2 型糖尿病大鼠模型的特点及评价

刘德慧¹, 邢翔飞^{2*}

(1. 三峡大学医学院, 湖北 宜昌 443002; 2. 三峡大学人民医院, 湖北 宜昌 443000)

[摘要] 随着 2 型糖尿病患者的日渐增多, 对 2 型糖尿病的研究已成为医药学界的重要课题。用于 2 型糖尿病研究的动物模型也比较多, 其中大鼠模型是应用最多的一种动物模型。作者就 2 型糖尿病大鼠模型现状做一简要概括, 并在比较中选出用于 2 型糖尿病发病机制和药物研究的理想和实用的动物模型。

[关键词] 2 型糖尿病; 动物模型; 链脲佐菌素

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)12-0212-03

Evaluation and Characteristic of Rat Model of Type 2 Diabetes

LIU De-hui¹, XING Xiang-fei^{2*}

(1. Medical College, Three Gorges University, Yichang 443002, China;

2. People's Hospital of Three Gorges University, Yichang 443000, China)

[Abstract] With increasing of the patients of type 2 diabetes, research on type 2 diabetes has become a major medical issues. Among many animal models for type 2 diabetes, the rat model is the most widely used. In this paper, we briefly summarized the current status of rat model of type 2 diabetic. To select the ideal and practical animal model for pathogenesis research and drug development for type 2 diabetes, comparisons were made.

[Key words] type 2 diabetes; animal model; streptozotocin

近年来糖尿病的发病率显著上升, 其中 2 型糖尿病的发病率约占糖尿病发病率的 90% 以上, 因此对 2 型糖尿病的防治研究已经成为各国医药学界的重要课题。随着近年来对于糖尿病治疗药物研究的深入开展, 建立比较理想的糖尿病动物模型显得尤为重要。本文就目前 2 型糖尿病大鼠的动物模型研究的现状做一综述, 并试图在比较中找出用于 2 型糖尿病发病机制和药物研究的理想和实用的动物模型。

1 2 型糖尿病大鼠模型

自 1890 年 Minkowski 和 Von Mehring 用切除狗胰腺的方法建立糖尿病动物模型以来, 国内外的许多学者在糖尿病动物模型的建立上又做了大量的工作, 到目前为止建立糖尿病动物模型的方法大致可以分为以下几种: 转基因性糖尿病动物模型、自发性糖尿病动物模型、饮食所致糖尿病动物模型、化学药物所致糖尿病动物模型及外科手术所致糖尿病动

物模型。而主要用于 2 型糖尿病动物模型的一般是前 4 种, 手术所致一般为 1 型糖尿病的动物模型。

1.1 转基因性糖尿病动物模型 通过对试验动物特定基因组表达的控制从而使该动物表现特定的遗传性状, 那么该动物就是转基因动物^[1], 通过特定基因敲除的方法可以得到糖尿病动物模型。目前有几种转基因糖尿病大鼠用于研究的报道^[2], 但总体还是处于摸索阶段。比较成熟的一般是以小鼠为试验动物模型^[3]。

1.2 自发性糖尿病动物模型 是指动物自然发生的或通过遗传育种培养而保留下来的较理想糖尿病动物模型, 减少了人为因素, 其发病过程和临床特征更接近于人类患者, 为糖尿病病因学的研究创造了条件。但其忽视了环境因素如饮食、肥胖等诱因在 2 型糖尿病发病中的作用, 而且数量极其有限, 对饲养和繁殖条件要求较高, 需一定时间发病, 价格昂贵, 只有少数研究单位采用, 因此尚不能在国内普遍应用^[4-6]。

1.2.1 肥胖的 Zucker 大鼠 出生 4~5 周后出现糖尿病, 特征为轻度糖耐量异常, 高胰岛素血症和外周胰岛素抵抗, 伴高血脂和中度高血压但无酮症表现^[7]。受常染色体隐性遗传基因影响, 其隐性基因名称为 *fa*。肥胖 Zucker 大鼠是研究

[收稿日期] 20100409(006)

