

6种2型糖尿病动物模型中生化 and 病理改变的比较

裴天仙, 郭景玥, 王春雨, 滕晋莹, 张 洲, 徐义涵, 郭传敏, 张金晓*, 胡金芳*

天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300462

摘要: 目的 比较6种常见2型糖尿病动物模型的生化指标和胰岛、肝脏的组织病理学改变。方法 大鼠、小鼠各32只, 随机分为8组: 大鼠对照组、大鼠高脂高糖+四氧嘧啶组、大鼠高脂高糖+链脲佐菌素组、ZDF大鼠组、小鼠对照组、db/db小鼠组、ob/ob小鼠组和KK-ay小鼠组。制备2型糖尿病模型: 高脂高糖+四氧嘧啶组和高脂高糖+链脲佐菌素组, 喂饲高脂高糖饲料6周后, 分别ip 1次150 mg/kg剂量的四氧嘧啶和30 mg/kg的链脲佐菌素, ZDF大鼠喂饲Purina#5008饲料6周; C57BL、db/db和ob/ob小鼠普通饲料、KK-ay小鼠高脂饲料喂养8周。每周测定体质量; 腹主动脉取血, 全自动生化分析仪测定血清空腹血糖(FBG)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL), Elisa法检测血清中空腹胰岛素(FINS)水平。剖取胰腺、肝脏进行HE染色, 于光学显微镜下观察组织病理学变化。结果 与对照组比较, 高脂高糖+四氧嘧啶及高脂高糖+链脲佐菌素组大鼠体质量增长幅度更大; ZDF大鼠组体质量缓慢降低; 血脂、血糖和胰岛素测定结果显示, 与大鼠对照组比较, 高脂高糖+四氧嘧啶组和高脂高糖+链脲佐菌素组FBG、TC、TG均显著升高($P<0.01$), FINS显著降低($P<0.01$); ZDF大鼠组FBG、TC、TG、HDL和FINS均显著升高($P<0.05$ 、 0.01)。与小鼠对照组比较, db/db、ob/ob、KK-ay小鼠组FBG、TC、TG、HDL、LDL和FINS均显著升高($P<0.05$ 、 0.01) (其中db/db小鼠LDL除外)。组织病理学检查结果显示, 与大鼠对照组比较, 高脂高糖+四氧嘧啶组与高脂高糖+链脲佐菌素组胰岛萎缩, 体积减小, 数量减少, 分布稀疏, 形态极不规则, 胰岛细胞空泡样变, 数目减少, β 细胞坏死凋亡; 肝脏可见不同程度的肝细胞空泡变性; ZDF大鼠组胰岛萎缩, 体积减小, 形状不规则, 边界不清, 炎细胞浸润, 纤维组织增生, 岛内 β 细胞凋亡, 形态不清, 排列紊乱; 轻微至轻度肝细胞空泡变性。与小鼠对照组比较, db/db、ob/ob、KK-ay小鼠组均可见胰岛增生、肥大, 岛内 β 细胞核增多、密集, 胞浆减少, 排列紊乱; 中至重度肝细胞空泡变性。结论 6种大鼠2型糖尿病模型脂质代谢紊乱, 可致肝脏空泡变性和胰岛的病理改变。其中3种大鼠2型糖尿病模型可致胰岛的退行性病变, 3种小鼠2型糖尿病早期模型可致胰岛的代偿性增生肥大的病变。

关键词: 大鼠; 小鼠; 2型糖尿病; 胰岛; 肝脏; 病理; 生化

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)09-1740-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.011

Comparison of biochemical and pathological changes in six type 2 diabetic animal models

PEI Tianxian, GUO Jingyue, WANG Chunyu, TENG Jinying, ZHANG Zhou, XU Yihan, GUO Chuanmin, ZHANG Jinxiao, HU Jinfang

TIPR Drug Assessment Co.Ltd, Tianjin 300462, China

Abstract: Objective The biochemical indexes and the histopathological changes of islet and liver in six common type 2 diabetic animal models were compared, providing help for the related experimental research of type 2 diabetes. **Method** Rats and mice of each 32, divided into eight groups, eight rats in each group, including control group of rats (SD rats), high fat and high glucose+ALX group (SD rats), high fat and high glucose+STZ group (SD rats), ZDF rats, control group of mice (C57BL mice), db/db mice, ob/ob mice and KK-ay mice. Type 2 diabetes mellitus models were established: rats in high fat and high glucose + ALX group and high fat and high glucose + STZ group were fed with high fat and high glucose diet for six weeks, and following with once ip of 150 mg/kg of ALX and 30 mg/kg of STZ, respectively, ZDF rats were fed with Purina#5008 diet for six weeks; C57BL, DB/DB and ob/ob

