

付庭吕, 李宁, 刘博昊, 等. 链脲佐菌素诱导糖尿病肺纤维化小鼠模型的建立与评价 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 194-200.

Fu TL, Li N, Liu BH, et al. Establishment and evaluation of streptozotocin-induced diabetic pulmonary fibrosis mouse model [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(2): 194-200.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.02.007

链脲佐菌素诱导糖尿病肺纤维化小鼠模型的建立与评价

付庭吕, 李宁, 刘博昊, 熊锐, 何如愿, 卢子龙, 李国瑞, 耿庆*

(武汉大学人民医院, 武汉 430060)

【摘要】 目的 探究链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导糖尿病肺纤维化 (diabetic pulmonary fibrosis, DPF) 小鼠模型的建立方法, 为临床研究提供稳定的 DPF 动物模型。**方法** 将 60 只雄性 C57BL/6 小鼠随机分为 3 组: 正常对照组 (NG, $n = 20$)、糖尿病肺纤维化 1 组 (DPF1, $n = 20$)、糖尿病肺纤维化 2 组 (DPF2, $n = 20$)。隔夜禁食不禁水后测定小鼠空腹血糖和体重, 随后 DPF1 组一次性腹腔注射大剂量 STZ (150 mg/kg), DPF2 组连续 5 d 每天腹腔注射小剂量 STZ (50 mg/kg), NG 组腹腔注射等量无菌柠檬酸盐缓冲液。注射完毕后, 每天观察小鼠的一般情况, 每周测定小鼠体重和随机血糖 (random blood glucose, RBG), 正常喂养 16 周, 每 4 周每组随机选取 5 只小鼠处死取材, 行病理和分子生物学检测, 评估小鼠肺纤维化的程度。**结果** STZ 诱导后, DPF1 组和 DPF2 组均出现“多饮、多尿、多食、体重减轻 (三多一少)”的典型糖尿病症状。DPF1 组和 DPF2 组诱导后体重增加均显著低于 NG 组, 并于第 8 周后缓慢减轻 ($P < 0.05$); DPF1 组和 DPF2 组随机血糖分别于第 1 周和第 2 周后高于 16.7 mmol/L, 并于第 9 周后趋于稳定 ($P < 0.05$)。病理染色结果显示, 与 NG 组相比, DPF1 组和 DPF2 组 4 周时均未见到明显纤维化病变; 8 周时可于血管周围见少量纤维化病变; 12 周时可见明显纤维化病变, 且主要累及血管周围; 16 周时可见更明显的纤维化病变, 且已累及周围肺组织。分子生物学结果与其相似, 与 NG 组相比, DPF1 组和 DPF2 组 4 周和 8 周时小鼠纤维化标志物胶原蛋白 3 的表达水平未见明显变化; 12 周时胶原蛋白 3 的表达明显增加 ($P < 0.05$); 16 周时胶原蛋白 3 的表达较 12 周时增加更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 单次大剂量 (150 mg/kg) 腹腔注射 STZ 和连续 5 次小剂量 (50 mg/kg) 腹腔注射 STZ 经 16 周饲养后均可诱导 DPF 模型, 均是 DPF 的理想动物模型。

【关键词】 糖尿病肺纤维化; 小鼠模型; 链脲佐菌素

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 02-0194-07

Establishment and evaluation of streptozotocin-induced diabetic pulmonary fibrosis mouse model

FU Tinglyu, LI Ning, LIU Bohao, XIONG Rui, HE Ruyuan, LU Zilong, LI Guorui, GENG Qing*

(Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Corresponding author: GENG Qing. E-mail: gengqingwhu@whu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore methods of streptozotocin-induced diabetic pulmonary fibrosis mouse model establishment and provide a stable animal model of diabetic pulmonary fibrosis for clinical research. **Methods** Sixty male C57BL/6 mice were randomly divided into three groups: normal control (NG, $n = 20$), diabetic pulmonary fibrosis 1

【基金项目】 国家自然科学基金 (8210082163), 中央高校基本科研专项基金 (2042021kf0081)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (8210082163), the Fundamental Research Funds for Central Universities (2042021kf0081)。

【作者简介】 付庭吕 (1998—), 男, 在读博士研究生, 研究方向: 慢性肺损伤及肺保护。Email: 2876821329@qq.com

【通信作者】 耿庆 (1972—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 慢性肺损伤及肺保护。Email: gengqingwhu@whu.edu.cn

