

性浆细胞标志, CD56⁺和 CD19⁻联合应用则更加具有诊断特异性。

CD28 是一种 I 型糖蛋白受体, 是 T 细胞表面重要的协同刺激分子受体, MM 细胞是唯一表达 CD28 的非 T 细胞。CD28 的异常表达与骨髓瘤细胞增殖及疾病进展有关, 是异常浆细胞的重要标志之一^[9]。国外研究发现 CD28 不但可以作为 MM 的有效诊断指标, 还可以作为重要的预后指标。CD28 在骨髓瘤细胞中的检测和应用, 国内罕有报道。我们的研究显示约有 1/4 的 MM 病例有 CD28 异常表达, 因此将 CD28 作为 MM 病例常规检测标志。

CD117 在正常浆细胞上是不表达的, 据文献[10~12]报道, 在骨髓瘤细胞中的表达分别为 27% 和 35.5%, 本组 30 例 MM 中有 3 例 (10.0%) 为 CD117⁺, 较其他文献报告比例低, 可能和病例数较少有关, 有待进一步研究。

总之, FCM 检测免疫表型对于鉴定浆细胞良恶性有重要价值。CD38、CD138 可以作为浆细胞标志, κ 和 λ 轻链检表达限制性测有助于确定浆细胞克隆性, CD56⁺、CD19⁻、CD28⁺ 和 CD117⁺ 是恶性浆细胞异常表型特征。综合运用以上指标, 本组 30 例 MM 患者骨髓中恶性浆细胞诊断效率达到 100%。

参考文献

- 1 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 1998: 373-379
- 2 孙莹, 方美云, 刘越坚. 多发性骨髓瘤免疫表型特征及其意义

- [J]. 中国实验血液学, 2010, 18(2): 381-384
- 3 Jeong TD, Park CJ, Shim H, *et al.* Simplified flow cytometric immunophenotyping panel for multiple myeloma, CD56/CD19/CD138 (CD38)/CD45, to differentiate neoplastic myeloma cells from reactive plasma cells [J]. Korean J Hematol, 2012, 47(4): 260-266
- 4 Rawstron AC, Davies FE, DasGupta R, *et al.* Flow cytometric plasma disease monitoring in multiple myeloma: the relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation [J]. Blood, 2002, 100(9): 100-3095
- 5 姜永芳, 戴海滨, 董家藩, 等. 多发性骨髓瘤中骨髓瘤细胞免疫表型检测及其意义[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2011, 45(5): 448-450
- 6 朱明清, 耿美菊, 陈黎, 等. 多发性骨髓瘤的免疫表型特征[J]. 白血病·淋巴瘤, 2006, 15(5): 347-348
- 7 苏倩倩, 谢晓宝, 邱国强. 四色流式分析多发性骨髓瘤免疫表型及稳定性[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(5): 279-282
- 8 Adam C. Immunophenotypic differentiation between neoplastic plasma cells in mature B-cell lymphoma vs plasma cell myeloma [J]. Am J Clin Pathol, 2007, 127(6): 176-181
- 9 Nair JR, Carlson LM, Koorella C, *et al.* CD28 expressed on malignant plasma cells induces a pro-survival and immunosuppressive micro-environment [J]. J Immunol, 2011, 187(3): 1243-1253
- 10 Kraj M, Kopeć - Szlęzak J, Poglód R, *et al.* Flow cytometric immunophenotypic characteristics of plasma cell leukemia [J]. Folia Histochem Cytobiol, 2011, 49(1): 168-182
- 11 李娟, 罗绍凯, 张国材, 等. CD117 在多发性骨髓瘤细胞中的表达及意义[J]. 癌症, 2004, 23(8): 951-954
- 12 张莹, 杨威, 刘冬梅. 多发性骨髓瘤诊治过程中血清脂联素、瘦素和抵抗素的变化研究[J]. 中国医刊, 2012, 47(6): 52

(收稿日期: 2013-10-10)

(修回日期: 2013-10-16)

