼠从 0 h 撤去食物后至 1 h 血糖迅速下降;2 ~ 3 h 期间,血糖变化相对稳定,并一直处于较高水平。空腹 4 h 后血糖大幅下降,此后 6 ~ 8 h 糖尿病小鼠血糖持续降低,至 12 h,血糖降至 12.4 mmol/L。T2DM 组小鼠空腹 4 ~ 12 h 期间降幅超过 7 mmol/L。然而正常组小鼠禁食 12 h 期间血糖稳定在正常范围内,主要变化趋势为禁食 1 h 以后逐渐缓慢下降,空腹 4 h 后轻微上升,4 ~ 12 h 期间波动幅度不超过 1 mmol/L,如图 2 所示。

2.3 糖尿病小鼠及正常小鼠连续随机血糖

两组小鼠自由饮食饮水,自 8:00 开始测 12 h 内连续随机血糖,血糖变化如图 3 所示。T2DM 组小鼠在不禁食状态下,血糖随着小鼠进食变化较大,8 ~ 12 h 期间血糖相对稳定在较高水平,可能是受小鼠进食规律的影响。因此总体来说,正常组小



注:(A) T2DM 组造模后体重与造模前相比显著增加,**** $P < 0.0001$;造模后,T2DM 组体重与正常对照组相比明显降低,** $P < 0.01$ 。(B) 造模后 T2DM 组空腹血糖与造模前相比明显升高,* $P < 0.05$;造模后 T2DM 组空腹血糖与正常对照组相比明显升高,* $P < 0.05$ 。

图 1 造模前后糖尿病组和正常组小鼠体重与空腹血糖
Note. (A) The weight of T2DM group was significantly higher than before modeling, **** $P < 0.0001$. Compared with the control group, the weight of T2DM group decreased significantly after modeling, ** $P < 0.01$. (B) The FPG of T2DM group was significantly higher than before modeling, * $P < 0.05$. Compared with the control group, the FPG of T2DM group increased significantly after modeling, * $P < 0.05$.

Figure 1 Body weight and FPG of diabetic and normal mice before and after modeling

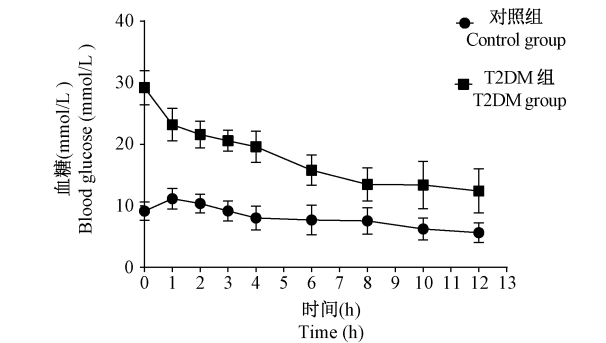


图 2 糖尿病小鼠及正常组小鼠连续空腹血糖
Figure 2 Continuous fasting glucose in diabetic mice and normal mice

鼠随机血糖稳定在正常范围内,而 T2DM 小鼠随机血糖波动较大。

2.4 T2DM 造模组小鼠及对照组小鼠 7 周内体重及餐后 2 h 血糖变化

40 只 T2DM 造模组小鼠中死亡 2 只,造模完成第 4 周餐后 2 h 血糖 > 11.1 mmol/L 的 32 只,成模率为 80%,存活率 95%。7 周内 40 只 T2DM 造模组小鼠及对照组小鼠体重及餐后 2 h 血糖结果进一步验证了餐后 2 h 血糖作为评价 2 型糖尿病模型血糖评价点的可靠性和稳定性,如图 4 及图 5 所示。图 4 显示 T2DM 小鼠在造模完成后一周血糖有上升趋势,第 4 周开始血糖持续稳定且明显高于对照组。T2DM 组小鼠在造模后的 2 周内体重会明显降低,第 4 周开始逐渐恢复并保持稳定,而对照组小鼠 7 周的血糖和体重均处于稳定状态。由此可见,餐后 2 h 血糖可以相对准确地反映糖尿病模型中血糖变化情况 & 模型的稳定性。

