

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.35.009

不同剂量链尿佐菌素诱导 2 型糖尿病大鼠模型的研究 *

余震¹ 余州² 吴骐而¹ 石定² 岳毅刚^{1△} 彭湃^{2△}

(1 桂林医学院附属医院烧伤整形美容科 广西 桂林 541004; 2 第四军医大学西京医院全军整形外科研究所 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨不同剂量链尿佐菌素(Streptozotocin, STZ)联合高糖高脂饮食对 2 型糖尿病大鼠模型建立的影响。**方法:**90 只 8 周龄 SD 雄性大鼠随机平均分为六组:普通饲料喂养+缓冲液组、高糖高脂饲料喂养+缓冲液(H.E 组)、高糖高脂饲料喂养+35 mg/kg 链尿佐菌素组(H.E+35 mg/kg STZ 组)、高糖高脂饲料喂养+45 mg/kg 链尿佐菌素组(H.E+45 mg/kg STZ 组)、高糖高脂饲料喂养+55 mg/kg 链尿佐菌素组(H.E+55 mg/kg STZ 组)及高糖高脂饲料喂养+65 mg/kg 链尿佐菌素组(H.E+65 mg/kg STZ 组),高糖高脂饲料喂养 4 周后诱导胰岛素抵抗,继之腹腔注射 STZ,建立 2 型糖尿病大鼠模型。检测体重、胰岛素、空腹血糖、血脂、胰岛素敏感指数(ISI)。**结果:**与常规饮食组相比,高糖高脂饮食各组大鼠出现空腹血糖胰岛素(FINS)、空腹血糖(FBG)、血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、游离脂肪酸(FFA)显著升高($P<0.01$),ISI 显著下降($P<0.01$)。不同剂量 STZ 注射,H.E+45 mg/kg STZ 组成模率最高且无自愈现象。**结论:**通过 STZ 腹腔注射联合高糖高脂饮食可成功复制出实验性 2 型糖尿病动物模型,45 mg/kg 为 STZ 理想注射剂量。

关键词:2 型糖尿病;动物模型;链尿佐菌素

中图分类号:Q95-3;R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)35-6835-04

Study on Type 2 Diabetic Rat Models induced by Different Doses of Streptozotocin *

YU Zhen¹, YU Zhou², WU Qi-er¹, SHI Ding², YUE Yi-gang^{1△}, PENG Pai^{2△}

(1 Department of Burns and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin, Guangxi, 541004, China; 2 Institute of Plastic Surgery, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of different doses of streptozotocin and high-glucose-high-fat diet on the establishment of type 2 diabetic rat model. **Methods:** Ninety 8-month-old SD male rats were randomly divided into six groups: Normal feeding group, high-glucose-high-fat feeding group (H.E group), and high-glucose-high-fat+STZ group which were intraperitoneal injected STZ with a dose of 35 mg/kg, 45 mg/kg, 55 mg/kg, and 65 mg/kg, respectively (H.E+35/45/55/65 mg/kg STZ group). High-glucose-high-fat diet feeding for four weeks to induce insulin resistance, then streptozotocin was injected intraperitoneally to establish the type 2 diabetes mellitus model. The changes of body weight, blood insulin level, fasting blood glucose level, blood lipid level, and insulin sensitivity index (ISI) were measured and statistically analyzed. **Results:** Compared with the control group, the fasting plasma insulin, fasting blood glucose, serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and free fatty acids (FFA) of H.E group and H.E + STZ group significantly increased ($P<0.01$) and the ISI significantly decreased ($P<0.01$). From different doses of STZ injection, the 45 mg/kg STZ injection had the highest successful rate and effective stability to establish the models. **Conclusion:** High-glucose-high-fat diet combined with STZ injection can successfully replicate the experimental animal models of type 2 diabetes, and 45 mg/kg is an ideal dose for STZ injection.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Animal model; Streptozotocin

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; R587.1 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)35-6835-04