(DPF1, $n = 20$), and diabetic pulmonary fibrosis 2 (DPF2, $n = 20$) groups. The fasting blood glucose levels and body weight of the mice were measured after overnight fasting; then the DPF1 group was intraperitoneally injected with a large dose of streptozotocin (150 mg/kg), and the DPF2 group was intraperitoneally injected with a small dose of streptozotocin (50 mg/kg) every day for five consecutive days. The NG group was intraperitoneally injected with the same amount of sterile citrate buffer. After injection, the general condition of the mice was observed every day, and the body weight and random blood glucose of the mice were measured every week. The mice were fed normally for 16 weeks, and five mice were randomly selected from each group every 4 weeks to be sacrificed for pathology and molecular biology assays to assess the degree of pulmonary fibrosis. **Results** After streptozotocin induction, both the DPF1 and DPF2 groups had typical symptoms of diabetes including polydipsia, polyuria, polyphagia and weight loss. The body weight of the DPF1 and DPF2 groups increased slower than that of the NG group, and gradually decreased from the 8th week ($P < 0.05$). The random blood glucose of the DPF1 and DPF2 groups was greater than 16.7 mmol/L after the 1st week and the 2nd week, respectively, and tended to be stable after the 9th week ($P < 0.05$). The pathological results showed that, compared with the NG group, the DPF1 and DPF2 groups had no obvious fibrotic lesions at 4 weeks. However, a small number of fibrotic lesions were observed around the vessels at 8 weeks. Obvious fibrotic lesions were observed at 12 weeks, mainly accumulated around the blood vessels; and more obvious fibrotic lesions were observed at 16 weeks that involved the surrounding lung tissue. The molecular biological results were similar to the pathological results. Compared with the NG group, the DPF1 and DPF2 groups' expression levels of mouse fibrosis marker collagen 3 did not change significantly at 4 and 8 weeks, but increased at 12 weeks ($P < 0.05$) and significantly increased at 16 weeks ($P < 0.05$). **Conclusions** A single high-dose intraperitoneal injection of streptozotocin (150 mg/kg) and five consecutive low-dose intraperitoneal injections of streptozotocin (50 mg/kg) induced diabetic pulmonary fibrosis mouse models after 16 weeks of feeding, and both produced ideal animal models for diabetic pulmonary fibrosis.

【Keywords】 diabetic pulmonary fibrosis; mouse model; streptozotocin

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

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是以长期高血糖、胰岛素的绝对缺乏或胰岛素相对缺乏伴胰岛素抵抗为主要特征的慢性代谢性疾病,已成为全球关注的严重公共卫生问题。据统计,我国 DM 患病率 2015 ~ 2017 年已达 11.2%,目前仍在逐年上升^[1]。DM 的主要慢性并发症有糖尿病心肌病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病足、糖尿病神经病变等。1976 年, Schuyler 等^[2]首次提出肺可能是 DM 的靶器官,本团队前期研究也证实 DM 患者在长期高血糖刺激下会诱发纤维化病变,进而使肺功能下降,影响患者的生存和生活质量^[3]。本实验旨在利用 STZ 构建小鼠 DPF 模型,为探究 DPF 的分子机制提供基础和依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

60 只 6 ~ 8 周龄 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠,体重 (20.0 ± 2.0) g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京)2021-0006】。随机 5 只每笼饲养,室温 (22 ± 2) °C,每天光照和黑暗各 12 h 循环,自由摄食饮水,适应性饲养 1 周后开始实验,饲

养于武汉大学人民医院动物实验中心【SYXK(鄂)2020-0027】。所有实验操作均符合武汉大学人民医院实验动物福利伦理审查委员会伦理学要求(202200116)。

1.1.2 主要试剂与仪器

STZ (MCE, 上海); Masson 三色染色液 (Servicebio, 武汉), GAPDH Monoclonal Antibody (Proteintech, 武汉), Collagen III alpha 1/COL3A1 rabbit mAb (ABclon, 武汉)。血糖仪及血糖试纸 (鱼跃 550, 上海), 正置光学显微镜 (奥林巴斯 BX53, 上海); qPCR 仪 (Bio-Rad, 美国), 凝胶成像仪 (Bio-Rad, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 DPF 动物模型建立

将 60 只雄性 C57BL/6 小鼠适应性饲养 1 周后随机分为 3 组:正常对照组 (NG) 20 只、糖尿病肺纤维化 1 组 (DPF1) 20 只、糖尿病肺纤维化 2 组 (DPF2) 20 只。隔夜禁食不禁水后测定小鼠空腹血糖和体重,随后 DPF1 组一次性腹腔注射大剂量 STZ (150 mg/kg), DPF2 组连续 5 d 每天腹腔注射小剂量 STZ (50 mg/kg), NG 组腹腔注射等量无菌柠檬酸盐缓冲液。STZ 溶液不稳定,需现配现用,避光冰

