

- transferrin saturation levels in $\beta 0$ and $\beta (+)$ thalassemia patients [J]. Genet Mol Res, 2011, 10(6): 632–639
- 6 Li L, Zhu D, Huang L, *et al.* Argonaute 2 complexes selectively protect the circulating microRNAs in cell – secreted microvesicles [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e46957
 - 7 Lawrie CH. microRNA expression in erythropoiesis and erythroid disorders [J]. Br J Haematol. 2010, 150(2): 144–151
 - 8 Svasti S, Masaki S, Penglong T, *et al.* Expression of microRNA – 451 in normal and thalassemic erythropoiesis [J]. Ann Hematol, 2010, 89(10): 953–958
 - 9 Bianchi N, Zuccato C, Lampronti I, *et al.* Expression of miR – 210 during erythroid differentiation and induction of gamma – globin gene expression [J]. BMB Rep, 2009, 42(8): 493–499
 - 10 Sarakul O, Vattanaviboon P, Tanaka Y, *et al.* Enhanced erythroid cell differentiation in hypoxic condition is in part contributed by miR – 210 [J]. Blood Cells Mol Dis, 2013, 51(2): 98–103
 - 11 Forrest AR, Kanamori – Katayama M, Tomaru Y, *et al.* Induction of microRNAs, mir – 155, mir – 222, mir – 424 and mir – 503, promotes oncocyte differentiation through ombinatorial regulation [J]. Leukemia, 2010, 24(6): 460–466
 - 12 Nie Y, Han BM, Liu XB, *et al.* Identification of Micro – RNAs involved in hypoxia – and serum deprivation – induced apoptosis in mesenchymal tem cells [J]. Int J Biol Sci, 2011, 7(6): 762–768
 - 13 Roy P, Bhattacharya G, Lahiri A, *et al.* hsa – miR – 503 is downregulated in β thalassemia major [J]. Acta Haematol, 2012, 128(3): 187–189
 - 14 Lulli V, Romania P, Morsilli O, *et al.* MicroRNA – 486 – 3p regulates γ – globin expression in human erythroid cells by directly modulating BCL11A [J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60436
 - 15 吴志奎. 地中海贫血症的中医病机与治则治法 [J]. 中医杂志, 2009, 50(1): 73–75
 - 16 Wang WJ, Wu ZK, Zhang XH, *et al.* Effect of Yisuishengxue granule on the oxidative damage of erythrocytes with hemoglobin H disease [J]. Chin J Integr, 2012, 18(9): 670–675
 - 17 Ma YN, Chen MT, Wu ZK, *et al.* Emodin can induce K562 cells to erythroid differentiation and improve the expression of globin genes [J]. Mol Cell Biochem, 2013, 382(1–2): 127–136

(收稿日期: 2013–09–05)

(修回日期: 2013–09–17)

糖尿病血糖波动实验模型研究进展

王景尚 黄 烨 殷惠军 陈可冀

摘 要 血糖波动研究是近年来糖尿病及其并发症防治研究的热点之一。建立理想的糖尿病血糖波动实验模型是进行血糖波动作用机制、进行有效药物筛选和防治的关键环节。本研究回顾并分析了目前糖尿病血糖波动实验模型的相关国内外文献, 并从造模时间、方法、动物选择、使用条件及模型的优缺点等方面进行了比较分析, 同时也进行了分析和建议, 以期对制备和选择合适的实验模型应用于血糖波动研究提供参考。

关键词 糖尿病 血糖波动 实验模型

[中图分类号] R587 [文献标识码] A

糖尿病(DM)是继肿瘤、心血管疾病之后发病率居世界第3位的慢性病, 严重威胁人类的健康和生命。如何有效遏制糖尿病及其并发症的发生和发展, 已成为国内外亟待解决的重大科学问题。良好的血糖控制是防止糖尿病及其晚期并发症的有效途径。流行病学调查证实, 糖尿病慢性并发症的发生发展不仅与血糖整体水平升高有关, 而且与血糖波动密切相关^[1]。血糖波动幅度是独立于HbA1c之外的另一重要的血糖控制评价指标, 同时也是糖尿病患者心血管