高脂饲料喂养时间和 STZ 剂量对建立 2 型糖尿病大鼠模型的影响

魏占英 沈 丽 冯晓慧 孙文广 葛 声

摘 要 目的 探索高脂饲料喂养时间及 STZ 剂量对制备 2 型糖尿病大鼠模型及其血糖稳定性的作用。**方法** 60 只雄性 SD 大鼠随机分为 6 组: 正常对照组 (CN 组) 普通饲料喂养; 模型 1 组 (M1 组) HFD 喂养 4 周 + STZ35mg/(kg·bw) 腹腔注射; 模型 2 组 (M2 组) HFD 喂养 4 周 + STZ38mg/(kg·bw) 腹腔注射; 模型 3 组 (M3 组) HFD 喂养 8 周 + STZ25mg/(kg·bw) 腹腔注射; 模型 4 组 (M4 组) HFD 喂养 8 周 + STZ30mg/(kg·bw) 腹腔注射; 模型 5 组 (M5 组) HFD 喂养 10 周 + STZ25mg/(kg·bw) 腹腔注射。STZ 注射后观察大鼠空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)、甘油三酯 (TG)、胆固醇 (TC)、口服糖耐量实验 (OGTT) 及血糖曲

基金项目: 中国医师协会临床营养发展基金资助项目 (CN2012017)

作者单位: 200233 上海市第六人民医院营养科

通讯作者: 葛声, 电子信箱: gesheng607@126.com

线下面积(AUC)变化。**结果** 模型组 FBG、FINS、TG、TC、OGTT 各点血糖及 AUC 均显著高于正常对照组($P < 0.01$)。随着高脂喂养时间和 STZ 注射剂量的增加 2 型糖尿病大鼠成模率和死亡率均呈上升趋势,M2 组成模率高达 90%,但死亡率同样高达 50%,M1 和 M4 组成模率分别为 70% 和 80%,死亡率低于 M2。本研究各模型组 2 型糖尿病大鼠血糖在造模后第 2 周能够达到稳定状态。**结论** 40% HFD 喂养 8 周联合 30mg/(kg·bw) STZ 腹腔注射建立的 2 型糖尿病动物模型具有成模率高、死亡率低及血糖稳定等特点,是一种值得推广的造模方法。建议使用造模后第 2 周大鼠空腹血糖判断是否造模成功。

关键词 2 型糖尿病 高脂饲料 链脲佐菌素 大鼠 模型

[中图分类号] R58 [文献标识码] A

Effects of High-fat Diet Feeding Time and Streptozotocin Dose on Establishment of a Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus. Wei Zhany-ing, Shen Li, Feng Xiaohui, Sun Wenguang, Ge Sheng. Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Clinical Nutrition Department, Shanghai 200233, China

Abstract Objective To investigate the effects of different high-fat diet feeding time and STZ doses on the establishment of a rat model of type 2 diabetes mellitus and the stability of blood sugar. **Methods** Sixty male SD rats were divided into 6 groups randomly: normal control group (NC); model 1 group (M1), high-fat diet (four weeks) + STZ 35mg/(kg·bw) intraperitoneal injection; model 2 group (M2), high-fat diet (four weeks) + STZ 38mg/(kg·bw); model 3 groups (M3), high-fat diet (8 weeks) + STZ 25mg/(kg·bw); model 4 group (M4), high-fat diet (8 weeks) + STZ 30mg/(kg·bw); model 5 groups (M5), high-fat diet (10 weeks) + STZ 25mg/(kg·bw). We observed the fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), triglycerides (TG), cholesterol (TC), oral glucose tolerance test (OGTT) and glucose area under curve (AUC) of the rat model of type 2 diabetes after STZ injected. **Results** The FBG, FINS, TG, TC, blood glucose of OGTT and AUC of model groups were significantly higher than those of control group ($P < 0.01$). As the high-fat feeding time and the injection dose of STZ increasing, the type 2 diabetes model rates and mortality rates were all increased. M2 had the highest model rates and mortality rate, respectively as 90% and 50%. The model rats of M1 and M4 were respectively as 70% and 80% and compared with M2 the mortality rate was lower. The FBG of type 2 diabetes animal model in this study would reach a steady state in 2 weeks after STZ injection. **Conclusion** Forty percent HFD feeding 8 weeks with 30mg/(kg·bw) STZ is a kind of modeling method to be promoted. Type 2 diabetes animal model established by this method had characteristics of high model rate, low mortality rate and a stable blood sugar. It is recommended to use the fasting glucose of 2 week after STZ injection to determine whether getting a successful model.