[第一作者] 刘德慧, 硕士研究生, Tel: 15872638920

[通讯作者] * 邢翔飞, 主任药师, 教授, Tel: 13972002666, E-mail: xingxfemail@163.com

糖尿病血管病变如肾微血管病变的理想模型^[8-10]。

1.2.2 OLETF大鼠 是 20 世纪 80 年代发现的一种自发性 2 型糖尿病动物模型,起病慢,初期表现为多饮、多食、多尿、胰岛素抵抗和肥胖,后期表现为胰岛素缺乏,与人类 2 型糖尿病的发病极为相似,据报道是研究胰岛素抵抗干预措施的评价及其与大血管病变关系的良好动物模型^[11]。

1.2.3 GK 大鼠 该模型是以葡萄糖刺激的胰岛 细胞胰岛素释放受损为特征。脂肪和肌肉组织中胰岛素抵抗,细胞渐进性消失和胰岛纤维化是该模型的特点。不但适合糖尿病并发症如糖尿病肾病的研究,还适合于比较流行的 GBP(胃转流手术)治疗糖尿病机制方面的研究。

1.3 单纯饮食所致糖尿病动物模型 给予试验动物过量的高脂、高糖和高蛋白饮食,使动物的 细胞负荷过重而出现萎缩,从而出现以胰岛素抵抗为特征的 2 型糖尿病动物模型。张丽锋等^[12]给予 Wistar 大鼠脂肪热比为 59% 的饲料,喂养 4 周,李瑞峰等^[13]给 Wistar 大鼠饮用 12% 的果糖水,连续 6 个月,Liang 等^[14]给予 SD 大鼠高糖饮食 12 周,均能造出 2 型糖尿病动物模型。

1.4 化学药物所致糖尿病动物模型 化学药物诱导糖尿病模型是指运用化学药物损伤胰岛 细胞导致胰岛素缺乏,引起试验性糖尿病,是应用于药理学研究的经典方法。目前常用的化学药物主要有链脲佐菌素和四氧 ,此外还有用环丙庚哌甚至用一些生物或生物制品(如静注卡介苗可造出胰岛素抵抗的模型)而诱导出糖尿病的动物模型。

1.4.1 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ) 为一广谱抗菌药,对试验动物的胰岛 细胞具有高度选择性的毒性作用,有研究显示其致动物糖尿病的作用机制包括直接破坏胰岛细胞、激活自身免疫以及通过一氧化氮和自由基损伤等^[15]。低剂量的 STZ 诱导鼠类 细胞系 INS-1 凋亡,高剂量则导致其坏死^[16]。用 STZ 造模有两种方法:一是一次性大剂量 STZ 注射,朱向红等^[17]用 $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重剂量对新生雄性 Wistar 大鼠造模 9 周后发现大鼠的胰岛体积缩小, 细胞数量减少,但没完全破坏,出现符合 2 型糖尿病临床症状的模型。还有就是多次小剂量 STZ 注射。多次小剂量注射 STZ 制得的模型与 T 细胞介导的 细胞不断破坏有关,在高脂饮食的基础上多次小剂量注射 STZ 能诱导出比较理想的 2 型糖尿病动物模型,适合糖尿病本身及其多种并发症的研究^[18],是目前国内使用最普遍的一种方法。

1.4.2 四氧 (Alloxan) 四氧 致动物血糖升高主要是因为四氧 是一自由基活性剂,其产生的自由基如 H_2O_2 能直接破坏胰岛细胞导致体内胰岛素分泌绝对不足^[15],比较适合用于 1 型糖尿病的造模,也有用于 2 型糖尿病的,如古筱茹^[19]对 SD 大鼠皮下注射四氧 $1.20 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 能造出比较稳定的 2 型糖尿病的动物模型。