前言

随着世界人口老龄化、膳食结构和生活方式等方面的改变,糖尿病在世界范围内广泛流行且呈急剧上升的趋势,其中

2 型糖尿病约占整个糖尿病患者的 90%~95%^[1]。为了更深入的研究糖尿病的发病机制并寻找潜在的治疗手段,建立简单、经济、稳定同时符合 2 型糖尿病(T2DM)特点的动物模型具有重要意义。目前“高糖高脂饮食联合链尿佐菌素(STZ)造模法”

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81272118);国家自然科学基金面上项目(30973752)

作者简介:余震(1989-),男,硕士研究生,主要研究方向:慢性创面的成因及防治,电话:18681065147, E-mail: yu1989yuzhen@163.com

△通讯作者:岳毅刚,电话:13707838260, E-mail: y.y.g@263.net; 彭湃,电话:13992870900, E-mail: pengpai@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2014-08-14 接受日期:2014-09-11)

为国内外探索 2 型糖尿病动物模型中最常用的制备方法^[2-3]。造模过程中 STZ 的注射剂量直接影响动物模型成模率及成模稳定性,但国内外 STZ 一次性注射造模法中 STZ 剂量选用报道众多,尚存有争议^[3-10]。为此本课题组选用不同剂量 STZ 一次性左下腹腔注射,并结合高糖高脂饮食建立实验性 SD 大鼠 2 型糖尿病模型,观察各实验组大鼠成模率及稳定性。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及饲养 健康 SD 雄性大鼠 90 只(第四军医大学实验动物中心提供),8 周龄,体质量 180~210g,饲养于第四军医大学实验动物中心,饲养室温(18~26)℃,相对湿度 40%~55%,每笼饲养 5 只,共分 18 笼,自由摄食、饮水,普通饲料适应性饲养 1 周后予高糖高脂饲料饲养。高糖高脂饲料成分:基础饲料 55%,脂肪 10%,胆固醇 10%,糖 20%,奶粉 5%,另加少量微量元素。基础料的营养成分符合国标《GB1492413-2001·实验动物·小鼠大鼠配合饲料》的营养标准,高脂饲料喂养前一周配制,-20℃ 保存。

1.1.2 试剂与仪器 链脲佐菌素(STZ)购于美国 Sigma 公司,枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液:柠檬酸(FW:210.14)2.1 g 加入双蒸水 100 mL 中配成 A 液,柠檬酸钠(FW:294.10)2.94 g 加入双蒸水 100 mL 中配成 B 液。A、B 液按 11:8 比例混合即是所需配置 STZ 的柠檬酸缓冲液。康乐全血糖仪及同批号血糖试纸由罗氏公司提供,血清 TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 试剂盒购自西安惠诺生物科技有限公司。柠檬酸钠,河南焦作市化工三厂;柠檬酸,湖南湘中精细化学制品厂。

1.2 方法

1.2.1 动物分组 将 90 只 SD 大鼠适应性生长一周后随机平均分为 6 组,即普通饲料喂养+缓冲液组(15 只)、高糖高脂饲料喂养+缓冲液组(15 只)、高糖高脂饲料喂养+35 mg/kg STZ 组(H.E 组)15 只、高糖高脂饲料喂养+45 mg/kg STZ 组(H.E+45 mg/kg STZ 组)15 只、高糖高脂饲料喂养+55 mg/kg STZ 组(H.E+55 mg/kg STZ 组)15 只、高糖高脂饲料喂养+65 mg/kg STZ 组(H.E+65 mg/kg STZ 组)15 只。

1.2.2 饮食诱导 IR 适应性生长一周后,H.E 各组高糖高脂饲料喂养 4 周,普通饲料组继续普通饲料喂养,自由摄食及饮水。

1.2.3 不同剂量大鼠 STZ 左下腹腔注射诱导糖尿病 各组大鼠分组饲养 4 周后,各 STZ 组大鼠按体质量及对应各组药物剂量浓度于左下腹腔一次性注射 STZ,STZ 临用时以枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液配制的 1%溶液,缓冲液组仅注射缓冲液。