浴保存,30 min 内注射完毕。注射完毕后,每天观察小鼠的一般情况(精神状况、摄食量、饮水量、毛发光泽、垫料潮湿度等),每周测定小鼠 RBG 和体重,以小鼠 $RBG \geq 16.7 \text{ mmol/L}$ 为造模成功。继续正常喂养 16 周,每 4 周每组随机选取 5 只小鼠处死取材,行病理和分子生物学检测,评估小鼠肺纤维化的程度。

1.2.2 小鼠的一般情况

每天观察小鼠的精神状况、毛发光泽、垫料潮湿程度、进食量及饮水量,每周测量小鼠 RBG 和体重。由于血糖值 $> 33.3 \text{ mmol/L}$ 时,血糖仪显示“H”,故若血糖仪显示“H”时,记录血糖数值为“33.3 mmol/L(H)”。

1.2.3 马松染色

小鼠处死后,取出双肺,左肺立即用 4%多聚甲醛固定,右肺放入液氮冻存。左肺经固定、石蜡包埋、脱水后,将其切为 $5 \text{ }\mu\text{m}$ 薄片,并用马松染液试剂盒染色,随后在 $100\times$ 光学显微镜下观察肺组织的纤维化程度。

1.2.4 蛋白质免疫印迹分析(Western Blot)

取适量小鼠右肺组织,加入 RIPA 裂解液,经液氮研磨、冰浴裂解、超声后于 4°C 12 000 r/min 离心 15 min,将蛋白上清转移至新 EP 管内,用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度并定量,随后加入 $5\times$ 蛋白上样缓冲液并于 100°C 将蛋白煮沸变性。将蛋白上样至已配好的 SDS-PAGE 凝胶中,80 V 恒压电泳 2 h,然后在 250 mA 恒流 1.5 h 条件下将蛋白转印至 PVDF 膜上,经 5% 牛奶室温封闭 2 h 后于 4°C 孵育相应一抗过夜,次日室温孵育二抗 2 h 后于 Bio-Rid 凝胶成像系统下显影,最后用 Image J 软件分析其灰度值。

1.2.5 实时荧光定量 PCR (Real time PCR, RT-PCR)

取适量小鼠右肺组织,加入 RNA 提取液,经液氮研磨、冰浴裂解、三氯甲烷相分离、异丙醇沉淀 RNA、75%乙醇洗涤后,用 DEPC 水溶解 RNA,并用 NANODROP 仪测定总 RNA 的浓度及纯度。随后按照厂家说明书用逆转录试剂盒将总 RNA 逆转录为 cDNA,并使用 SYBR Green qPCR Master Mix 进行定量,mRNA 的表达水平用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法分析,用 GraphPad Prism 8 分析数据。引物序列在表 1 中给出,甘油醛 3-磷酸脱氢酶(GAPDH)用作内部参考基因。

1.3 统计学分析

采用 GraphPad Prism 8 软件分析数据,多组间

比较采用单因素方差分析(ANOVA),两两比较采用独立样本 t 检验。计量资料以平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

表 1 肺纤维化标志基因引物序列

Table 1 Pulmonary fibrosis marker gene primer sequence	
基因名称 Gene name	引物序列 Primer sequences
胶原蛋白 3 Collagen 3	5'-GATCAGGCCAGTGGAAATGT-3' 5'-GTGTGTTTCGTGCAACCATC-3'
甘油醛-3-磷酸脱氢酶 GAPDH	5'-CATGAGAAGTATGACAACAGCCT-3' 5'-AGTCCTTCCACGATACCAAAGT-3'

2 结果

2.1 一般情况观察结果

3 组小鼠在 STZ 处理前摄食、饮水、尿量无显著性差异。STZ 处理后,NG 组小鼠精神状况良好,反应灵敏,动作自如,双目有神,毛发光滑,垫料干燥,进食量、饮水量较前无明显变化。DPF1 和 DPF2 组小鼠精神日渐萎靡,反应迟钝,毛发毛糙,喜静坐倦活动,垫料潮湿,进食量、饮水量较前显著增加,DPF1 组较 DPF2 组表现更明显。