2 2 型糖尿病动物模型的选择

2 型糖尿病是由于胰岛素抵抗及(或)胰岛素分泌缺陷而引起的综合征,其发病机制目前还不是非常的清楚,但目

前多数研究都认为在 2 型糖尿病的发生发展过程中胰岛素抵抗起到了 1 个非常重要的作用。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病最明显的特征,有无胰岛素抵抗也是区别 1 型和 2 型糖尿病动物模型的标准。2 型糖尿病动物模型不但要动物来源广泛、经济,而且要根据研究目的以及试验条件来合理的选择。虽然有许多的动物可供选择^[20],但大鼠有其独特的优势,其生命周期短,环境条件及遗传因素容易控制,而且来源广泛,是比较理想的试验动物模型。在具体的选择上国外多选择自发型大鼠模型,其发病过程和临床特征与人类的有许多相似之处,是一种很理想的大鼠模型,特别适合糖尿病并发症的研究。但该类型大鼠对饲养和繁殖的条件要求苛刻,在近交系中常出现变异,繁殖后代的个体差异大,需要专用的动物房及专人管理,所以价格高。而且发病要一定的时间,所以在国内只有少数科研单位使用,还不能普及。转基因糖尿病大鼠模型是在染色体水平上敲除某些已知可引起 2 型糖尿病的特定基因,此模型与人类糖尿病的发病极为类似,发病机制最为接近,亦是一种比较理想的 2 型糖尿病动物模型。但制作此模型要求技术复杂,一般单位和个人不能胜任,在国内亦难以普及。单纯饮食能造模出比较好的胰岛素抵抗的动物模型,但需时长,血糖升高不明显。化学药物能造模出比较好的胰岛素分泌障碍的动物模型,但胰岛素抵抗不明显^[21],而单纯饮食和化学药物联合使用不但能造出同时具有胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺乏特征的 2 型糖尿病动物模型,而且需时短,是目前应用最为普遍的 2 型糖尿病动物造模方法^[4]。先高脂饮食诱导出胰岛素抵抗,在此基础上加用化学药物使 细胞功能出现障碍,此过程符合大多数 2 型糖尿病病人的发病过程,所以此模型比较适合用于 2 型糖尿病的研究。在化学药物的选择上以单用四氧 或链脲佐菌素为多,当然也有四氧 和链脲佐菌素联合应用的。二者在致大鼠糖尿病作用方面有许多共同点:比喻造模后测定血糖浓度的方法都比较简单,数据准确和真实,样本所需血量少等。但四氧 造模动物易出现酮症酸中毒而死亡率高^[15],对动物的肝肾亦有一定的毒副作用,且有自动缓解现象,相比之下链脲佐菌素更有优势,是目前用于 2 型糖尿病发病机制和药物研究的理想和实用的动物模型,其主要缺点就是价格较贵。

3 小结

2 型糖尿病是一个由遗传和环境因素共同决定的多因子疾病,其发病机制目前仍然未完全明了,还没有哪一种动物模型能完全反映人类 2 型糖尿病发病的复杂性,目前用高糖高脂加小剂量的链脲佐菌素注射造模的方法是较理想且实用的研究 2 型糖尿病的方法,但随着对糖尿病发病机制更深入的了解,相信糖尿病造模的方法会越来越完善,也越来越真实的反应糖尿病的发生发展过程,从而为早日治愈糖尿病这一世界性难题提供更加科学的方法和途径。

[参考文献]