Key words Type 2 diabetes; Highfat diet; Streptozotocin; Rat; Model

糖尿病是一种由胰岛素分泌相对或绝对不足引起的一种严重慢性代谢性疾病,其主要临床表现为多饮、多食、多尿及体重减轻等,同时伴随高血糖和高尿酸状态^[1]。过去几年中国糖尿人群数量迅速增加,2010 年已经达到 9240 万例,其中男性 5020 万例,女性 4220 万例^[2]。目前对糖尿病的研究虽然很多,但仍不清楚糖尿病发病的具体机制及人体病理生理变化,因此,建立一种稳定的糖尿病动物模型对研究人类糖尿病病情发展、临床转归及发病机制具有重要意义。

目前,用于科研的糖尿病动物模型包括自发性、转基因型及自行建立的动物模型。前两种模型往往仅考虑了遗传因素而忽视饮食、肥胖及环境等因素,并且来源有限和价格昂贵等特点限制了应用范围,尤其是较大规模的动物实验^[3]。自行建立糖尿病动物模型主要借助于化学药物,如链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)和四氧嘧啶对胰岛造成不同程度破坏,使胰岛素分泌相对或绝对不足而建立糖尿病动物模型。大剂量化学药物主要用于建立 1 型糖尿病模型,而在高脂饲料(high fat diet, HFD)喂养的基础上辅以小剂

量化学药物是建立 2 型糖尿病动物模型的主要方法^[4]。目前制备 2 型糖尿病动物模型的研究所用的 HFD 配方、喂养时间、STZ 注射方法和剂量并不一致,使得造模方法难以成功复制。本研究通过小梯度 STZ 剂量合并 HFD 不同喂养时间建立 2 型糖尿病大鼠模型,并进一步评价模型大鼠血糖稳定性及相关指标变化。

材料与方法

1. 试剂和仪器:STZ 购自 Sigma 公司,灭菌级。总胆固醇试剂盒(德国罗氏诊断有限公司)、甘油三酯试剂盒(德国罗氏诊断有限公司)、胰岛素放免试剂盒(瑞典 Mercodia 公司)。血液生化指标检测采用 Hitachi 7600-120 自动分析仪(日本日立公司)。FA2004N 电子天平(上海精密仪器有限公司)、雅培安妥血糖仪及其配套试纸(美国雅培公司)。

2. 实验动物:清洁级 5 周龄雄性 SD 大鼠 60 只,体重 175~200g,购自上海西普尔-必凯实验动物公司,生产许可证号:SCXK(沪)2006-0010;使用许可证号:SXK(沪)2006-0010。

3. 大鼠分组及饲养:大鼠适应性喂养 1 周,称重并按数字表法随机分为 6 组(10 只/组),正常对照组(NC 组);模型 1

组(M1组)高脂喂养4周+STZ35mg/(kg·bw)腹腔注射;模型2组(M2组)高脂喂养4周+STZ38mg/(kg·bw)腹腔注射;模型3组(M3组)高脂喂养8周+STZ25mg/(kg·bw)腹腔注射;模型4组(M4组)高脂喂养8周+STZ30mg/(kg·bw)腹腔注射;模型5组(M5组)高脂喂养10周+STZ25mg/(kg·bw)腹腔注射。正常对照组普通饲料喂养,模型组40% HFD喂养。每100gHFD中含蛋白质22.3g(20%总热量)、脂肪19.8g(40%总热量)、碳水化合物44.6g(40%总热量)、其他3.3g。所有动物自由进食和饮水,实验期间每日记录进食量,每周记录体重,实验室12h昼夜循环、温度25±2℃,相对湿度50%~70%。