收稿日期: 2020-03-23

基金项目: 国家科技重大新药创制项目(2015ZX09501004)

第一作者: 裴天仙, 女, 副研究员, 研究方向为毒性病理。Tel: (022)84845246 E-mail: peitx@tjipr.com

*通信作者: 张金晓, 女, 研究员, 研究方向为毒理、药理。Tel: (022)84845258 E-mail: zhangjx@tjipr.com

胡金芳, 女, 研究员, 研究方向为毒理药理。Tel: (022)84845243 E-mail: hujf@tjipr.com

mice were fed with normal diet and KK-ay mice were fed with high-fat diet for eight weeks. Fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), TC, TG, HDL, LDL were measured in the anterior abdominal aorta, and the pathomorphological observation of the pancreas and liver was taken. **Result** The results of body weight measurement showed that: during the experiment, the body weight increased significantly in the control group of rats, high fat and high glucose+ALX group, high fat and high glucose+STZ group, and decreased slowly in the ZDF group; the body weight increased slowly in the control group of mice, db/db mice group, the ob/ob mice group and the KK-ay mice group. The results of blood lipid, blood glucose and fasting insulin showed that: compared with the control group of rats, FBG, TC and TG in high fat and high glucose+ALX group and high fat and high glucose+STZ group were significantly increased ($P < 0.01$), FINS were significantly decreased ($P < 0.01$); FBG, TC, TG, HDL and FINS in ZDF group were significantly increased ($P < 0.05$, 0.01). Compared with the control group of mice, the FBG, TC, TG, HDL, LDL and FINS in the db/db mice, the ob/ob mice and the KK-ay mice increased significantly ($P < 0.05, 0.01$). (except for the LDL value of db/db mice). The histopathological findings showed that, compared with the control group of rats, high fat and high glucose+ALX group and high fat and high glucose+STZ group islet atrophy, shape is irregular, sparse distribution, islet cell vacuolar degeneration, necrosis and apoptosis of beta cells; liver showed different degrees of liver cell degeneration; In the ZDF group, the islets were irregular in shape, unclear in boundary, inflammatory cell infiltration, fibrous tissue hyperplasia, apoptosis in the island cells, unclear morphology, disorder in arrangement, slight to mild vacuolar degeneration of hepatocytes. Compared with C57BL mice, db/db mice, ob/ob mice and KK-ay mice showed islet hyperplasia and hypertrophy, increased beta cells, decreased cytoplasm and arranged disorder; moderate to severe hepatocyte vacuolar degeneration. **Conclusion** The metabolic disorder of glucose and lipid in the six models of type 2 diabetic rats could lead to hepatic vacuolation and the pathological changes of islets. Among them, three kinds of rat models of type 2 diabetes can cause the degeneration of islets, and the early models of type 2 diabetes in three mice can cause compensatory hyperplasia and hypertrophy of the islets.

Key words: rats; mice; type 2 diabetes; islets; liver; pathology; biochemistry

糖尿病是一类由遗传、环境、免疫等多种疾病因素引起的以慢性血糖水平增高为特征的全身慢性代谢性疾病,其中2型糖尿病占90%以上,其发病机制包括胰岛素抵抗^[1]及胰岛素分泌不足^[2]。尽早对糖尿病进行防治,尤其是对控制血脂、保护胰岛β细胞的功能这些方面,在学术界日益受到重视和关注^[3]。

在人类糖尿病临床研究中,病理学研究受到一定程度制约。而糖尿病实验动物模型则有诸多优势,比如试验终点可以对动物各脏器进行相关组织病理研究,进而探讨疾病的发病机制、治疗、预后等。糖尿病模型主要包括自发型、诱导型(采用特殊配方饮食、化学药物、手术干预单独或共同诱导所致)和基因工程动物模型。本研究对目前常用的啮齿类动物2型糖尿病模型的空腹血糖、血脂四项、胰岛素及肝脏、胰腺内胰岛组织病理学改变作了比较和总结。

1 材料

1.1 动物

体质量为 (140 ± 20) g的SD大鼠和12周龄的ZDF大鼠,SPF级,雄性,购买于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物许可证号SCXK(京)2016-0006; C57BL/6J、db/db、ob/ob和KK-ay小鼠,SPF级,雄性,4~5周龄,北京华阜康生物科技股份

有限公司提供,实验动物许可证号SCXK(京)2015-0004。

1.2 试剂及仪器

四氧嘧啶,批号045K2623;链脲佐菌素,批号18883-66-4,购自美国Sigma公司;血糖和血脂四项[胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL)]试剂盒,购自罗氏诊断产品(上海)有限公司。罗氏全自动生化分析仪(Cobas 8000 c 701);Olympus BX53普通光学显微镜及Olympus DP71显微摄影系统;樱花IVS-410型推拉式切片机;Beckman低温离心机。