1.2.4 IR 评价 胰岛素敏感性指数(ISI)可直接反映,计算公式为 $ISI=1/(\text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素})$,血脂及游离脂肪酸等可间接反映 IR 状态。

1.2.5 2 型糖尿病评价 2 型糖尿病标准^[11-13]:注射 STZ 后 1 周内血糖升高,空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L,同时胰岛素敏感指数 ISI 降低。稳定的 2 型糖尿病模型:STZ 注射 12 周,空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

1.2.6 生化指标检测 空腹血浆葡萄糖测定采鼠尾静脉取血后血糖仪测定。血浆空腹胰岛素测定使用放射免疫法,血脂测定使用氧化酶法,血浆游离脂肪酸(FFA)测定用酶比色分析法,具体操作按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据采用 t 检验、单因素方差分析,用 SPSS13.0 软件进行统计学处理, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。ISI 数据不利于统计分析,将其对数转换后比较。

2 结果

2.1 大鼠存活率及成模率比较

6 组大鼠均选自健康、精神状况良好的大鼠。普通饮食组和高脂饮食组注射缓冲液后未出现异常。各 STZ 注射组均出现大鼠死亡,以 STZ 注射后一周内死亡较为密集,随 STZ 注射剂量提高,大鼠死亡率亦随之升高,于 STZ 注射一周后测量空腹血糖(FBG)及胰岛素敏感指数(ISI),同时依据上述 2 型糖尿病判断标准,计算各组大鼠成模率。其中 H.E+45 mg/kg STZ 组的总成模率最高,为 73.33%。H.E+55 mg/kg STZ 组及 H.E+65 mg/kg STZ 组相对成模率高于 H.E+45 mg/kg STZ 组,但大鼠死亡过多,总成模率较低,见表 1。

表 1 各组大鼠注射后成模比较

Table 1 Comparison of modeling rate of different group rats after STZ injection

Group	Number		Rate(%)		
	Total	Survive	Modeling	Modeling/total	Modeling/survive
Normal feeding group	15	15	0	0	0
H.E group	15	15	0	0	0
H.E+35 mg/kg group	15	14	7	46.67	50
H.E+45 mg/kg group	15	13	11	73.33	84.62
H.E+55 mg/kg group	15	9	8	53.33	88.89
H.E+65 mg/kg group	15	7	6	40	85.71

2.2 大鼠体质量、饮水、饮食变化

6 组大鼠初始体质量无统计学差异($P > 0.05$),随着喂养时间延伸体质量呈规律性生长,其中高糖高脂喂养各组体质量较普通饲料喂养组增长快。大鼠经腹腔注射后,STZ 各组大鼠开

始出现多饮、多食、多尿情况,成模大鼠体质量与 H.E 组相比由无差异变为显著降低($P < 0.01$),仅注射缓冲液组未见明显异常,体质量继续规律增长,累计高糖高脂喂养 8 周后,H.E 组较普通饲料组体质量显著增加($P < 0.01$),见表 2。

表 2 STZ 注射前后各组成模大鼠体质量的变化($\bar{x} \pm s$)Table 2 The change of weight between different groups before and after injection of Streptozotocin ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	0 week after injection	4 weeks after injection
Normal feeding group	15	307.13± 14.62	400.61± 13.21**
H.E group	15	320.67± 11.39	438.47± 11.33
H.E+35 mg/kg group	7	321.71± 10.51	253.14± 13.62**
H.E+45 mg/kg group	11	322.55± 10.16	248.91± 10.60**
H.E+55 mg/kg group	8	318.13± 10.67	244.88± 10.24**
H.E+65 mg/kg group	6	318.17± 12.33	251.51± 15.39**

注:同 H.E 组比较, * P<0.05, **P<0.01。

Note: Compared with H.E group, * P<0.05, **P<0.01.