3 讨论

目前国内外研究中 2 型糖尿病模型造模标准不一,尽管很多通过探讨不同 STZ 剂量、注射次数来评价及优化造模条件,但由于各实验室具体环境、小鼠批次等因素的影响,各个研究间 STZ 剂量和注射次数仍然不完全统一,值得注意的是各研究中评价模型的血糖标准也各不相同^[7-9]。STZ 剂量和次数可以根据每次试验的具体情况通过预实验来确定,但模型血糖评价点和评价标准理应是固定且稳定的。遗憾的是,并没有相关研究详细阐述糖尿病模型的血糖标准,很多研究也并没有说明选择血糖评价标准的依据,导致多数研究盲目从众选择,造成糖尿病模型评价没有广泛认同的标准,给糖尿病模型及相关研究造成了一定的困难。

研究发现 STZ 是诱导 β 细胞凋亡造成胰岛功能损伤的,大剂量 STZ 注射会造成胰岛 β 细胞大量破坏而出现 1 型糖尿病^[6]。最近 T2DM 小鼠模型的相关研究中,作者张吟等以空腹 12 h 血糖 > 11.1 mmol/L 为 T2DM 成模标准,认为高剂量 STZ 造模后空腹血糖持续在 25 ~ 30 mmol/L,胰腺病理显示胰岛细胞大部分萎缩,胰岛体积明显缩小数量减少是理想的 T2DM 模型;但认为 100 mg/kg STZ 造模后,血糖虽 > 11.1 mmol/L,但期间会上下波动,胰腺病理结果显示胰腺轻微损伤的模型效果不佳^[2]。而

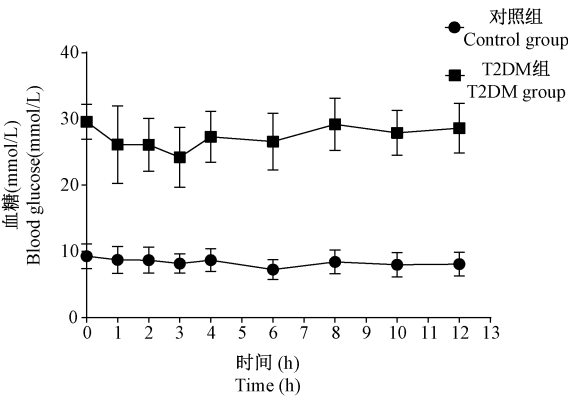


图 3 糖尿病小鼠与正常组小鼠连续随机血糖
Figure 3 Continuous random blood glucose in diabetic mice and normal mice

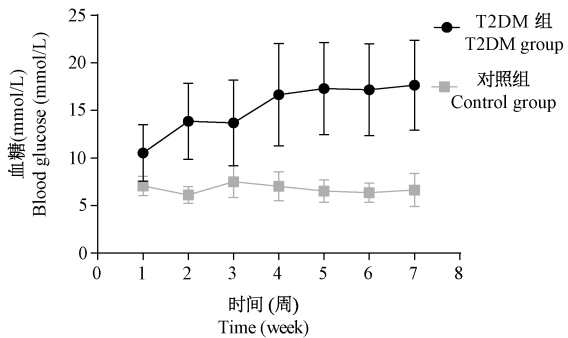


图 4 糖尿病小鼠及对照组小鼠连续 7 周内
餐后 2 h 血糖变化图
Figure 4 Changes in 2 h postprandial blood glucose within 7 consecutive weeks of diabetic mice and normal mice

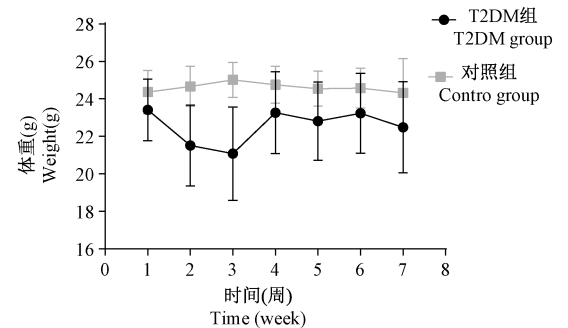


图 5 糖尿病小鼠及对照组小鼠连续 7 周内体重变化图
Figure 5 Changes in body weight of diabetic mice and normal mice within 7 consecutive weeks