事件发生与死亡的独立危险因素和预测因子^[2]。因此, 血糖波动相关研究已成为近年来糖尿病及其并发症防治研究的热点之一。

实验模型是连接基础和临床的桥梁与纽带, 不仅是进行有效药物筛选及药物作用机制深入研究的重要手段, 同时也是深化临床认识, “从临床到实验室, 再从实验室到临床”, 实现医学转化不可或缺的重要组成部分。近年来, 不少学者对糖尿病血糖波动实验模型进行了深入探讨并取得了一定进展, 为进一步明确血糖波动对糖尿病的影响及其作用机制提供了实验依据, 同时也为药物研发提供了思路。

一、血糖波动的评价标准

评价标准的确立是成功建立实验模型的前提和

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81202777)

作者单位: 100091 北京, 中国中医科学院西苑医院心血管中心

通讯作者: 殷惠军, 电子信箱: huijunyin@aliyun.com

依据。血糖波动评价标准是糖尿病血糖波动模型成功建立的关键环节。一直以来, HbA1c 一直作为评价糖尿病患者血糖控制的金标准^[3]。然而, HbA1c 值相同并不等于全天血糖谱相同, HbA1c 相似的 DM 患者血糖波动性可能不同^[2]。因此, 全面认识血糖就必须在重视血糖均值的同时, 关注血糖波动性。目前, 评估血糖波动性的参数主要从日内血糖波动、日间血糖波动、进餐相关性血糖波动和严重低血糖危险等 4 个方面进行^[4]。日内血糖波动的评价参数包括血糖水平的标准差 (SDBG)、最大血糖波动幅度 (LAGE)、血糖波动于某一范围的时间百分比、曲线下面积或频数分布、M 值和平均血糖波动幅度 (MAGE) 等。日间血糖波动的评价参数主要包括日间血糖平均绝对差 (MODD) 和空腹血糖变异系数 (FPG - CV)。餐后血糖波动的评价参数包括平均进餐波动指数 (MIME) 和餐后血糖的时间与曲线下面积增值 (IAUC), 严重低血糖危险的评价指标为低血糖指数 (LBGI)。在临床应用中, 应根据实际需要的不同和参数各自的特点进行合理选择, 并将血糖波动幅度与空腹血糖、餐后两小时血糖及 HbA1c 进行综合考虑, 才能全面认识血糖, 进而更好地干预和预防糖尿病并发症的发生发展。

二、血糖波动实验模型研究现状

以血糖波动评价标准为依据, 研究者在血糖波动模型建立方面进行了一定探索, 主要分为细胞和动物实验模型两种。

1. 细胞实验模型: 目前细胞实验模型均通过间断给予不同浓度的葡萄糖造成日内血糖波动和日间血糖波动, 从而模拟机体的血糖波动状态。但由于实验对象和目的的不同, 在葡萄糖浓度、波动时间间隔、频率、持续时间以及波动次数上存在一定差异。综合目前研究, 主要有以下几种方法: (1) 意大利 Morpurgo - Hofman 衰老研究实验室是全世界最早进行血糖波动细胞实验研究的单位。借助人脐静脉内皮细胞, 通过间断给予含有 5mmol/L 和 20mmol/L 葡萄糖的培养基, 每 24h 更换 1 次, 采用日间血糖波动的方式建立血糖波动模型, 干预 14 天, 血糖波动 14 次^[5]。近 10 年来运用该模型在波动高糖加重内皮损伤、炎症反应和氧化应激等方面取得了重要进展。(2) Gianini 等^[6]通过对胎儿神经上皮细胞间断给予含有 10mmol/L 和 20mmol/L 葡萄糖的培养基, 每 24h 更换 1 次, 建立血糖波动模型, 观察了血糖波动在糖尿病神经病变中的重要作用, 干预 5 天, 血糖波动 5 次。