2 方法

2.1 动物模型制备^[4-5]

SD大鼠24只,ZDF大鼠8只,雄性,饲养温度 $20 \sim 26^{\circ}\text{C}$,相对湿度40%~70%,定量喂食,自由饮水。适应性喂养3 d后,采用随机数字表法将SD大鼠分为3组(每组8只):对照组,喂饲基础饲料;高脂高糖+四氧嘧啶组和高脂高糖+链脲佐菌素组,喂饲高脂高糖饲料(10%猪油,15%蔗糖,2%胆固醇,0.2%胆酸盐,1%食盐,2%麻油,5%花生,10%鸡蛋,54.8%基础饲料)。6周时,高脂高糖+四氧嘧啶组大鼠ip 1次150 mg/kg剂量的四氧嘧啶水溶液(四氧嘧啶临用前用生理盐水配制,15 g/L,10 min内用完);高脂高糖+链脲佐菌素组ip 1次30 mg/kg的链

脲佐菌素(链脲佐菌素临用前用枸橼酸钠缓冲液配制, 0.1 mol/L, pH 4.5, 10 min 内用完)造模。1 周后剖杀, 于实验 0、1、2、3、4、5、6、7 周末称体质量; 12 周龄 ZDF 大鼠饲喂 Purina#5008 饲料(蛋白质 23.75%、总脂肪 7.55%、粗纤维 4.00%、消化能 14.6 kJ/kg)饲喂 6 周后剖杀, 于 0、1、2、3、4、5、6 周末称体质量。

4~6 周龄小鼠 32 只, 分为 4 组, 每组 8 只, 分别是小鼠(C57BL)对照组、db/db 小鼠组、ob/ob 小鼠组和 KK-ay 小鼠组, C57BL、db/db 和 ob/ob 小鼠普通饲料喂养, KK-ay 小鼠高脂料(每克饲料含 58% 脂肪, 25.6% 碳水化合物, 16.4% 蛋白质)喂养, 8 周后剖杀, 于实验 0、1、2、3、4、5、6、7、8 周末称体质量。上述各组大、小鼠于剖杀前腹主动脉取血, 测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)和血脂(TC、TG、LDL 和 HDL), 剖取肝脏、胰腺, 通过石蜡切片 HE 染色, 对肝脏及胰腺组织中胰岛进行组织病理学观察。

2.2 观察指标

2.2.1 血糖、血脂的测定 实验结束, 大鼠/小鼠禁食 18 h, 不禁水, ip 20% 乌拉糖麻醉, 腹主动脉取血, 置于生化采血管内, 充分混匀, 低速离心机离心, 3 000 r/min 离心 20 min, 留上清液, 全自动生化分析仪测定血清 TC、TG、LDL、HDL 和 FBG, Elisa 法检测血清中 FINS 水平。

2.2.2 肝脏、胰腺病理形态学观察 肝脏、胰腺置

于福尔马林固定液中, 24~48 h 后, 常规取材、脱水、包埋、切片、HE 染色和封片, 于光学显微镜下观察组织病理学变化。在病理研究中, 病变严重程度分级是对病变或疾病过程的主观半定量评价方法, 但是严重程度分级不是绝对的, 而是代表病变与研究中其他动物类似病变的相对程度。在本研究中, 肝脏和胰腺病理变化程度与等级标准见表 1。

2.3 统计学处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 SPSS 11.5 统计分析系统, 组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 体质量测定结果

对照组、高脂高糖+四氧嘧啶组、高脂高糖+链脲佐菌素组大鼠平均体质量由实验前的 200.2、198.0、206.0 g, 7 周增长到 342、435.8、440.9 g, 与对照组比较, 高脂高糖+四氧嘧啶及高脂高糖+链脲佐菌素组大鼠体质量增长幅度更大; ZDF 大鼠组的体质量由实验前的 340.9 g, 6 周后降至 307.35 g。

小鼠对照组体质量由实验前的 18.65 g, 8 周增长到 25.87 g; db/db 小鼠组、ob/ob 小鼠组、KK-ay 小鼠组由实验前的 38.1、38.56、36.32 g, 8 周增长到 43.98、44.11、41.65 g, 这 3 组小鼠体质量增长幅度没有明显差异。各组大小鼠体质量变化见图 1。

3.2 血糖、血脂和胰岛素测定结果

与小鼠对照组比较, 高脂高糖+四氧嘧啶和高

表 1 肝脏和胰腺 HE 染色病理改变的分级标准

Table 1 Standard of pathological changes degree for liver and pancreas by HE staining