2.3 大鼠空腹血糖(FBG)、血浆胰岛素(FINS)、胰岛素敏感性指数(ISI)的变化

大鼠造模 4 周后 H.E 饮食各组胰岛素敏感性指数(ISI)明显低于普通饲料组, 血浆胰岛素(FINS)明显高于普通饲料喂养组(P<0.01)。STZ 各组成模大鼠空腹血糖(FBG)显著高于仅注

射缓冲液 2 组空腹血糖水平(P<0.01), 见表 3。继续高糖高脂喂养 8 周达到注射 12 周后检测各成模大鼠 FBG, H.E+35 mg/kg STZ 组自愈 2 例, 血糖低于 11.1 mmol/L。其它组成模大鼠 FBG 仍维持于高水平。

表 3 STZ 注射 4 周后缓冲液组同各组成模大鼠 FBG、FINS、ISI 比较($\bar{x} \pm s$)Tabel 3 Comparison of FBG, FINS, ISI between different groups at the 4 weeks after injection of Streptozotocin($\bar{x} \pm s$)

Group	N	FBG(mmol/L)	FINS(mIU/L)	ISI
Normal feeding group	15	3.12± 0.62	21.65± 2.02	5.92± 0.11
H.E group	15	3.28± 0.69	41.06± 4.18**	4.62± 0.26**
H.E+35 mg/kg group	7	21.71± 4.39**	37.39± 3.12**	4.15± 0.17**
H.E+45 mg/kg group	11	21.17± 4.28**	33.02± 3.09**	4.24± 0.16**
H.E+55 mg/kg group	8	23.05± 4.02**	34.92± 2.89**	4.09± 0.13**
H.E+65 mg/kg group	6	26.4 ± 4.97**	33.59± 2.75**	4.11± 0.19**

注:同普通饲料组相比, * P<0.05, **P<0.01。

Note:Compared with normal feeding group, * P<0.05, **P<0.01.

2.4 大鼠血脂及血浆游离脂肪酸水平的变化

与普通饲料组相比, HE 各组甘油三脂(TG)、胆固醇(TC)、

游离脂肪酸(FFA)均显著升高(P<0.01), 低密度脂蛋白(LDL)升高, 高密度脂蛋白(HDL)降低, 见表 4。

表 4 STZ 注射 4 周后缓冲液组同各组成模大鼠血脂水平变化(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of lipids between different groups at the 4 weeks after injection of Streptozotocin(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Group	N	TG	TC	HDL	LDL	FFA
Normal feeding group	15	0.60± 0.11	1.56± 0.16	0.65± 0.13	0.87± 0.16	0.38± 0.10
H.E group	15	1.19± 0.20**	1.95± 0.29**	0.42± 0.13	1.14± 0.31	0.57± 0.12**
H.E+35 mg/kg group	7	1.35± 0.20**	2.09± 0.28**	0.53± 0.15	1.12± 0.22	0.61± 0.14**
H.E+45 mg/kg group	11	1.31± 0.21**	2.04± 0.31**	0.52± 0.09	1.11± 0.19	0.61± 0.11**
H.E+55 mg/kg group	8	1.27± 0.16**	2.07± 0.25**	0.55± 0.11	1.10± 0.26	0.64± 0.12**
H.E+65 mg/kg group	6	1.34± 0.24**	1.99± 0.20**	0.49± 0.11	1.11± 0.19	0.60± 0.10**

注:与普通饲料组相比, * P<0.05, **P<0.01。

Note:Compared with normal feeding group, * P<0.05, **P<0.01.

2.5 注射 4 周大鼠胰腺病理组织学变化

镜下可见缓冲液或 STZ 注射 4 周后普通饲料组大鼠的胰腺与 H.E 饲料组胰腺外分泌细胞及胰岛内形态正常, 分界清

楚, 两组之间相互无区别。STZ 注射组胰腺外分泌细胞充血, 分界不清, 明显炎性浸润, 细胞核破碎、溶解; 胰岛内细胞大量破裂, 细胞核变形溶解, 残存细胞核数量少, 明显分布不均, 见图 1。