2.2 体重变化

3 组小鼠在处理前体重无显著性差异($P > 0.05$)。NG 组小鼠体重随周龄增加稳步上升(图 1);DPF1 组单次大剂量 STZ 给药后小鼠体重未见明显改变,且于第 8 周以后开始缓慢减少,第 2 周后与 NG 组相比体重具有显著性差异($P < 0.05$)(图 1);DPF2 组连续 5 d 小剂量 STZ 给药后小鼠体重缓慢增加,但增加幅度较 NG 组小,且于第 8 周后小鼠体重呈缓慢减少趋势,第 2 周后与 NG 组相比具有显著性差异($P < 0.05$)(图 1)。

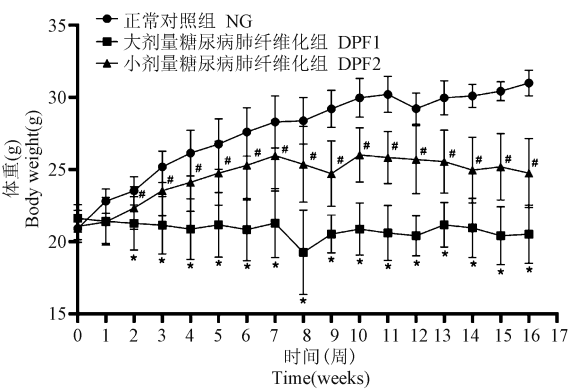


图 1 三组小鼠体重变化比较($\bar{x} \pm s$)

Figure 1 Comparison of changes in body weight among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

2.3 随机血糖变化

3 组小鼠在处理前 RBG 无显著性差异 ($P > 0.05$)。与 NG 组相比,DPF1 组单次大剂量 STZ 给药后小鼠 RBG 迅速增加且显著高于 NG 组,1 周后所有小鼠血糖均大于 16.7 mmol/L,且于第 9 周后趋于稳定 ($P < 0.05$) (图 2);DPF2 组连续 5 d 小剂量 STZ 给药后小鼠 RBG 缓慢增加,第 2 周后所有小鼠血糖均大于 16.7 mmol/L,且于第 9 周后趋于稳定 ($P < 0.05$) (图 2)。

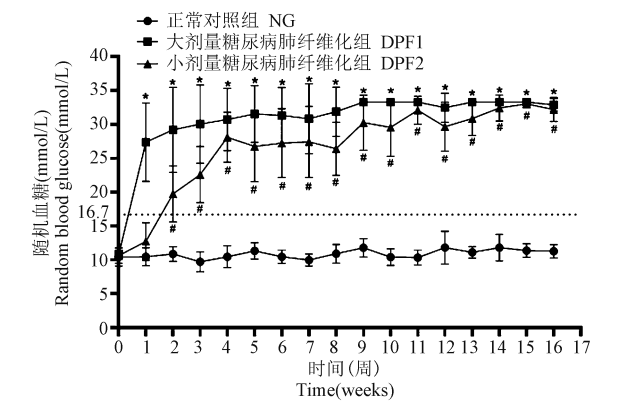


图 2 三组小鼠随机血糖变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Figure 2 Comparison of random blood glucose among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

2.4 肺纤维化病理变化

与 NG 组相比,DPF1 组和 DPF2 组 4 周时均未见到明显纤维化病变;8 周时可于血管周围见少量纤维化病变;12 周时可见明显的纤维化病变,主要累积于血管周围,同时可观察到肺间隔明显增厚,部分肺间质实变,且 DPF1 组较 DPF2 组更明显;16 周时可见更明显的纤维化病变,且已累及周围肺组织,同时可明显观察到肺间隔增厚及大部分肺间质实变,DPF1 组较 DPF2 组病变也更明显 (图 3)。综上所述,小鼠 DPF 随时间的推移逐渐加重,于 12 周可见明显纤维化病变,16 周纤维化病变由血管周围向周围肺组织蔓延,且 DPF1 组单次大剂量给药纤维化病变较 DPF2 组连续 5 d 小剂量给药更明显。

2.5 肺纤维化标志蛋白和 mRNA 表达变化

与 NG 组比,DPF1 组和 DPF2 组 4 周和 8 周时小鼠纤维化标志物胶原蛋白 3 (Collagen 3) 的表达水平未见明显变化;12 周时 DPF2 组胶原蛋白 3 的表达较 NG 组明显增加 ($P < 0.05$),DPF2 组未见明显变化,可能与小鼠个体差异相关;16 周时 DPF1 组和 DPF2 组胶原蛋白 3 的表达明显增加 ($P < 0.05$),且 DPF1 组增加更明显 (图 4A,4B)。纤维