本研究认为前者可能已经成为 1 型糖尿病模型;恰恰是后者的情况,比较符合本研究前期遇到的问题,即造模完成后,小鼠已经出现了明显的“三多一少”糖尿病症状,口服葡萄糖耐量实验 (OGTT) 中

2 h 血糖也 > 11.1 mmol/L, 但夜间禁食 12 h 后小鼠空腹血糖仍然达不到造模标准, 或者空腹血糖持续升高时, 小鼠已经有成为 1 型糖尿病的可能。因此, T2DM 模型中, 是否应一味追求空腹高血糖, 还是应该寻找一个合理的血糖评价点? 为进一步探索理想的血糖评价点, 我们设计实验, 并测定白天连续空腹血糖和连续随机血糖, 分析小鼠血糖规律, 以此寻找糖尿病小鼠血糖最佳评价点。

本研究通过连续空腹血糖和连续随机血糖实验结合实际造模经验, 总结出了 T2DM 小鼠不同于正常小鼠的血糖变化规律。对于正常 C57BL/6 小鼠, 不论是夜间禁食 12 h 的空腹血糖, 还是白天禁食的连续空腹血糖, 其血糖均能维持在正常范围内, 不会出现较大的变化, 这一结果与大部分研究中对照组血糖结果相符^[2, 10]。但对于 T2DM 小鼠, 由于糖尿病引起的血糖调节失衡, 不能正常调节血糖, 如果长时间夜间禁食, 会导致空腹血糖过低而造成模型评价失真的情况。由于随机血糖不能确定小鼠进食的时间, 有可能造成随机血糖大幅波动, 也不利于 T2DM 模型的评价。本研究中, 从 T2DM 小鼠连续空腹血糖实验结果可看出, 对于造模体重在 25 g 左右的 T2DM 小鼠, 白天禁食 2 ~ 3 h 期间血糖变化趋势相对稳定, 且能较好反应真实的 T2DM 小鼠血糖情况, 故选择餐后 2 h 血糖作为 T2DM 小鼠血糖评价点。

很多研究中也通过 OGTT 判断糖尿病模型动物血糖情况^[11-12], 但鉴于 OGTT 操作复杂, 并不适用于长期频繁监测以评价模型稳定性和药效。蔡清颜等在西格列汀对 2 型糖尿病小鼠降脂及改善炎症反应的研究中, 以餐后 2 h 血糖 > 16.7 mmol/L 为 T2DM 造模成功的标准, 但并未说明选择这一标准的依据^[13]。本实验中之所以选取餐后 2 h 为糖尿病小鼠血糖评价点, 不仅是根据严格的实验设计后得出的小鼠血糖规律, 而且更接近临床 OGTT 实验和临床餐后 2 h 血糖。

为了进一步验证餐后 2 h 血糖评价 T2DM 小鼠模型血糖的稳定性, 本研究连续监测 40 只糖尿病造模组小鼠和 8 只对照组小鼠 7 周内餐后 2 h 血糖和体重, 发现餐后 2 h 血糖能稳定反应 2 型糖尿病模型的血糖情况。由于 STZ 造模后对小鼠机体的短期伤害, 小鼠体重会在造模后 1 ~ 2 周内明显下降, T2DM 组小鼠在造模后出现明显的血糖上升, 同时

伴体重降低, 随着模型的稳定, 小鼠体重也趋于稳定, 而正常组小鼠 7 周内血糖和体重都相对稳定, 这一结果与大部分糖尿病模型长期观察的结果基本吻合^[2, 14]。

综上所述, 本研究首次通过连续 12 h 空腹血糖监测, 初步得出 T2DM 小鼠空腹血糖变化规律, 并通过长期监测验证了餐后 2 h 血糖作为评价 T2DM 模型血糖的稳定性, 因此, 餐后 2 h 血糖在评价小鼠 T2DM 模型中具有较好的实验血糖干预评价应用价值, 为今后 2 型糖尿病 C57BL/6 小鼠模型造模及评价提供了可靠的依据, 同时, 对其他动物类型的 T2DM 模型也有参考和借鉴价值。

参 考 文 献 (References)