4. STZ配置及注射方法:2.1g柠檬酸和2.94g柠檬酸钠分别溶解于100ml双蒸水中,按照比例混合,将pH值调为4.2~4.5即配制STZ的柠檬酸溶解液。过滤溶解液后将STZ配成1%浓度的溶液,注射前将STZ保存在冰盒中。大鼠禁食12h后,10ml/(kg·bw)的腹腔内注射剂量,正常对照组根据空腹体重腹腔注射溶剂,模型组根据空腹体重腹腔内注射相应剂量STZ溶液,STZ溶液配成后需在30min内注射完毕。采用Srinivasan等^[5]将一次性注射STZ3天后空腹血糖≥11.1mmol/L作为成模标准。

5. 血糖及生化指标检测:每周测量1次血糖,禁食12h后,使用雅培安妥血糖仪尾静脉取血检测空腹血糖(fasting blood sugar,FBG)水平。实验结束时,内眦静脉采空腹血,4℃

离心分离血清(3500r/min,10min),测量血清TC及TG水平,放免法检测空腹胰岛素(fasting insulin,FINS)水平。

6. 口服糖耐量实验:造模后第1周所有动物禁食12h后,20%葡萄糖2g/(kg·bw)腹腔注射,尾静脉取血测量0min及糖负荷后30、60、120min血糖水平。按照公式:AUC=(0min血糖值+30min血糖值)×0.5/2+(30min血糖值+60min血糖值)×0.5/2+(60min血糖值+120min血糖值)×1/2,计算葡萄糖曲线下面积。

7. 统计学方法:使用SPSS 21.0进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用One-way ANOVA统计分析,两两比较使用SNK或LSD-t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 造模前后大鼠进食及体重结果:适应性喂养1周后大鼠体重和进食量之间无统计学差异($P > 0.05$)。HFD喂养的模型组大鼠体重增长明显快于普通饲料喂养的CN组,HFD喂养4周后M1和M2组体重显著高于NC组($P < 0.01$)。随着喂养时间的增加,大鼠体重增幅逐渐降低。注射STZ后模型组进食量增加,造模后第3周M2组进食量显著高于NC组($P < 0.05$),但模型组体重却出现负增长,体重下降速度随着STZ注射剂量增加而增加,详见表1。

表 1 造模前后各组大鼠体重及进食变化情况(g)

分组	起始		STZ注射前1周		STZ注射后2周		STZ注射后3周	
	体重	进食量	体重	进食量	体重	进食量	体重	进食量
NC组	213.9±9.8	20.3±6.3	355.2±27.1	23.6±7.2	374.4±36.6	22.4±5.8	381.4±26.1	23.1±3.8
M1组	215.9±4.5	22.3±4.8	388.8±29.8**	23.5±6.8	366.5±21.2	27.3±8.2	357.5±17.4	29.8±5.2
M2组	219.3±10.9	21.8±7.6	394.6±23.6**	24.4±4.5	358.2±30.7	28.7±3.4	343.6±26.1	30.2±7.1*
M3组	210.7±18.2	23.3±8.2	439.1±21.3	25.2±6.2	399.0±31.9	27.5±5.7	388.8±26.7	28.7±4.2
M4组	211.9±14.5	20.7±7.1	428.4±23.4	25.3±4.9	394.1±17.3	27.9±4.1	380.6±30.5	29.5±7.2
M5组	216.9±12.6	22.8±5.4	456.1±13.4	27.2±6.3	419.2±23.6	30.7±6.8	410.8±17.8	31.2±3.4

与NC组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2. 成模率及动物死亡率情况:以一次性注射STZ72h后FBG≥11.1mmol/L作为判断2型糖尿病大鼠模型的成模标准,并同时观察大鼠是否出现多饮多食、尿量增多、生长迟缓、身体消瘦等糖尿病症状。M2组成模率高达80%,但死亡率同样高达50%。M4组成模率较高,死亡率却较低,分别为80%和30%。M1组成模率和死亡率分别为70%和20%。M3及M5组成模率和死亡率均较低,分别为44.4%、66.7%及11.1%、22.2%,详见表2。