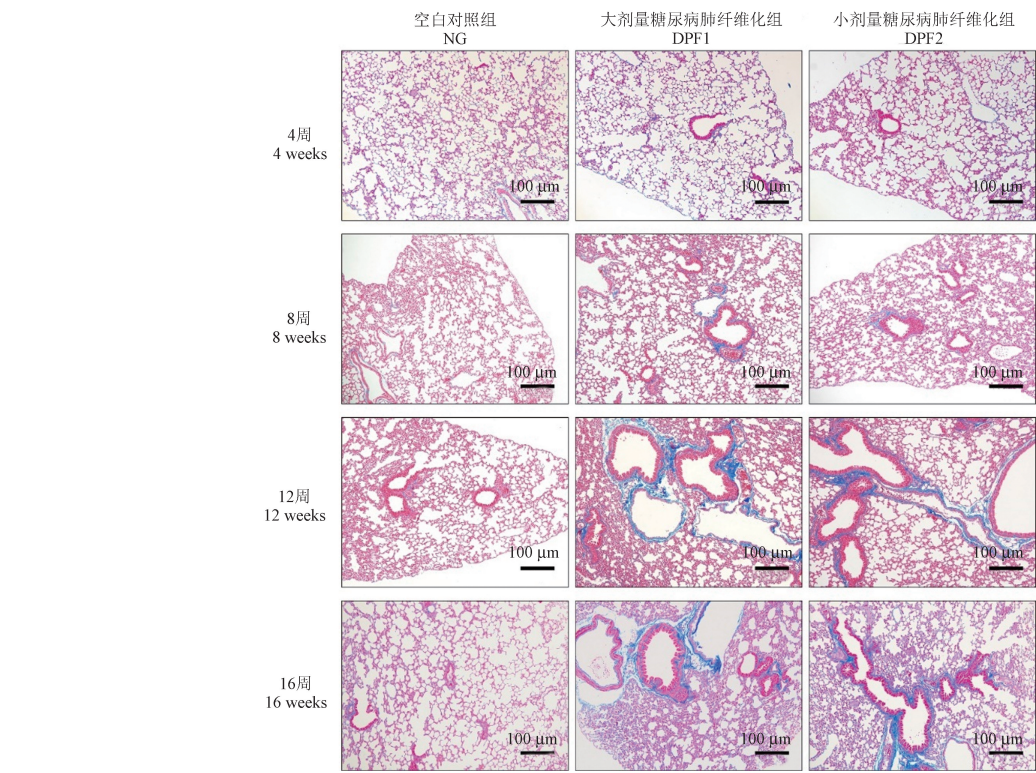


图 3 不同剂量 STZ 处理对不同时间点小鼠糖尿病肺纤维化的影响 (马松染色, 100 $\times$)

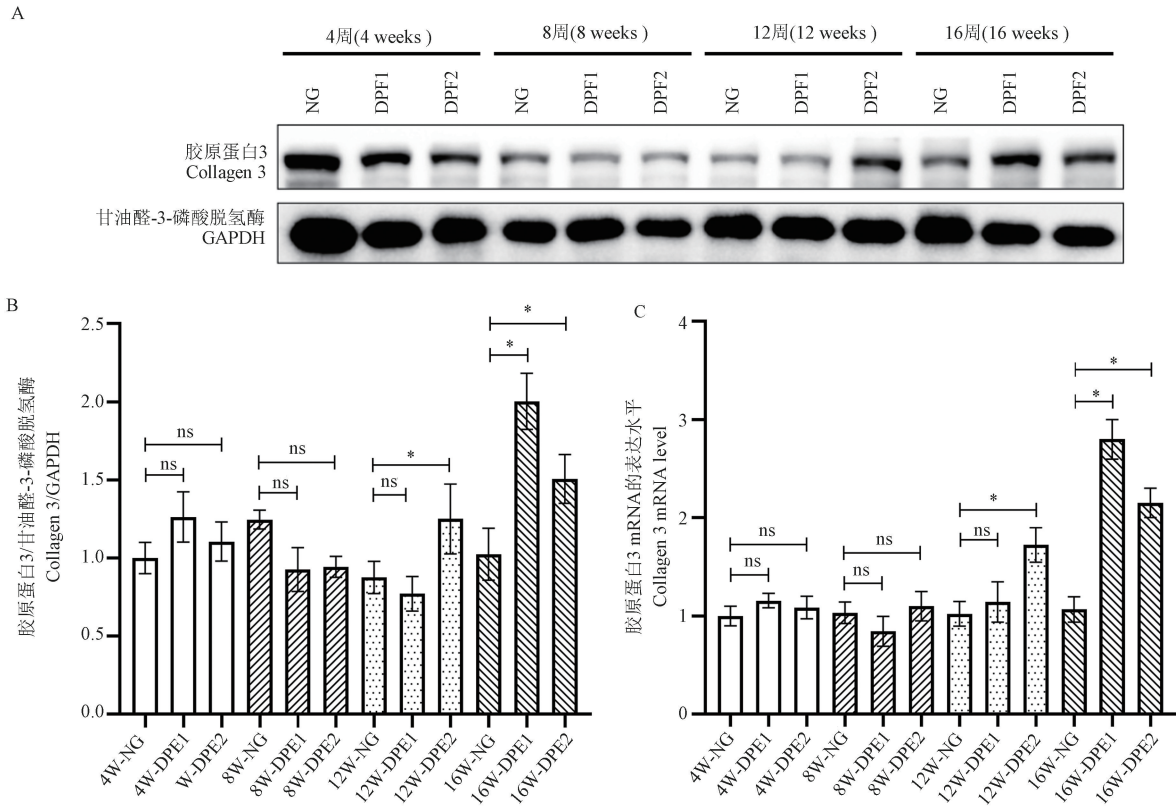
Figure 3 Effects of different doses of streptozotocin treatment on diabetic pulmonary fibrosis in mice at different time points (Masson staining, 100 $\times$)