- [1] 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, 2014, 22(4): 71-76.
- [2] 张吟, 黄丹丹, 张淑芬, 等. C57BL/6J 糖尿病小鼠模型的优化研究 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(6): 655-660.
Zhang Y, Huang DD, Zhang SF, et al. Optimization of C57BL/6J diabetic mice model [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2019, 36(6): 655-660.
- [3] Yu J, Dong R, Da J, et al. High-mobility group nucleosome-binding protein 1 mediates renal fibrosis correlating with macrophages accumulation and epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic nephropathy mice model [J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(3): 331-343.
- [4] Pang XX, Bai Q, Wu F, et al. Urotensin II induces ER stress and EMT and increase extracellular matrix production in renal tubular epithelial cell in early diabetic mice [J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41(4): 434-449.
- [5] Cheng Y, Yu X, Zhang J, et al. Pancreatic kallikrein protects against diabetic retinopathy in KK Cg-Ay/J and high-fat diet/streptozotocin-induced mouse models of type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2019, 62(6): 1074-1086.
- [6] 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, 34(8): 1115-1120.
Zeng WS, Huang YJ, Shao CW, et al., Biochemical and pathological analysis of mice with type 2 diabetes mellitus induced by high-fat diet and low-dose streptozotocin injections [J]. J South Med Univ, 2014, 34(8): 1115-1120.
- [7] Nath S, Ghosh SK, Choudhury Y. A murine model of type 2 diabetes mellitus developed using a combination of high fat diet and multiple low doses of streptozotocin treatment mimics the metabolic characteristics of type 2 diabetes mellitus in humans

- [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2017, 84: 20-30.
- [8] 闵筱辉, 陈其奎, 于涛, 等. 链脲佐菌素诱导建立长期稳定糖尿病小鼠模型的给药方案研究 [J]. 中国医药导报, 2013, 10 (4): 7-10.
- Min XH, Chen QK, Yu T, et al. Optimal dosing regimen to establish long-term stable diabetic mice model induced by streptozotocin [J]. Chin Med Her, 2013, 10(4): 7-10.
- [9] 朱文烽, 刘晓萍, 曹莹, 等. 高脂饮食+STZ 诱导 2 型糖尿病动物模型的优化和评价 [J]. 中国热带医学, 2010, 10(5): 529-531+613.
- Zhu WF, Liu XP, Cao Y, et al., Optimization and evaluation of type 2 diabetes induced by high-fat diet and low dose of STZ in C57BL/6J mouse model [J]. Chin Trop Med, 2010, 10(5): 529-531+613
- [10] 叶桂林, 王清清, 杨文杰, 等. 高脂饲料联合 STZ 诱导建立长期稳定 2 型糖尿病小鼠模型的给药方案研究 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2018, 58(2): 9-13+49.
- Ye GL, Wang QQ, Yang WJ, et al., Optimal regimen of high-fat diet combined with streptozocin for inducing long-term stable type 2 diabetes in mice [J]. J Nanchang Univ (Med Sci), 2018, 58(2): 9-13+49.
- [11] Guo XX, Wang Y, Wang K, et al. Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2018, 19(7): 559-569.
- [12] 李甜, 张亚楼, 陈龙, 等. 链脲佐菌素诱导 C57 小鼠 1 型糖尿病模型的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14 (26): 5031-5033.
- Li T, Zhang YL, Chen L, et al., Study of type 1 diabetes model induced by streptozotocin in the C57 mouse [J]. Prog Mod Biomed, 2014, 14 (26): 5031-5033.
- [13] 蔡清颜, 林开阳, 李良毅, 等. 西格列汀对 2 型糖尿病小鼠的降脂与改善炎症反应的作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(1): 42-44.
- Cai QY, Lin KY, Li LY, et al. Functions of sitagliptin on the reducing obesity and alleviating inflammation in murine type 2 diabetes mice [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(1): 42-44.
- [14] 赵英政, 郭萍, 石超凡, 等. 高脂饮食联合链脲佐菌素对小鼠糖脂代谢及炎症的影响 [J]. 四川动物, 2016, 35(1): 109-112.
- Zhao YZ, Guo P, Shi CF, et al. Effect of high-fat diet and streptozotocin on the glucose lipid metabolism and the inflammatory in mice [J]. Sichuan J Zool, 2016, 35(1): 109-112.

[收稿日期] 2019-08-31