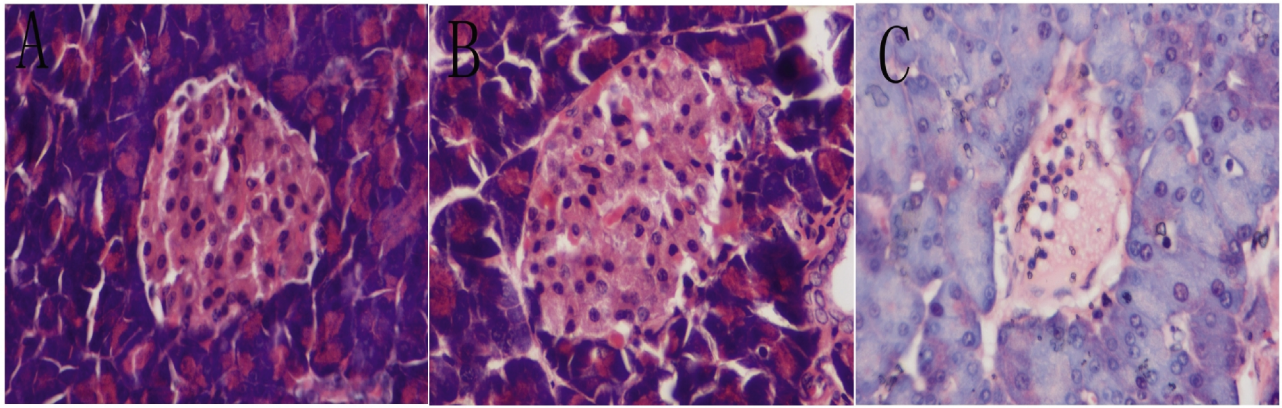


图1 注射4周后各组大鼠胰岛病理组织学变化($\times 400$)

Fig. 1 HE Staining of Islet in different group of rats at 4 weeks after injection($\times 400$)

注:A:普通饲料组大鼠胰岛;B:高糖高脂饲料组大鼠胰岛;C:STZ注射组大鼠胰岛。

Note: A: The Islet of rats with Ordinary feed; B: The Islet of rats with high-glucose-high-fat feed; C: The Islet of rats injection of Streptozotocin.

3 讨论

建立2型糖尿病可通过高糖高脂饮食诱导大鼠胰岛素抵抗(IR)后,再通过注射STZ损伤胰岛功能,引起血糖升高,模拟2型糖尿病的发展过程^[14]。IR是指动物全身各组织器官胰岛素敏感性下降的一种状态,表现为外周组织尤其是肌肉、脂肪组织等对葡萄糖利用率降低。此时,正常浓度的胰岛素不能发挥相应胰岛素效应^[14]。在2型糖尿病患者中,大部分患者有不同程度的超重或肥胖;同时一定程度的肥胖可能会导致胰岛素抵抗,进而使胰腺组织的 β 细胞胰岛素分泌功能代偿性增强,当胰腺 β 细胞因胰岛素抵抗等因素进一步损害而导致胰岛素的分泌功能失代偿,即会出现葡萄糖耐量受损,随着病程的发展而转变为2型糖尿病^[15,16]。实验过程中,各H.E组的SD大鼠经过4周高糖高脂饮食后,质量较正常大鼠增加,胰岛素敏感指数ISI较正常饮食大鼠显著下降,同时血FBG、TC、TG、FFA水平较普通饮食喂养组大鼠显著增加,由于这几项指标可以间接反映胰岛素敏感性下降,因此我们的实验表明经过4周高糖高脂饮食可以在SD大鼠上诱导出较为理想的胰岛素抵抗状态,模拟人类2型糖尿病的发病特点。