(3) Del Guerra 等^[7]通过对人胰岛 B 细胞间断给予含有 16.7mmol/L 和 5.5mmol/L 葡萄糖的培养基, 每 24h 更换 1 次, 构建血糖波动模型并证实了格列齐特可显著减轻血糖波动造成的胰岛 β 细胞的凋亡, 干预 5 天, 血糖波动 5 次。(4) 本课题组通过对人脐静脉内皮细胞间断给予低糖型 DMEM (血糖浓度 5.0mmol/L) 和高糖型 DMEM 培养基 (25.0mmol/L), 每 24h 更换 1 次, 建立血糖波动模型, 研究了 PI_3K/Akt 信号通路在波动高糖损伤内皮中的重要作用及西洋参茎叶总皂苷的保护效应, 干预 8 天, 血糖波动 8 次^[8]。Chen 等^[9]采用相同方法探讨了波动高糖对人脐静脉内皮细胞膜硬化的影响, 但干预 7 天, 血糖波动 7 次。(5) 侯志强等^[10]通过对大鼠胰岛和大鼠胰岛瘤细胞 (INS - 1) 细胞间断给予含有 11.1mmol/L 和 25mmol/L 葡萄糖的培养基, 每 24h 更换 1 次, 建立血糖波动模型并探讨血糖波动对大鼠胰岛及 INS - 1 细胞的影响, 干预 72h, 血糖波动 3 次。Shi 等^[11]观察了血糖波动对 INS - 1 细胞凋亡的影响, 其血糖浓度为 5.5mmol/L 和 33.3mmol/L, 每 12h 换液一次, 观察 72h, 血糖波动 6 次。Cheong 等^[12]观察了血糖波动对 INS - 1 内质网应激的影响, 其换液时间、观察时间和波动次数与 Shi XL 相同, 但其血糖浓度为 11mmol/L 和 30mmol/L。(6) Sun 等^[13]通过对大鼠肾小球间质细胞、人视网膜内皮细胞、血管平滑肌细胞间断给予含有 5mmol/L 和 25mmol/L 葡萄糖的培养基, 每 6h 更换 1 次, 建立血糖波动模型, 在血糖波动致糖尿病微/大血管病变中的作用机制研究方面取得了丰富成果, 干预 72h, 血糖波动 12 次^[13]。(7) Zhong 等^[14]观察了血糖波动对人视网膜周细胞的影响, 其血糖浓度为 5mmol/L 和 25mmol/L, 每 48h 换液 1 次, 干预 8 天, 血糖波动 4 次。(8) Masumoto 等^[15]观察了血糖波动对人胎盘绒毛癌细胞的影响, 血糖浓度分别为 7mmol/L 和 42mmol/L, 每 6h 更换 1 次, 观察 48h, 血糖波动 8 次。(9) Li - Bo 等^[16]发现血糖波动具有促进单核细胞促炎细胞因子释放的作用, 其血糖浓度为 5 和 15 mmol/L, 每 12h 更换 1 次, 干预 72h, 血糖波动 6 次。

2. 动物实验模型: 糖尿病动物模型包括 1 型和 2 型, 主要有实验诱导和自发性糖尿病动物模型两大类。其中, 自发性 1 型糖尿病动物模型包括 BB 大鼠和 NOD 小鼠, 而 2 型包括 ZDF 大鼠、OLETF 大鼠、GK 大鼠、OB 小鼠、T - KK 小鼠和 NSY 小鼠等。实验诱导性模型制备方法包括胰腺切除术诱导法、化学药物

诱导法、拮抗胰岛素因子诱导法、食物诱发及催肥等,其中以化学药物诱导法(主要使用链脲佐菌素和四氧嘧啶)操作简单且可行性高,是目前获得实验性糖尿病动物模型最常用的方法,其诱导的动物品系包括大鼠、小鼠、犬、猴和猪等。