3. 造模后大鼠FBG稳定性比较结果:模型组大鼠FBG整体呈先升高后下降趋势,STZ注射3天后模型组FBG明显升高,于造模后第7天达到峰值,随

表 2 模型组大鼠成模及造模后3周死亡情况

分组	n	成模		死亡	
		n	百分比(%)	n	百分比(%)
M1值	10	7	70	2	20
M2值	10	9	90	5	50
M3值	9	4	44.4	1	11.1
M4值	10	8	80	3	30
M5值	9	6	66.7	2	22.2

后3周FBG出现逐渐降低并趋于稳定的趋势。随着高脂喂养时间和STZ剂量的增加血糖呈上升趋势,表现为模型组间FBG的差异。M2组在造模后第3周血糖才达到相对稳定状态,即STZ注射剂量越大,

血糖达到稳定状态需要的时间就越长。造模后第 3、7、14 及 21 天模型组 FBG 显著高于 CN 组 ($P < 0.01$), M2 显著高于 M3 ($P < 0.05$)。造模后第 21 天 M1 组 FBG 显著高于 M3 组 ($P < 0.05$), 详见表 3。

表 3 造模后各组 FBG 比较结果 (mmol/L)

组别	FBG			
	STZ 注射后	STZ 注射后	STZ 注射后	STZ 注射后
	3 天	7 天	14 天	21 天
NC	3.9±0.5	4.5±0.4	4.2±0.4	4.3±0.5
M1 值	14.2±3.2**	17.8±5.1**	16.7±4.2**	16.1±3.7**#
M2 值	15.4±4.1**#	18.5±4.3**#	17.9±5.9**#	16.9±5.6**#
M3 值	12.2±5.2**	15.1±5.3**	14.0±4.5**	13.4±5.0**
M4 值	13.8±3.9**	16.7±4.7**	15.9±6.3**	15.4±6.1**
M5 值	13.9±5.0**	16.6±3.8**	15.6±4.5*	15.7±5.2**

与 NC 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 M3 组比较, # $P < 0.05$

4. 造模后第 3 周各组胰岛素和血脂结果:STZ 注射后第 3 周模型组 FINS、TC 及 TG 水平显著高于 NC 组 ($P < 0.01$)。随着 STZ 剂量增加 FINS 水平呈增加趋势, 表现为 M2 组 FINS 显著高于 M3、M4、M5 组 ($P < 0.05$)。随 HFD 喂养时间增加 TC 和 TG 水平同样呈增加趋势, 表现为 M5 组 TG 水平显著高于 M1 和

M2 组 ($P < 0.05$), M5 组 TC 水平显著高于 M1 和 M3 组 ($P < 0.05$), 详见表 4。

表 4 STZ 注射后第 3 周大鼠空腹胰岛及血脂比较结果

组别	FINS(μIU/ml)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
NC 组	19.97±2.12	1.65±0.13	0.63±0.14
M1 组	23.20±3.45*	2.46±0.25*#	1.84±0.15*#
M2 组	25.26±4.23*	2.51±0.31*#	1.86±0.21*
M3 组	22.07±1.78*#	2.64±0.23*	1.83±0.16*#
M4 组	23.62±3.51*#	2.67±0.27*	1.88±0.19*
M5 组	23.33±4.12*#	2.87±0.26*	1.91±0.17*

与 NC 组比较, * $P < 0.01$; 与 M2 组比较, # $P < 0.05$; 与 M5 组比较, # $P < 0.05$

5. OGTT 及 AUC 结果:造模后第 1 周 OGTT 检测中模型组在 0、30、60 及 120min 血糖水平均显著高于 NC 组 ($P < 0.01$), STZ 注射剂量较高模型组糖耐量显著低于低 STZ 剂量模型组, 表现为 M2 组 0min 及 120min 血糖显著高于 M3 组 ($P < 0.05$)。2 型糖尿病动物模型普遍存在血糖峰值延迟现象, 峰值出现在糖负荷后 60min 点。根据 AUC 公式计算血糖曲线下面积结果与 OGTT 相似。见表 5。

表 5 STZ 注射后第 1 周各组大鼠 OGTT 及 AUC 比较结果 (mmol/L)