组织	病变分级标准	等级
肝脏	肝脏组织结构清晰, 肝细胞索排列有序, 中央静脉及汇管区均未见异常	—
	极少量肝细胞轻微空泡变性	±
	少量肝细胞轻度空泡变性	+
	较多肝细胞中度空泡变性	++
	大量肝细胞重度空泡变性	+++
胰腺	胰腺内胰岛结构清晰规则, 边界分明, 胰岛细胞排列有序, 形态清晰, 胞浆丰富	—
	(大鼠)极少量胰岛萎缩, 呈轻微病变	±
	(小鼠)极少量胰岛增生、肥大, 呈轻微病变	±
	(大鼠)少量胰岛萎缩, 数量减少, 形态不规则, 胰岛内少量β细胞凋亡, 呈轻度病变	+
	(小鼠)少量胰岛增生、肥大, 岛内β细胞核增多、密集, 胞浆减少, 排列紊乱, 呈轻度病变	+
	(大鼠)较多胰岛萎缩, 数量减少, 形态极不规则, 炎细胞浸润, 纤维组织增生, 胰岛内较多β细胞减少凋亡, 形态不清, 排列紊乱, 呈中度病变	++
	(小鼠)较多胰岛增生、肥大, 岛内较多β细胞核增多、密集, 胞浆减少, 排列紊乱, 呈中度病变	++
	(大鼠)大量胰岛萎缩, 数量减少, 形态极不规则, 炎细胞浸润, 纤维组织增生, 胰岛内大量β细胞减少凋亡, 形态不清, 排列紊乱, 呈重度病变	+++
	(小鼠)大量胰岛增生、肥大, 岛内大量β细胞核增多、密集, 胞浆减少, 排列紊乱, 呈重度病变	+++

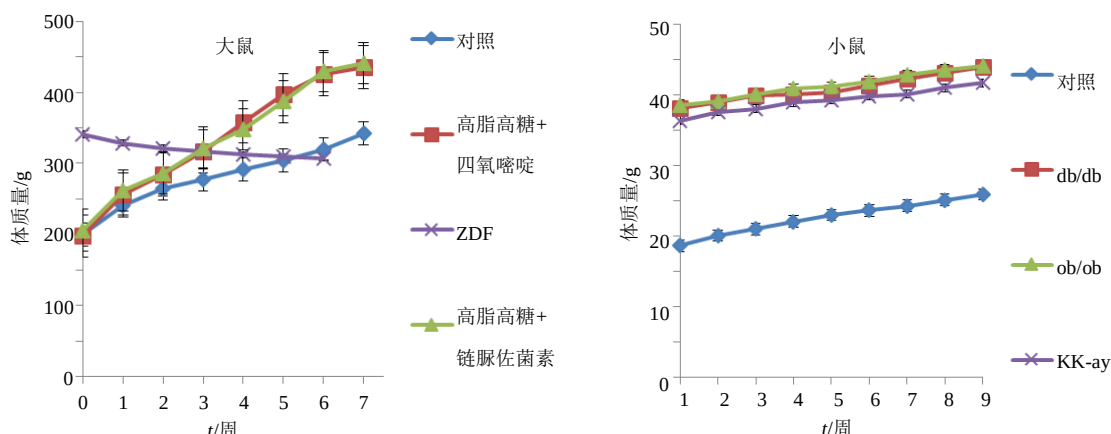


图1 各组大、小鼠体质量变化

Fig. 1 Weight changes of rats in each group

脂高糖+链脲佐菌素组FBG、TC、TG均显著升高($P<0.01$), FINS显著降低($P<0.01$), HDL有降低趋势, LDL有升高趋势; ZDF大鼠组FBG、TC、TG、HDL和FINS均显著升高($P<0.05$ 、 0.01), LDL有升高趋势。

与小鼠对照组比较, db/db小鼠组、ob/ob小鼠组、KK-ay小鼠组FBG、TC、TG、HDL和FINS均显著升高($P<0.05$ 、 0.01), ob/ob小鼠组、KK-ay小鼠组LDL均显著升高($P<0.01$)。结果见表2。

3.3 组织病理形态学观察结果

组织病理学检查结果显示, 大鼠对照组胰腺内胰岛结构清晰规则, 边界分明, 胰岛细胞排列有序, 形态清晰, 胞浆丰富(—, 8/8); 高脂高糖+四氧嘧啶组(+++, 5/8; +, 3/8)与高脂高糖+链脲佐菌素组(+++, 6/8; +, 2/8)胰岛萎缩, 体积减小, 数量减少, 分布稀疏, 形态极不规则, 胰岛细胞空泡样病变, 数目减少, β 细胞坏死凋亡; ZDF大鼠组胰岛萎