目前血糖波动动物模型研究有限,现有模型主要是通过饮食干预造成重复餐后高血糖和胰岛素注射造成大幅度血糖波动而建立的,动物品系仅限于大鼠和小鼠。具体造模方法主要有以下几种:(1) Azuma 等是较早进行血糖波动动物模型探索的研究者。通过每日定时两次喂食 GK 大鼠(非肥胖型的 2 型糖尿病)的方法诱导重复餐后高血糖而构建血糖波动模型,证实了反复血糖波动具有促进单核与内皮细胞黏附、加重大鼠胸主动脉内皮损伤的作用,血糖波动 12 周。(2) Watada 等在链脲佐菌素(STZ)诱导形成 1 型糖尿病大鼠模型基础上,通过每日定时两次喂食的方法诱导重复餐后高血糖而建立血糖波动模型,证实了血糖波动在糖尿病大血管病变中的促进作用,血糖波动 4 周。(3) Mita 等^[17]应用每日定时两次喂食 ApoE 基因缺陷小鼠定量麦芽糖的方法诱导反复餐后高血糖制备血糖波动模型,观察血糖波动对 ApoE 小鼠动脉粥样硬化程度的影响,血糖波动 6 周。(4) Horváth 等^[18]基于 STZ 成功诱导 1 型糖尿病大鼠模型,通过隔日 1 次注射 60U/kg 长效胰岛素造成血糖控制不良(具有大幅度血糖波动)模型(稳定组通过每日 1 次注射 60U/kg 中效甘精胰岛素严格控制血糖),研究发现快速血糖波动具有诱导氧化应激和内皮损伤的作用,血糖波动 30 天。(5) 涂白青等^[19]在四氧嘧啶诱导形成糖尿病 1 型小鼠模型的基础上,通过每日 3 次腹腔注射 2g/kg 葡萄糖的方式制备血糖波动模型,观察了血糖波动对小鼠脏器的影响,干预 6 周。(6) 本课题组在高脂饮食联合 STZ 注射成功制备 2 型糖尿病大鼠模型基础上,根据造模成功糖尿病大鼠自身的血糖波动性(主要为 FPG - CV)进行分组,观察了血糖波动对糖尿病大鼠的影响并对相关机制进行了深入探讨,血糖波动 8 周^[20]。

三、糖尿病血糖波动模型的思考

建立方便实用、可靠性高、重复性好的血糖波动实验模型是进行血糖波动机制实验研究的前提。临床应用是基础实验研究的最终目的和价值体现,因此在实验中选择更加贴近临床的干预条件是实验研究的基本要求之一。

1. 选择适当的血糖浓度和干预时间:目前细胞实

验研究中高血糖浓度往往在 20mmol/L 以上,大大超出了一般糖尿病病人的血糖控制范围,同时存在间隔时间过长,干预时间过短,波动次数过少的问题,与临床实际相差较远。因此,适当降低高血糖浓度(如至 11.1 ~ 16.7mmol/L),缩短更换培养基时间(6 ~ 12 小时/次),增加干预时间(>7 天)更加贴近临床。

应用快速血糖仪测定实验动物血糖,简单便捷,可较快掌握模型动物的血糖波动状态。多数血糖仪上限均在 33.3mmol/L,对于超过上限的血糖往往不能显示,加之血糖超过 33.3mmol/L 时,模型大鼠多伴有高渗性高血糖状态或有肾功能障碍。因此,有必要适当限定模型大鼠空腹血糖和餐后血糖水平。对于空腹血糖最好控制在 7.8 ~ 16.7mmol/L 之间,餐后血糖在 11.1 ~ 33.3mmol/L 之间。干预时间采用定时定量投食的方法,观察时间应根据实验目的的不同进行选择。