分组	OGTT				AUC
	0min	30min	60min	120min	
NC 组	4.4±0.4	7.7±1.8	6.4±0.8	5.2±0.5	12.31±3.12
M1 组	17.8±4.5*	23.3±7.3*	24.2±7.5*	19.4±4.8*	43.92±7.35*
M2 组	18.5±6.3*	24.3±7.8*	25.3±6.9*	20.3±6.5*	45.65±7.87*
M3 组	15.1±4.6*#	22.6±6.7*	23.2±5.3*	17.5±5.3*#	41.87±6.72*#
M4 组	16.8±5.8*	23.1±7.6*	24.0±7.2*	19.4±5.9*	42.75±5.93*
M5 组	16.7±6.1*	22.7±6.6*	23.6±5.9*	18.8±6.2*	42.32±6.47*

与 NC 组比较, * $P < 0.01$; 与 M2 组比较, # $P < 0.05$

讨 论

高脂、高热量饮食是诱发胰岛素抵抗的主要危险因素, 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 指机体对胰岛素敏感度降低, 使得肌肉、脂肪等重要外周组织对葡萄糖利用率降低。IR 早期胰岛 β 细胞能够代偿性分泌高水平的胰岛素以维持血糖的稳定性, 当胰岛 β 细胞功能受损而不足以发挥代偿作用时, 就会导致糖耐量降低和 2 型糖尿病的发生^[6]。制备实验性动物模型对 2 型糖尿病发病机制和转归的研究具有重要意义, 使用高脂饮食能够诱导胰岛素抵抗, 在此基础上, 一次性注射小剂量 STZ 对胰岛功能造成损伤, 导致胰岛素分泌量不足以维持正常血糖水平而制备 2 型糖尿病动物模型^[7,8]。目前制备 2 型糖尿病动物

模型的研究对 HFD 喂养时间以及 STZ 使用剂量并无统一标准。既往研究发现^[9-11], 随着高脂喂养时间延长, 动物肥胖和胰岛素抵抗更加明显, 胰岛的负荷就越重, 制备 2 型糖尿病动物模型所要使用 STZ 剂量就越少。因此, 本研究拟通过探索 HFD 不同饲养时间和 STZ 剂量对制备 2 型糖尿病大鼠模型成功率和血糖稳定性的影响, 以寻求一种更加有效的造模方法。

本研究结果显示, HFD 饲养的模型组体重增长明显比 CN 组快, 而且均出现高脂血症, 表现为血 TG 和 TC 显著升高。STZ 注射后模型组均出现不同程度的高血糖、高胰岛素、高血脂、多饮多食、体重减轻及糖耐量受损等典型的 2 型糖尿病特征。

造模后第3天模型组FBG显著高于CN组($P < 0.01$),模型组之间血糖水平、成模率和死亡率差别较大。HFD饲养4周的M1和M2组均能成功制备2型糖尿病大鼠模型,且成模率较高,FBG平均水平高于其他模型组,由于选用的STZ剂量较高,对动物造成打击和伤害较大,大鼠出现不耐受死亡现象较明显,尤其是在造模后第1周,类似现象其他相关研究也有报道^[12,13]。造模后第1周大鼠进食量明显减少,观察发现死亡动物中出现低血糖的比例高于高血糖,分析死亡原因可能为STZ对动物造成的伤害较大,严重影响正常进食和饮水,最终出现低血糖和酮症酸中毒而死亡。HFD喂养8周联合小剂量STZ造模方案的M3和M4组同样可以制备2型糖尿病大鼠模型,但平均FBG和成模率低于M2组,尤其是M3组成模率只有44.4%,但其死亡率均低于前者。M4组成模率高达80%且死亡率较低,是一种值得推荐的造模方法。观察未成模大鼠出现不同程度的糖耐量受损特征,如进食量增多、饮水增多、尿量增多、生长迟缓、身体消瘦、大便稀软、臀部毛色枯等症状,与吴晏等^[14]报道的结果相似,动物之间个体差异可能是不成模的主要原因。HFD喂养10周后注射25mg/(kg·bw)STZ成模率虽然高于M3组,但由于高脂喂养时间长,从对造模后续相关研究及经济学角度评价,有其不可取之处。