缩, 体积减小, 形状不规则, 边界不清, 炎细胞浸润, 纤维组织增生, 岛内 β 细胞减少凋亡, 形态不清, 排列紊乱(+++, 6/8; +, 2/8)。

C57BL小鼠组胰腺内胰岛结构清晰规则, 边界分明, 胰岛细胞排列有序, 形态清晰, 胞浆丰富(—, 8/8); db/db小鼠组(+++, 6/8; +, 2/8)、ob/ob小鼠组(+++, 5/8; +, 3/8)、KK-ay小鼠组(+++, 6/8; +, 2/8)均可见胰岛增生、肥大, 岛内 β 细胞核增多、密集, 胞浆减少, 排列紊乱。

大鼠对照组肝脏组织结构清晰, 肝细胞索排列有序, 中央静脉及汇管区均未见异常(—, 8/8); 高脂高糖+四氧嘧啶组(+++, 2/8; ++, 3/8; +, 2/8; ±, 1/8)与高脂高糖+链脲佐菌素组(+++, 3/8; ++, 2/8; +, 1/8; ±, 2/8)可见不同程度的肝细胞空泡变性; ZDF大鼠组可见轻微至轻度肝细胞空泡变性(+, 5/8; ±, 3/8); C57BL小鼠组肝脏组织结构清晰, 肝细胞索排列有序, 中央静脉及汇管区均未见

表2 各组大鼠/小鼠生化指标(FBG、TC、TG、HDL、LDL)的变化($\bar{x}\pm s, n=8$)Table 2 Changes of biochemical indexes (FBG, TC, TG, HDL and LDL) of rats and mice in each group ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	FBG/ (mmol·L ⁻¹)	FINS/ (μg·mL ⁻¹)	TC/ (mmol·L ⁻¹)	TG/ (mmol·L ⁻¹)	HDL/ (mmol·L ⁻¹)	LDL/ (mmol·L ⁻¹)
大鼠对照	4.10±0.37	0.43±0.18	3.40±0.67	1.18±0.28	1.47±0.14	0.78±0.16
高脂高糖+四氧嘧啶	22.27±4.76 ^{##}	0.27±0.08 [#]	5.10±0.29 ^{##}	1.92±0.56 ^{##}	1.39±0.36	0.81±0.23
高脂高糖+链脲佐菌素	21.60±3.97 ^{##}	0.26±0.05 [#]	5.16±0.41 ^{##}	1.88±0.21 ^{##}	1.42±0.54	0.80±0.33
ZDF大鼠	21.38±4.13 ^{##}	0.66±0.16 [#]	5.82±0.67 ^{##}	5.21±1.03 ^{##}	3.01±0.65 ^{##}	0.98±0.24
小鼠对照	6.09±1.58	0.49±0.10	2.48±0.25	0.93±0.14	2.03±0.27	0.29±0.09
db/db小鼠	21.28±4.06 ^{**}	2.28±1.27 ^{**}	3.49±0.65 ^{**}	1.90±0.69 ^{**}	2.81±0.48 ^{**}	0.28±0.11
ob/ob小鼠	20.17±3.86 ^{**}	2.17±1.06 ^{**}	4.16±0.87 ^{**}	2.02±0.42 ^{**}	3.57±0.69 ^{**}	0.92±0.46 ^{**}
KK-ay小鼠	15.46±3.01 ^{**}	2.04±0.86 ^{**}	5.03±0.69 ^{**}	1.29±0.40 [*]	3.66±0.95 ^{**}	0.86±0.20 ^{**}

与大鼠对照组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$; 与小鼠对照组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$

[#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs rat control group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs mice control group

异常(-, 8/8); db/db 小鼠组(+++, 5/8; ++, 3/8)、ob/ob 小鼠组(+++, 6/8; ++, 2/8)、KK-ay 小鼠组(+++, 7/8; ++, 1/8)均可见中至重度肝细胞空泡变性。结果见图2、3。

4 讨论

糖尿病已成为继心血管、肿瘤之后的第三大威胁人类健康的非传染性疾病, 预计到2035年, 患糖尿病人数将增长55%, 达到6亿^[6-7]。2型糖尿病的发病原因和机制非常复杂, 遗传因素对2型糖尿病的发病起重要作用, 但在病程进展过程中则受环境影响而产生变异。在基因缺陷基础上, 胰岛素抵抗和胰岛素分泌障碍, 导致胰岛素调控葡萄糖代谢能