化标志物胶原蛋白 3 在转录水平的表达水平与蛋白表达水平相似,其 mRNA 表达于早期未见明显差异,后期 DPF1 组和 DPF2 组较 NG 组明显增加(见图 4C)。

2.6 成模率和死亡率

DPF1 组单次大剂量 STZ 给药 1 周后小鼠出现明

显的“三多一少”症状,且 RBG 均 ≥ 16.7 mmol/L,成模率 100%,但死亡 2 只小鼠,死亡率为 10%。而 DPF2 组连续 5 d 小剂量 STZ 给药 2 周后小鼠出现明显的“三多一少”症状,除 1 只小鼠外 RBG 均 ≥ 16.7 mmol/L,成模率 95%,随时间增加未见小鼠死亡,死亡率为 0。



注:A,B:胶原蛋白 3 的蛋白表达量;C:胶原蛋白 3 的 mRNA 表达量;与 NG 组比较,**P* < 0.05。
图 4 不同剂量 STZ 处理对不同时间点小鼠糖尿病肺纤维化分子标志物的影响
Note. A,B. Protein expression levels of collagen 3. C. mRNA expression levels of collagen 3. Compared with the NG group. **P* < 0.05.

Figure 4 Effects of different doses of streptozotocin on molecular markers of diabetic pulmonary fibrosis in mice at different time points

3 讨论

DM 现已成为危害世界公共卫生安全的慢性代谢性疾病。继糖尿病心肌病、糖尿病肾病、糖尿病神经病变、糖尿病视网膜病变、糖尿病足等慢性并发症之后,越来越多的证据表明,肺是 DPF 的靶器官之一,DPF 作为 DM 的慢性并发症之一也慢慢进入人们视野^[4-7]。DPF 的主要发病机制有自主神经病变、肺微血管病变、晚期糖基化终末产物、氧化应激、炎症反应、上皮间质转化及内皮间质转化、细胞衰老及 DNA 损伤修复等^[8]。然而,在动物水平上还没有足够的证据来阐明 DPF 的发病机制,故急需构

建稳定的 DPF 动物模型,深入探究 DPF 的作用机制。

DPF 动物模型的构建首先需构建 DM 动物模型,随后探究 DPF 的发病时间。构建 DM 动物模型的方法主要有胰腺切除、化学物质诱导(主要指用 STZ 或四氧嘧啶诱导)、自发性模型、转基因模型等,其中最常用的 DM 模型是 STZ 诱导模型^[9-10]。STZ 最初从嗜铬链霉菌中提取,可以选择性破坏胰岛 β 细胞,诱导动物经历胰岛素缺乏、高血糖、多饮、多尿、多食、体重减轻等症状,产生经典的 DM 动物模型,但 STZ 对肝、肾、肺等其他器官的损伤作用极弱,故可初步排除 STZ 直接作用于肺部诱发肺纤维