2. 合理选择造模用动物:糖尿病血糖波动动物模型首先必须是成功稳定的糖尿病动物模型,其次要对不同的干预因素(如饮食干预,药物干预等)反应敏感,模型特征出现迅速且稳定。相对于化学物诱导(如 STZ、四氧嘧啶等)的糖尿病动物模型而言,基因缺陷动物模型(如 GK 大鼠、BB 大鼠、NSY 小鼠模型等)稳定性相对较好,同时可有效地排除化学物本身对血糖波动的影响,但也存在模型动物成模时间不定、血糖水平不可控和成本昂贵的问题。化学诱导的糖尿病模型成本较低,可控制造模大鼠血糖水平,较易出现血糖水平波动,但稳定性尚需加强。因此,根据实验目的不同,选择合理的实验动物造模对糖尿病血糖波动动物模型的建立至关重要。

此外,目前血糖波动模型用动物均为大鼠或小鼠,尚未有使用猪、犬或猴等进行糖尿病血糖波动模型制备的相关研究,需要在今后研究中加强。随着人源化动物模型(humanized animal models)研究的不断发展,人源化糖尿病小鼠模型也取得了巨大进步。研究人员利用 NSG 品系小鼠成功培育了遗传上自发及可诱发高血糖的模型,从而可以在存在或缺乏完整的人类免疫系统的情况下进行人胰岛的功能性研究,这也为制备更接近人体生理病理状态的血糖波动实验动物模型,研究血糖波动对人体胰岛功能的影响提供了更好的选择。

3. 注重总热量均衡,引入“升糖指数”概念:餐后血糖波动是血糖波动评价的重要参数,同时也是血糖波动模型造模的依据和着眼点。现有的动物模型多

采用定时喂食饲料和麦芽糖,腹腔注射葡萄糖或不同时效胰岛素的方式诱导反复的血糖波动,尽管取得了一定的研究成果,但同时也存在诸多缺点,最主要的是总热量不平衡的问题。以上研究中的对照组(血糖稳定组)多采用普通饲料或蒸馏水注射,与波动组大鼠相比,所获得的总热量并不均衡,因此研究结果并不能完全排除总热量差异所带来的影响。“升糖指数(GI)”是反映食物引起人体血糖升高程度的指标,引入该概念可有效克服总热量不同造成的干扰,是建立糖尿病血糖波动动物模型可以尝试的方法。另外,不同时效胰岛素的应用,使治疗作用和血糖波动之间相叠加,在研究药物效应方面缺乏说服力。

4. 重视模型自身血糖波动及非糖尿病模型血糖波动:干扰因素的存在是研究血糖波动对机体影响及其机制,建立稳定、可靠、公认的糖尿病血糖波动模型的主要障碍之一。减少干扰因素的最好方法就是尽量不对糖尿病模型大鼠进行干预。本课题组前期在成功制备 2 型糖尿病大鼠模型后连续两周测定大鼠空腹血糖,根据糖尿病大鼠自身血糖波动性的差异(主要为 FBG - CV)将糖尿病大鼠分为波动性高血糖组和稳定性高血糖组,通过数周干预,取得了较好的实验结果^[20]。虽然该方法存在实施过程较为复杂、干预时间较长、人力物力耗费过大等诸多缺点,尚需进一步改进,但有效地减少了干扰因素,仍不失为一种值得推荐的方法。在今后的研究中,我们会将模型自身血糖波动性与定时定量投食结合起来,并引入“升糖指数”概念,使该模型进一步完善。

血糖波动幅度增大不仅对糖尿病患者是一种风险,对健康人群亦是如此。因此,我们在关注糖尿病模型血糖波动的同时,对非糖尿病模型的血糖波动也要予以充分重视,包括高脂血症模型(ApoE 小鼠)、高血压模型、急性心梗模型以及正常动物。这对于更好探讨血糖波动本身对模型的影响及影响机制具有重要的意义。

5. 结合中医理论制备糖尿病血糖波动中医证候模型:中医药在糖尿病,特别是 2 型糖尿病的防治中具有其独特优势,而且这种优势往往不表现在降糖方面,而是在稳定血糖和改善并发症上。如何利用中医理论,制备出符合中医病症特点的糖尿病证候模型,是深入开展中医药防治糖尿病研究的关键所在。目前国内研究者在化学药物诱导出糖尿病动物模型的基础上,运用中药四气五味的药性理论,研制出一些 2 型糖尿病中医证候模型,如糖尿病肾阴虚模型、气