链脲佐菌素(STZ)是一种广谱抗生素,对实验动物的胰岛 β 细胞具有高度选择性的毒性作用^[17,18],目前国内外学者已广泛选择高糖高脂饮食结合STZ腹腔注射的方法制作2型糖尿病模型^[17-20],本文对国内几种常用STZ注射剂量加以研究,各组STZ成模大鼠均具有糖尿病大鼠多饮、多食、多尿、体质量减轻等表现,35 mg/kg STZ注射组较低剂量STZ腹腔注射成模4周后亦可出现血糖降低,但成模率及稳定性均较差。45 mg/kg STZ注射组死亡率为13.33%,显著低于更高剂量STZ注射组,总体成模率为73.33%,明显高于其它各组,且血糖能维持在较高水平持续12周以上,稳定性良好。

本文结合课题组的实验观察及国内外相关报道研究发现高糖高脂饮食联合STZ腹腔注射,可成功复制出符合人类2型糖尿病特点的糖尿病大鼠模型。而45 mg/kg是较合适的STZ选择剂量,选用该剂量联合高糖高脂饮食成模率高,死亡

率低,稳定性好,适合建造2型糖尿病大鼠模型。

参考文献(References)

- [1] Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2006,29(Suppl 1):S43-S48
- [2] Pereira A M, Biermasz N R, Roelfsema F, et al. Pharmacologic therapies for acromegaly: a review of their effects on glucose metabolism and insulin resistance [J]. Treat Endocrinol,2005,4(1): 43-53
- [3] 沈亚非,徐焱成. 高糖高脂膳食和链脲佐菌素诱导2型糖尿病模型的建立[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2006, 20(9): 649-650
Shen Ya-fei, Xu Yan-cheng. Type 2 diabetes mellitus induced by diets and streptozotocin in rats [J]. Journal of Practical Diagnosis and Therapy,2006,20(9):649-650
- [4] Talpur N, Echard B, Ingram C, et al. Effects of a novel formulation of essential oils on glucose-insulin metabolism in diabetic and hypertensive rats: a pilot study [J]. Diabetes Obes Metab,2005,7(2): 193-199
- [5] Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor ligand bezafibrate for prevention of type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease[J]. Circulation, 2004,109(18):2197-2202
- [6] 梁海霞,原海燕,李煥德,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):551-554
Liang Hai-xia, Yuan Hai-yan, Li Huan-de, et al. The observation of stability of type 2 diabetic rats induced by low dose of streptozotocin combined with high-glucose-high-fat diet[J]. Chinese Pharmacological Bulletin,2008,24(4):551-554
- [7] 常利民,董佳生,徐华,等. SD大鼠1型糖尿病动物模型的建立[J]. 山西医药杂志,2009,38(3):218-220
Chang Li-min, Dong Jia-sheng, Xu Hua, et al. Establishment of type 1 diabetes rat model induced by streptozotocin [J]. Shanxi Medical Journal, 2009, 38(3):218-220
- [8] 王璐璐,逢曙光,黄仙萍,等. 辛伐他汀对链脲佐菌素诱导2型糖尿病大鼠血糖的影响[J]. 中山大学学报,2013,34(4):521-525

(下转第6854页)

- isografts[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 1999,117(6):1070-1076
- [16] Nakanishi R, Hashimoto M, Muranaka H. Effect of cryopreservation period on rat tracheal allografts [J]. Heart Lung Transplant, 2001,20(9):1010-1015
- [17] Shaari CM, Farber D, Brandwein MS. Characterizing the antigenic profile of the human trachea: implications for tracheal transplantation [J]. Head Neck, 1998,20(6):522-527
- [18] Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway[J]. Lancet, 2008,372(9655):2023-2030
- [19] S Baiguera, MA Birchall, P Macchiarini. Tissue-engineered tracheal transplantation[J]. Transplantation, 2010,80(9):485-491
- [20] 韩勇,金岩,姜涛,等.酶洗法制备兔组织工程气管支架的周期研究[J].组织工程与重建外科杂志, 2012,8(1):6-7,31
- Han Yong, Jin Yao, Jiang Tao, et al. The enzyme wash prepared the rabbit tissue engineering tracheal stent cycle research [J]. Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2012,8(1):6-7,31
- [21] 李建忠,吴凡,汪健,等.深低温冷冻-酶洗法制备兔组织工程气管支架的研究[J]. 创伤外科杂志, 2013,15(1):68-70
- Li Jian-zhong, Wu Fan, Wang Jian, et al. Deep frozen - enzyme wash prepared the rabbit tissue engineering tracheal stent [J]. Journal of Traumatic Surgery, 2013,15(1):68-70
- [22] Dubois P, Choiniere L, Cooper JD. Bronchial omentopexy in canine lung allotransplantation[J]. Ann Thorac Surg, 1984,38(3):211-214