化的可能性^[11-12]。啮齿类动物(如大鼠、小鼠)的基因组与人类基因组具有较高的同源性,并且啮齿类动物基因图谱的研究较为成熟,故常用啮齿类动物构建 DM 动物模型探究病理机制及药物研发^[13]。目前大鼠 DM 模型造模方法成熟,是啮齿类 DM 动物模型中经常使用的模式动物,其中,STZ 诱导 DM 大鼠模型的主要方法为单次腹腔注射 50 ~ 65 mg/kg STZ,造模成功率高、死亡率低、血糖水平高且稳定^[14-17]。而 STZ 诱导 DM 小鼠模型随基因图谱的绘制仍有待进一步完善和探索,目前常用单次大剂量(100 ~ 150 mg/kg)腹腔注射 STZ 或连续多次小剂量(约 50 mg/kg)腹腔注射 STZ 诱导 DM 小鼠模型^[18-21]。

本文采用单次大剂量(150 mg/kg)腹腔注射 STZ 和连续 5 次小剂量(50 mg/kg)腹腔注射 STZ 诱导 DPF 模型,探究 DPF 的准确成模时间以及病理改变。STZ 诱导后,单次大剂量 STZ 给药和连续 5 次小剂量 STZ 给药两组均出现“三多一少”的典型症状;DPF1 组给药后体重增加不明显,第 8 周开始体重缓慢减轻,血糖第 1 周后均高于 16.7 mmol/L,第 9 周后趋于稳定,而 DPF2 组体重初期缓慢增加,较 DPF1 组增加的多,但较 NG 组增加少,第 8 周开始体重逐渐减轻,血糖第 2 周后均高于 16.7 mmol/L,较 DPF1 组上升慢,第 9 周后趋于稳定。病理结果显示,与 NG 组相比,DPF1 组和 DPF2 组 4 周时均未见到明显纤维化病变;8 周时可于血管周围见少量纤维化病变;12 周时可见明显纤维化病变,主要累及血管周围;16 周时可见更明显的纤维化病变,已累及周围肺组织,且 DPF1 组较 DPF2 组病变更明显。分子生物学结果与病理结果相似,与 NG 组相比,DPF1 组和 DPF2 组 4 周和 8 周时小鼠纤维化标志物胶原蛋白 3 的表达水平未见明显变化;12 周时胶原蛋白 3 的表达较 NG 组明显增加;16 周时胶原蛋白 3 的表达较前明显增加,且 DPF1 组增加更明显。经最终分析,16 周时 DPF1 组成模率 100%,死亡率为 10%,而 DPF2 组成模率 95%,死亡率为 0。研究表明,肺部由于拥有巨大的毛细血管储备,DM 的肺部并发症通常处于亚临床状态,DPF 发生较心脏、肾等器官更晚^[22]。Yang 等^[18]的研究结果也表明,小鼠经连续 5 d 50 mg/kg STZ 诱导为 DM 模型,继续饲养 3 个月后取材,发现肺部存在明显的纤维化病变,与本文结果相吻合。此外,Zechner 等^[12]的实验结果提示 STZ 处理后可诱导轻微的全身炎症

反应,但不足以导致肺损伤。结合马松病理染色结果和纤维化相关标志物的分子生物学检测结果显示,STZ 处理后的早期阶段纤维化变化不明显,说明 STZ 直接对肺部的损伤效果极弱,后期所出现的纤维化病变几乎均源自长期高血糖的刺激,与 Zechner 等^[12]的实验结果相符。

综上所述,单次大剂量(150 mg/kg)腹腔注射 STZ 和连续 5 次小剂量(50 mg/kg)腹腔注射 STZ 经 16 周饲养后均可诱导 DPF 模型,但各有优缺点。单次大剂量给药血糖上升快且较为稳定,成模率高,但死亡率较高;而连续多次小剂量给药较单次大剂量给药血糖上升相对较慢,成模率较低,但死亡率低,且后期血糖也比较稳定,成模率也可观。两种动物模型均可作为 DPF 的理想动物模型。

参 考 文 献(References)