[1] 冯丹. 糖尿病的动物模型[J]. 武警医学, 2007, 5

- (18): 385.
- [2] 周吉银. 糖尿病大鼠模型研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(3): 534.
- [3] Takashi Kadowaki. Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models [J]. J Clin Invest, 2000, 106 (4): 459.
- [4] 燕娟, 郭巍伟, 梁执群, 等. 2 型糖尿病大鼠模型的建立及其验证[J]. 临床和试验医学杂志, 2009, 8 (4): 5.
- [5] 赵保胜, 董淑云, 霍海如, 等. 2 型糖尿病动物模型的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11 (50): 62.
- [6] 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.
- [7] 孙兆峰, 王利, 夏作理. 2 型糖尿病动物模型研究概要[J]. 中国微循环, 2008, 12(3): 187.
- [8] Van Zwieten P A, Kam K L, Pijl A J, et al. Hypertensive diabetic rats in pharmacological studies [J]. Pharmacol Res, 1996, 33(2): 95.
- [9] Si-Hoon Park, Steven P Marso, Zhongmin Zhou, et al. Neointimal hyperplasia after arterial injury is increased in a rat model of non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. Circulation, 2001, 104: 815.
- [10] 高秀娟, 马会霞, 江春花. 2 型糖尿病动物模型研究概况[J]. 华北煤炭医学院学报, 2009, 11(6): 783.
- [11] 袁明霞, 高妍, 郭晓蕙, 等. 自发性 2 型糖尿病大鼠主动脉形态学改变与胰岛素受体底物 1 的表达[J]. 中国微循环, 2007, 11(1): 27.
- [12] 张丽锋, 毕会民, 王蜀鄂, 等. 葛根素对胰岛素抵抗大鼠脂肪组织中糖原合成酶激酶 3 表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(12): 1340.
- [13] 李瑞峰, 魏树珍, 李莉, 等. Wistar 大鼠 2 型糖尿病模型的建立[J]. 山东大学学报: 医学版, 2002, 40 (4): 321.
- [14] Liang-Yi Wu, Chi-Chang Juan, Lucy Sun Hwang, et al. Green tea supplementation ameliorates insulin resistance and increases glucose transporter IV content in a fructose-fed rat model [J]. Eur J Nutr, 2004, 43: 116.
- [15] 孙焕, 陈广, 陆付耳. 介绍几种诱发性糖尿病动物模型[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(2): 65.
- [16] Saini K S, Thompson C, Winterford C M, et al. Streptozotocin at low doses induces apoptosis and at high doses causes necrosis in a murine pancreatic beta cell line, INS-1[J]. Biochem Mol Biol Int, 1996, 39(6): 1229.
- [17] 朱向红, 红心蕊, 吴家祥, 等. NIDDM 大鼠模型的建立及其病理学观察[J]. 临床与试验病理学杂志, 1995, 15(6): 541.
- [18] Omar Andrade Rodrigues Filho, Val eria Paula Sassoli Fazan. Streptozotocin induced diabetes as a model of phrenic nerve neuropathy in rats [J]. J Neurosci Methods, 2006, 151, 131.
- [19] 古筱茹. 不同剂量四氧 皮下注射对大鼠糖尿病模型稳定性的影响[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(7): 953.
- [20] Romel Somwar, Xiangping Fang, Gary Sweeney. Models of type 2 diabetes[J]. Drug Discovery Today, 2005, 2 (3): 183.
- [21] 穆松牛, 高云, 万福. 链脲佐菌素加高糖高脂饮食复制大鼠 2 型糖尿病模型[J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(2): 19.
- [责任编辑 蔡仲德]

(上接第 211 页)

- [11] 向大雄, 李焕德, 罗杰英, 等. 葛根总黄酮生物黏附性缓释片在家犬体内的药动学及生物利用度的研究[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40 (7): 532.
- [12] 陈卫, 朱春燕. 三七总皂苷胃肠道生物黏附片的体外释药及黏附特性考察[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41 (12): 917.
- [13] 高朝霞, 蒋学华, 陈霞, 等. 生物黏附神衰果素缓释片体外释放度及组织黏附力研究[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41 (7): 526.
- [14] 张向荣, 王岩, 尹凤强, 等. 总丹酚酸胃内滞留缓释片的研制[J]. 中成药, 2003, 25 (5): 349.
- [15] 王立平, 贾桂馨, 齐艳霞, 等. 复方止血药膜治疗鼻中隔黏膜糜烂及出血疗效观察[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 1998, 6 (1): 23.
- [16] 张文, 张日茂, 姜磊, 等. 溃疡鼻膜的研制及疗效观察[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 1998, 6 (1): 21.
- [17] 辛国爱. 鼻通泰膜的制备和质量分析[J]. 时珍国药研究, 1997, 8 (4): 362.
- [18] 申艳香, 刘香臣. 复方替硝唑膜剂治疗宫颈糜烂 100 例[J]. 西北药学杂志, 2000, 15 (6): 277.
- [19] 姜厚德. 桃花散涂膜剂的制备和应用[J]. 基层中药杂志, 1996, 10 (2): 24.
- [20] 葛振华. 复方硫酸锌眼用膜剂制备及临床观察[J]. 中国实用眼科杂志, 1996, 14 (7): 395.
- [责任编辑 仝燕]