造模后第3天模型组FBG显著升高,1周后达峰,2周后血糖基本稳定。STZ对胰岛的破坏主要在注射后72h内,这也是相关研究^[5]选择造模后第3天FBG判断造模是否成功的原因。造模后1周FBG才达到峰值水平可能与STZ通过诱导慢性炎症、自身免疫等继续攻击破坏 β 细胞有关^[15,16]。随后血糖水平逐渐降低的机制可能为早期 β 细胞遭受STZ破坏后出现代偿性迅速增生修复,恢复部分胰岛功能,这也可能是本研究中部分动物血糖出现“自我恢复现象”的原因。

本研究在相关研究的基础上,选用HFD喂养联合小剂量STZ腹腔注射的方法制备2型糖尿病大鼠模型。研究者发现40% HFD喂养8周联合30mg/(kg·bw)剂量STZ腹腔注射的方法能够成功制备2型糖尿病SD大鼠模型,该方法能够模拟人类2型糖尿病发病机制,即从饮食诱导胰岛素抵抗发展为胰岛素分泌量不足以维持正常血糖的过程。同时具有成模率高、死亡率低、血糖稳定等特点,值得推广应用于2型糖尿病的研究。本研究未能检测模型大鼠胰岛

病理变化,缺乏对胰岛 β 细胞受损情况的评价,希望后续研究给予该方面关注。

参考文献

- Wang L, Zhang Y, Xu M, *et al.* Anti-diabetic activity of vaccinium bracteatum thunb. Leaves' polysaccharide STZ-induced diabetic mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 61:317-321
- Yang WY, Lu JM, Weng JP, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *New Engl J Med*, 2010, 12:1090-1101
- 梁海霞,原海燕,李焕德,等.高脂喂养联合低剂量链脲佐菌素诱导的2型糖尿病大鼠模型稳定性观察[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(4):551-555
- Motamed-Khorasani A, Jurisica I, Letarte M, *et al.* Differentially androgen-modulated genes in ovarian epithelial cells from BRCA mutation carriers and control patients predict ovarian cancer survival and disease progression[J]. *Oncogene*, 2007, 26(2):198-214
- 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]. *Pharmacological Research*, 2005, 52:313-320
- DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin dependent) and type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 1982, 23:313-319
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26:S5-S20
- Storlien LH, James DE, Burleigh KM, *et al.* Fat feeding causes widespread in vivo insulin resistance, decreased energy expenditure, and obesity in rats[J]. *Am J Physiol* [J]. *Endocrinol Metab*, 1986, 25:E576-E583
- Zhou YS, Gao Y, Guo XH, *et al.* Effect of timely insulin treatment on protection of β cells in a rat model of type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin Med J*, 2004, 117(10):1523-1529
- 施红,金国琴,余文珍.诱导构建最佳类似人类2型糖尿病大鼠的造模方式[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(39):69-71
- 何清华,周迎生,王征,等.2型糖尿病大鼠模型制备的影响因素及其特点[J]. *中国实验动物学报*, 2007, 6:425-429
- 蒋升,谢自敬,张莉,等.链脲佐菌素诱导1型糖尿病大鼠模型稳定性观察[J]. *中国比较医学杂志*, 2006, 16(1):16-19
- 刘霆,张桂珍,卜丽莎,等.STZ小剂量多次注射诱导大鼠胰岛素依赖性糖尿病动物模型探讨[J]. *白求恩医科大学学报*, 2001, 27(6):578-580
- 吴晏,韩静,黄黎明,等.高脂喂养合并小剂量链脲佐菌素建立2型糖尿病大鼠模型[J]. *中国实验动物学报*, 2012, 2:11-15
- Donath MY, Storling J, Maedler K, *et al.* Inflammatory mediators and islet β -cell failure: a link between type 1 and type 2 diabetes[J]. *J Mol Med*, 2003, 81:455-470
- Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2004, 27:813-823

(收稿日期:2013-10-13)

(修回日期:2013-10-17)