(上接第 6838 页)

- Wang Lu-lu, Pang Shu-guang, Huang Xian-ping, et al. Effect of Simvastatin on Glucose Homeostasis in Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rats [J]. Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences), 2013,34(4):521-525
- [9] 陈嘉,张永斌,桑传兰,等. SD 大鼠 2 型糖尿病模型的建立及相关指标的测定[J].动物医学进展, 2012,33(6):91-95
- Chen Jia, Zhang Yong-Bin, Sang Chuan-lan, et al. Establishment of SD Rat Model of Type 2 Diabetes Mellitus and Detection of Related Indexes[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2012,33(6):91-95
- [10] Li B, Wang HS, Li GG, et al. The role of endoplasmic reticulum stress in the early stage of diabetic retinopathy[J]. Acta Diabetologica, 2011,48:103-111
- [11] 邹春霞. 餐后 2 h 血糖监测对于诊断糖尿病的重要意义[J]. 中国现代医生, 2011,49(36):135-136
- Zou Chun-xia, Significance of 2h PG Test for the Diagnosis of Diabetes[J]. Modern China Doctor, 2011,49(36):135-136
- [12] 江红,杨玉芝,冯琨,等. 肥胖糖尿病大鼠血清 GLP-1 及 TNF- α 、IL-18 关系的研究[J]. 实用糖尿病杂志, 2011,7(6):19-21
- Jiang Hong, Yang Yu-zhi, Feng Kun, et al. Study on GLP-1, TNF- α and IL-1 of obese diabetic rats Serum [J]. Journal of Practical Diabetology, 2011,7(6):19-21
- [13] 李娟,邹大进,冯正康. 高糖高脂饲料诱导的肥胖大鼠和糖尿病大鼠糖脂代谢对比分析[J]. 第二军医大学学报, 2012,33(3):342-344
- Li Juan, Zou Da-jin, Feng Zheng-kang. High fat diet-induced obese rats and diabetic rats: a comparative study of glucose and lipid metabolism [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2012,33(3):342-344
- [14] Wilkinson-Berka JL, Kelly DJ, Koerner SM, et al. ALT-946 and aminoguanidine, inhibitors of advanced glycation, improve severe nephropathy in the diabetic transgenic (mREN-2)27 rat[J]. Diabetes, 2002,51(11):3283-3289
- [15] Lebovitz HE, Banerji MA. Treatment of insulin resistance in diabetes mellitus[J]. Eur J Pharmacol, 2004,490(1-3):135-146
- [16] Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians[J]. N Engl J Med, 1993, 329(27):1988-1992
- [17] 孙焱,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(02):65-68
- Sun Huan, Chen Guang, Lu Fu-er. Introduction of Several Methods to Establish the Induced Animal Models of Diabetes Mellitus [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2007,13(02):65-68
- [18] Yang H, Liu R, Cui Z, et al. Functional characterization of 58-kilodalton inhibitor of protein kinase in protecting against diabetic retinopathy via the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. Molecular Vision, 2011,17:78-84
- [19] Rodrigues Filho OA, Fazan VP. Streptozotocin induced diabetes as a model of phrenic nerve neuropathy in rats [J]. Neurosci Methods. 2006,151(2):131-138
- [20] 张毅,李慧颖,董玲,等. 链脲佐菌素诱导模拟 2 型糖尿病动物模型的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2011,3(5):433-435
- Zhang Yi, Li Hui-ying, Dong Ling, et al. The research progress of Type 2 Diabetes Mellitus induced by Streptozotocin [J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2011,3(5):433-435