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. Chin J Diabetes Mellit, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, et al. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus [J]. Am Rev Respir Dis, 1976, 113(1): 37-41.
- [3] 付庭吕, 李宁, 熊锐, 等. 2 型糖尿病肺纤维化病理特征的研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(3): 569-573.
Fu TL, Li N, Xiong R, et al. Experimental study on pathological features of pulmonary fibrosis in type 2 diabetes mellitus [J]. Chin J Exp Surg, 2022, 39(3): 569-573.
- [4] Wang D, Ma Y, Tong X, et al. Diabetes mellitus contributes to idiopathic pulmonary fibrosis: a review from clinical appearance to possible pathogenesis [J]. Front Public Health, 2020, 8: 196.
- [5] Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and lung disease: a neglected relationship [J]. Rev Diabet Stud, 2019, 15: 1-15.
- [6] Kumar V, Nawroth PP. Is the association between diabetes mellitus and pulmonary fibrosis real? [J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(12): 703-704.
- [7] Rajasurya V, Gunasekaran K, Surani S. Interstitial lung disease and diabetes [J]. World J Diabetes, 2020, 11(8): 351-357.
- [8] 付庭吕, 高明朗, 李宁, 等. 糖尿病肺纤维化发病机制的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(7): 961-964.
Fu TL, Gao ML, Li N, et al. Research advances on pathogenesis of diabetic pulmonary fibrosis [J]. Chin Pharmacol Bull, 2022, 38(7): 961-964.
- [9] 雷作熹, 罗仁, 董晓蕾, 等. STZ 诱导糖尿病肾病大鼠模型的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2005, 13(3): 163-165, 197.
Lei ZX, Luo R, Dong XL, et al. Establishment of STZ-induced

diabetic nephropathic rat model [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2005, 13(3): 163–165, 197.

[10] 冯润, 蒋思阳, 吕晓锋, 等. 动物模型在糖尿病研究中的选择与应用 [A]. 2017 年第十五届中国北方实验动物科技年会论文集 [C]; 2017.

Feng R, Jiang SC, Lv XF, et al. Selection and application of animal models in diabetes research [A]. Proceedings of the 15th annual conference on experimental animal science and technology in north China in 2017 [C]; 2017.

[11] Furman BL. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats [J]. Curr Protoc, 2021, 1(4): e78.

[12] Zechner D, Spitzner M, Müller-Graff T, et al. Diabetes increases pancreatitis induced systemic inflammation but has little effect on inflammation and cell death in the lung [J]. Int J Exp Pathol, 2014, 95(6): 411–417.

[13] 唐艺丹, 王鲜忠, 张姣姣. II 型糖尿病动物模型构建的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(6): 870–876.

Tang YD, Wang XZ, Zhang JJ. Research progress in the construction of type II diabetes animal models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(6): 870–876.

[14] Chen Y, Zhang F, Wang D, et al. Mesenchymal stem cells attenuate diabetic lung fibrosis via adjusting Sirt3-mediated stress responses in rats [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 8076105.

[15] Alharbi YM, Sakr SS, Albarrak SM, et al. Antioxidative, antidiabetic, and hypolipidemic properties of probiotic-enriched fermented camel milk combined with *Salvia officinalis* leaves hydroalcoholic extract in streptozotocin-induced diabetes in rats [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(4): 668.

[16] Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Bassiouni YA, et al. Simvastatin ameliorates diabetic nephropathy by attenuating oxidative stress and apoptosis in a rat model of streptozotocin-induced type 1 diabetes [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 290–298.

[17] Shih JY, Lin YW, Fisch S, et al. Dapagliflozin suppresses ER stress and improves subclinical myocardial function in diabetes: from bedside to bench [J]. Diabetes, 2021, 70(1): 262–267.

[18] Yang J, Tan Y, Zhao F, et al. Angiotensin II plays a critical role in diabetic pulmonary fibrosis most likely via activation of NADPH oxidase-mediated nitrosative damage [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 301(1): E132–E144.

[19] Zhang X, Liu Y, Shao R, et al. Cdc42-interacting protein 4 silencing relieves pulmonary fibrosis in STZ-induced diabetic mice via the Wnt/GSK-3 β / β -catenin pathway [J]. Exp Cell Res, 2017, 359(1): 284–290.

[20] Mao W, Fan Y, Wang X, et al. Phloretin ameliorates diabetes-induced endothelial injury through AMPK-dependent anti-EndMT pathway [J]. Pharmacol Res, 2022, 179: 106205.

[21] Li C, Li L, Yang M, et al. PACS-2 ameliorates tubular injury by facilitating endoplasmic reticulum-mitochondria contact and mitophagy in diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 2022, 71(5): 1034–1050.

[22] Jagadapillai R, Rane MJ, Lin X, et al. Diabetic microvascular disease and pulmonary fibrosis: the contribution of platelets and systemic inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(11): 1853.

[收稿日期] 2022-11-17

《中国实验动物学报》刊期变更通知

为缩短出版周期,及时反映本学科最新科技动态,应广大读者、作者要求,本刊向主管部门及北京市新闻出版局提出申请变更刊期。经批准《中国实验动物学报》自 2022 年 8 月份起由双月刊变更为月刊。从 2023 年期起全年共 12 期。

欢迎读者积极订阅! 欢迎各位学者踊跃投稿!