力下降^[8], 多数学者认为胰岛素抵抗系原发异常, 但很可能是二者均需存在, 只是表现先后、轻重不一而已。

四氧嘧啶是一种 β 细胞毒剂, 主要通过产生超氧自由基选择性破坏胰岛 β 细胞, 使细胞内DNA和mRNA受损, 导致细胞死亡, 血中胰岛素浓度下降及高血糖产生, 进而引发酮症^[9-10]。链脲佐菌素对一些种属的实验动物胰岛 β 细胞也具有高度选择性的毒性作用^[11], 但在豚鼠和人不引起, 一般采用大鼠和小鼠制造动物模型。链脲佐菌素分子中的葡萄糖基可使其进入胰岛 β 细胞, 引起细胞核染色体凝集、伸长和浓缩, 导致 β 细胞的损害, 最终胰岛素

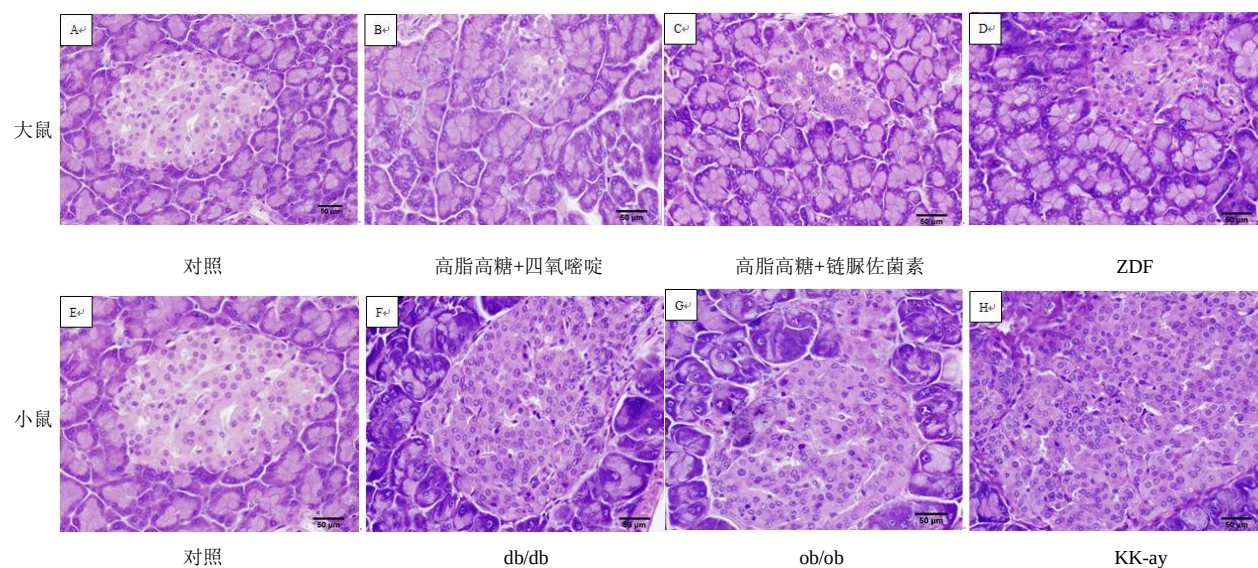


图2 各组大鼠/小鼠胰岛(HE, ×400)染色结果

Fig. 2 HE (×400) staining results of rat/mice islet in each group

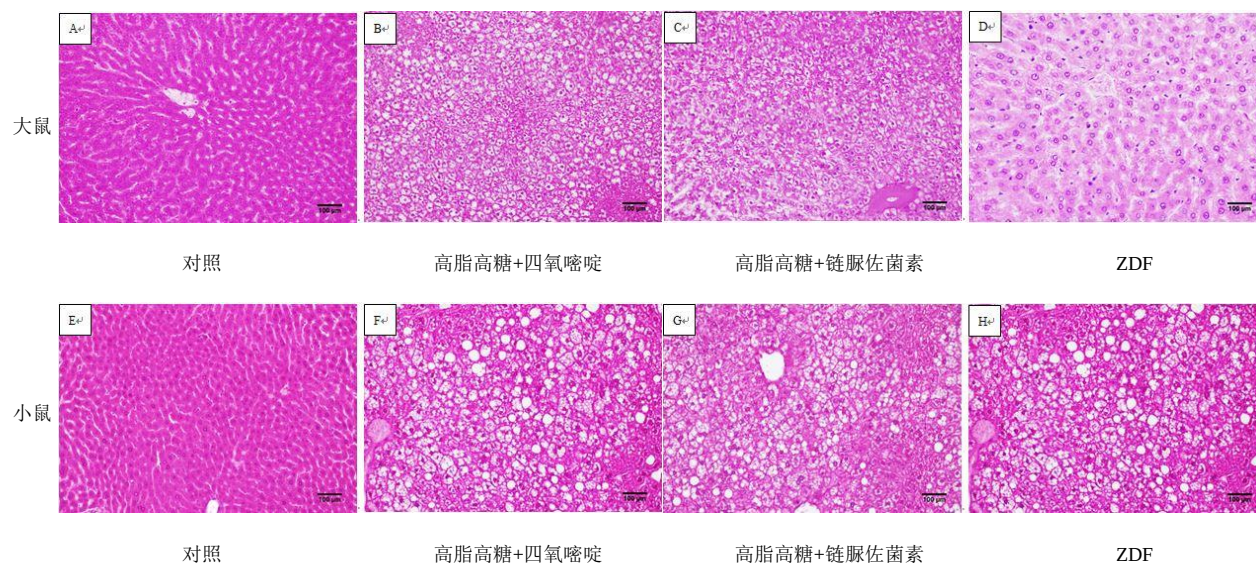


图3 各组大鼠/小鼠肝脏(HE, ×200)染色结果

Fig. 3 HE (×200) staining results of rat/mice liver in each group

分泌不足致高血糖。本实验选择单次ip给予150 mg/kg 四氧嘧啶和30 mg/kg 链脲佐菌素造模,在这个剂量下,动物死亡率低,造模效果好。在本实验中,SD大鼠,高脂高糖喂饲致血脂代谢异常,诱发胰岛素抵抗,化学试剂通过选择性破坏胰岛 β 细胞而诱导糖尿病,研究结果显示:与大鼠对照组比较,高脂高糖+四氧嘧啶组和高脂高糖+链脲佐菌素组大鼠体质量增长幅度更大,FBG显著升高,FINS降低,血脂中TC和TG值显著升高;胰岛萎缩,体积减小,数量减少,分布稀疏,形态极不规则,胰岛细胞空泡样变,数目减少, β 细胞坏死凋亡;肝脏中肝细胞可见不同程度的空泡变性。四氧嘧啶和链脲佐菌素选择性破坏胰岛 β 细胞,导致其坏死凋亡,分泌胰岛素减少,在胰岛素抵抗的基础上,进一步致血糖升高。