阴两虚模型和阴虚热盛模型等。此外,大量体内外研究证实中医药在稳定血糖方面疗效肯定。然而,符合中医理论的血糖波动证候模型匮乏极大地限制了中医药稳糖机制研究。近来研究显示,血糖波动与情绪和自主神经功能紊乱密切相关。在中医理论中,肝为将军之官,其性主动、喜条达、恶抑郁,与精神、情志及神经内分泌密切相关。肝失疏泄而致肝气郁滞或肝火亢盛均表现为精神、情志及内分泌方面的异常波动。那么是否可以通过对 2 型糖尿病大鼠进行情志刺激制备糖尿病血糖波动中医证候模型呢?这可能是未来研究的方向之一。

四、展 望

自从血糖波动在糖尿病及其并发症防治中的重要地位被大家认识以来,不少研究者通过深入探索,建立了多种有效的糖尿病血糖波动模型,取得了一定成果,加深了对血糖波动损伤机体及其机制的认识。然而,糖尿病血糖波动实验模型仍存在诸多不足或可探索之处。运用适当的血糖波动浓度、间隔和时间,选择合理的造模动物,注重模型动物总热量摄入平衡,引入“升糖指数”概念,并结合模型自身血糖波动,可能为建立既简便实用、可靠性高、重复性好,又符合临床实际的动物模型提供了思路。中医药在稳定血糖方面疗效确切,中西医结合治疗糖尿病也已被广泛认可,采用多因素、中西医结合方法进行动物造模是今后研究的方向之一。

参考文献

- 1 Satya Krishna SV, Kota SK, Modi KD. Glycemic variability: clinical implications[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(4): 611 - 619
- 2 Su JB, Wang XQ, Chen JF, *et al.* Glycemic variability in gestational diabetes mellitus and its association with β cell function[J]. *Endocrine*, 2013, 43(2): 370 - 375
- 3 International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1327 - 1334
- 4 李强, 李鹏. 血糖波动的意义与临床评估方法[J]. *中国实用内科杂志*, 2009, 29(9): 876 - 878
- 5 Piconi L, Corgnani M, Da Ros R, *et al.* The protective effect of rosuvastatin in human umbilical endothelial cells exposed to constant or intermittent high glucose[J]. *J Diabetes Complications*, 2008, 22(1): 38 - 45
- 6 Giannini S, Benvenuti S, Luciani P, *et al.* Intermittent high glucose concentrations reduce neuronal precursor survival by altering the IGF system: the involvement of the neuroprotective factor DHCR24 (Seldin - 1)[J]. *J Endocrinol*, 2008, 198(3): 523 - 532
- 7 Del Guerra S, Grupillo M, Masini M, *et al.* Gliclazide protects human islet β - cells from apoptosis induced by intermittent high glu-