ZDF大鼠是在肥胖型Zucker大鼠中发现的,能够发展成严重的2型糖尿病的大鼠。ZDF大鼠肥胖较轻但胰岛素抵抗更严重,该大鼠经特殊饲料诱导后,才出现糖尿病表现,还会出现胰岛素抵抗、高血脂以及各种并发症^[12],与人类2型糖尿病发病进程相似。在本实验中,ZDF大鼠组的体质量缓慢降低,与大鼠对照组比较,18周龄的ZDF大鼠空腹血糖显著升高,血胰岛素升高,血脂中TC、TG和HDL值亦显著升高;胰岛萎缩,体积减小,形状不规则,边界不清,炎细胞浸润,纤维组织增生,岛内 β 细胞减少凋亡,形态不清,排列紊乱;肝脏中肝细胞空泡变性程度较轻,呈轻微至轻度。

ob/ob小鼠和db/db小鼠均为美国Jackson实验室发现的自发性基因突变小鼠。ob/ob小鼠由Ingalls于1949年发现,这种小鼠的肥胖是由于肥胖基因(Obese Gene, OB Gene)发生了隐性突变引起的,这株小鼠也因此得名ob/ob小鼠^[13]。而db/db小鼠由Bar Harbor于1966年在C57BLKS/J(BKS)近交系中发现,它是位于小鼠4号染色体的瘦素受体(Leptin receptor)基因发生突变所致高血糖^[14]。KKay小鼠由Lataste于1977年首次报道^[15],是在KK小鼠的基础上转入突变毛色基因(ay)而成。Ay基因不仅影响小鼠的毛色,使呈黄色,而且可出现肥胖、高血糖、高血脂和高胰岛素血症等代谢异常综合征,其发病是在遗传易感的基础上加环境因素而诱发,与人类2型糖尿病表现极为相似。Homo-Delarche等^[16]也报道2型糖尿病动物模型在病程早期出现胰岛代偿性增生肥大,随病程进展逐渐出现胰岛数量减少、体积缩小、细胞凋亡、炎症和纤维

化,提示胰岛 β 细胞凋亡是造成其功能受损的重要原因,进而致胰岛结构破坏、功能受损,最终致血糖难以控制。本研究结果显示,C57BL小鼠对照组、db/db、ob/ob和KK-ay小鼠组的动物体质量均缓慢增长,增长幅度较小;与C57BL小鼠对照组比较,12周龄的db/db、ob/ob和KK-ay小鼠组空腹血糖均显著升高,血胰岛素升高,血脂四项亦显著升高(除了db/db小鼠的LDL值没变化外);胰岛增生、肥大,岛内 β 细胞核增多、密集,胞浆减少,排列紊乱。上述3种2型糖尿病动物模型12周龄处于病程早期,血糖、血脂显著升高,胰岛代偿性的增生肥大,胰岛素分泌增加,但是有胰岛素抵抗,血糖却升高。

在本研究中,我们对常见6种2型糖尿病模型鼠的血糖血脂及血清胰岛素进行测定比较,肝脏、胰岛的组织病理变化进行了比较和评价,发现6种模型中均有血清胰岛素水平的改变(升高或降低),血糖和血脂代谢的异常,可致血液中血糖和血脂水平升高,肝脏空泡变性和胰岛的病理改变。然而,每种糖尿病模型鼠的病变又不尽相同。本实验中的6种模型动物均可导致FBG、TC、TG显著升高,其中ZDF大鼠TG升高得尤其明显;HDL的测定值在ZDF大鼠、db/db、ob/ob和KK-ay小鼠组均显著升高,而LDL的测定值则仅在ob/ob和KK-ay小鼠组显著升高;高脂高糖+四氧嘧啶和高脂高糖+链脲佐菌素模型大鼠血胰岛素显著降低,db/db、ob/ob、KK-ay小鼠和ZDF大鼠血胰岛素显著升高;6种模型动物均可导致胰腺中胰岛的发生病理改变,其中3种大鼠2型糖尿病模型可致胰岛的萎缩退行性病变,3种小鼠2型糖尿病早期模型可致胰岛的代偿性增生肥大的病变。6种模型动物均可导致肝脏的空泡变性,其中ZDF大鼠组的病变较轻。本研究对于不同试验糖尿病模型鼠的选择有一定的指导意义,对于进一步探明糖尿病的病因、发病机制、病理变化、早期诊断及防治药物的研究与开发亦有一定的帮助。

参考文献

- [1] Prasad R B, Groop L. Genetics of type 2 diabetes pit-falls and possibilities [J]. Genes (Basel), 2015, 6(1): 87-123.
- [2] Thomsen S K, Ceroni A, Vandebunt M, et al. Systematic functional characterization of candidate causal genes for type 2 diabetes risk variants [J]. Diabetes, 2016, 65(12): 3805-3811.
- [3] Rizvi A A. Treatment of type 2 diabetes with biphasic insulin analogues [J]. Eur Med J Diabetes, 2016, 4(1): 74-83.

- [4] 赵典红, 李珊珊, 张夏婷, 等. 八宝景天总黄酮对四氧嘧啶糖尿病大鼠的降血糖作用 [J]. 湘南学院学报: 医学版, 2019, 21(1): 12-16.
- [5] Barriere D A, Noll C, Roussy G, et al. Combination of high-fat/high-fructose diet and low-dose streptozotocin to model longterm type-2 diabetes complications [J]. Sci Rep, 2018, 8(2): 424.
- [6] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 等. 2型糖尿病报告发病率研究进展 [J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1): 37-39.
- [7] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. Diabetes Res Clin PR, 2014, 103(2): 137-149.
- [8] Asante E. Interventions to promote treatment adherence in type 2 diabetes mellitus [J]. Br J Community Nurs, 2013, 18(6): 267-274.
- [9] Kasiviswanath R, Ramesh A, Kumar K E. Hypoglycemic and antihyperglycemic effect of *Gmelina asiatica* LINN in normal and in alloxan induced diabetic rats [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28: 729-732.
- [10] 刘宏娟. 干细胞及干细胞治疗糖尿病: 中国临床试验注册信息分析 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(6): 975.
- [11] Rathi P, Pant K K, Dixit R K, et al. An evaluation of the preventive role of *ficus religiosa* on high fat diet and low dose streptozotocin induced diabetes mellitus in rats [J]. J Diabetes Metab Dis, 2016, 3(1): 201-212.
- [12] 奚赛飞, 斯徐伟, 朱科燕, 等. ZDF(fa/fa)大鼠的糖脂代谢特点与胰岛素抵抗特性 [J]. 实验动物与比较医学, 2014, 34(2): 102-106.
- [13] Ingalls A M, Dickie M M, Snell G D. Obese, a new mutation in the house mouse [J]. Obes Res, 1996, 4(1): 101.
- [14] Hummel K P, Dickie M M, Coleman D L. Diabetes, a new mutation in the mouse [J]. Science, 1966, 153(3740): 1127-1128.
- [15] Kimura M, Suzuki J, Amemiya K. A genetically diabetic model "kk-CAY mice" for a pharmacological assay [J]. Endocrinol Jap, 1979, 26(2): 185-195.
- [16] Homo-Delarche F, Calderari S, Irminger J C, et al. Islet inflammation and fibrosis in a spontaneous model of type 2 diabetes, the GK rat [J]. Diabetes, 2006, 55(6): 1625-1633.