- cose[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, 23(3):234-238
- 8 Wang JS, Yin HJ, Huang Y, *et al.* Panax quinquefolius saponin of stem and leaf attenuates intermittent high glucose - Induced oxidative stress injury in cultured human umbilical vein endothelial cells via PI₃K/Akt/GSK-3 β Pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013, 196283
 - 9 Chen X, Feng L, Jin H. Constant or fluctuating hyperglycemias increases cytomembrane stiffness of human umbilical vein endothelial cells in culture: roles of cytoskeletal rearrangement and nitric oxide synthesis[J]. *BMC Cell Biol*, 2013, 14: 22
 - 10 Hou ZQ, Li HL, Gao L, *et al.* Involvement of chronic stresses in rat islet and INS-1 cell glucotoxicity induced by intermittent high glucose[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 291(1-2):71-78
 - 11 Shi XL, Ren YZ, Wu J. Intermittent high glucose enhances apoptosis in INS-1 cells[J]. *Exp Diabetes Res*, 2011, 2011, 754673
 - 12 Cheong YH, Kim MK, Son MH, *et al.* Glucose exposure pattern determines glucagon-like peptide 1 receptor expression and signaling through endoplasmic reticulum stress in rat insulinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 414(1): 220-225
 - 13 Sun J, Xu Y, Deng H, *et al.* Involvement of osteopontin upregulation on mesangial cells growth and collagen synthesis induced by intermittent high glucose[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 109(6): 1210-1221
 - 14 Zhong Y, Wang JJ, Zhang SX. Intermittent but not constant high glucose induces ER stress and inflammation in human retinal pericytes [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 723: 285-292
 - 15 Masumoto A, Takamoto N, Masuyama H, *et al.* Effects of intermittent high glucose on BeWo choriocarcinoma cells in culture[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011, 37(10): 1365-1375
 - 16 Li-Bo Y, Wen-Bo Q, Xiao-Hong L, *et al.* Intermittent high glucose promotes expression of proinflammatory cytokines in monocytes [J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(4): 367-370
 - 17 Mita T, Otsuka A, Azuma K, *et al.* Swings in blood glucose levels accelerate atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 358(3): 679-685
 - 18 Horváth EM, Benko R, Kiss L, *et al.* Rapid 'glycaemic swings' induce nitrosative stress, activate poly(ADP-ribose) polymerase and impair endothelial function in a rat model of diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(5): 952-961
 - 19 涂白青, 翁宇静, 童智, 等. 糖尿病小鼠血糖波动模型的建立及其对脏器损伤的研究[J]. *复旦学报:自然科学版*, 2008, 47(5): 647-651
 - 20 Wang J, Yin H, Huang Y, *et al.* Influence of high blood glucose fluctuation on the endothelial function of type 2 diabetes mellitus rats and the effects of panax quinquefolius saponin of stem and leaf[J]. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(3): 217-222

(收稿日期:2013-09-30)

(修回日期:2013-10-07)

生物力学模型在医学研究中的应用与展望

文 彬 邓 鑫

摘 要 力是人类生存不可避免的自然因素,生物体时刻处在力学环境之中,力学因素调控机体组织、器官、细胞及分子各层次的生物学过程。因此力学模型的建立理应综合考虑力学因素的影响,现代科学实验技术的逐步深入,为我们了解生物体多级别的生物力学特性提供了条件,本文就生物力学模型在医学研究应用进展作一综述。

关键词 生物力学 力学模型 医学研究

[中图分类号] R318 [文献标识码] A

生物力学成为一门独立学科,虽然在 20 世纪 60 年代才出现,但它所涉的内容,却是古老的话题。伽利略利用摆长模拟人的脉搏率,用与脉搏合拍的摆长来表达脉搏率,希尔因肌肉力学的研究成就获得诺贝尔奖等,这些科研成果的取得均与力学模型密切相关。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81160433);广西壮族自治区科技厅基金资助项目(2011GXNSFD018035);广西壮族自治区卫生计生厅重点课题(重 20122032)

作者单位:530001 南宁,广西中医药大学(文彬);530011 南宁,广西中医药大学附属瑞康医院消化内科(邓鑫)

通讯作者:邓鑫,电子信箱:dwx857@163.com

关。近年生命工程学(基因材料学、组织工程学,电子信息学等)广泛应用于生物力学、科学、可靠的生物力学模型在医学研究应用等领域获得了更加广阔的发展前景,推动生物医学工程迈向新高度。

一、生物固体力学研究走向微观化

生物力学在医学研究的诞生尤侧重生物固体力学研究,该领域目前仍备受关注。骨关节组织是人体最大的固态物质,研究力学改变对骨关节生长、发育、重建的影响意义重大,我国在该领域取得了丰硕的成果。Wang 等^[1]应用 CT 计算机三维重建技术,分析了中国南方正常人群的下肢力线,为定制型人工膝关节