

孙云霄,张艳春,饶军华,等. 食蟹猴血糖值与季节性气温变化的关系 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(5): 58-62.
Sun YX, Zhang YC, Rao JH, et al. Association of plasma glucose in cynomolgus monkeys with seasonal temperature variation [J].
Chin J Comp Med, 2019, 29(5): 58-62.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.05.009

食蟹猴血糖值与季节性气温变化的关系

孙云霄,张艳春,饶军华,季芳,靳丽莎,刘晓明,张礼标*

(广东省生物资源应用研究所/广东省动物保护与资源利用重点实验室/
广东省野生动物保护与利用公共实验室,广州 510260)

【摘要】目的 检测并分析食蟹猴血糖值一年内季节性变化,考察食蟹猴血糖值在不同季节间是否存在显著差异。同时比较便携式血糖仪与全自动生化分析仪测定值之间差异。方法 采集食蟹猴静脉血,利用全自动生化仪及便携式血糖仪检测不同季节食蟹猴血糖值,进行比较分析。结果 显示食蟹猴血糖值呈现夏季最低,冬季最高,春秋位于两者间的周期性波动。且夏→秋和冬→春时间段血糖变化幅度(每℃约0.20 mmol/L)大于秋→冬和春→夏的变化幅度(每℃约0.06 mmol/L)。便携式血糖仪与自动生化分析仪之间血糖值差异符合国家标准,通过比较分析便携式血糖仪可以应用于食蟹猴血糖值检测。结论 本研究填补食蟹猴血糖相关研究中,季节性温度变化对其影响分析,有利于在以后动物实验中,充分考虑两者的相关性来对数据进行合理分析。

【关键词】 食蟹猴;血糖值;季节性温度变化;便携式血糖仪;全自动生化分析仪

【中图分类号】R-33 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2019)05-0058-05

Association of plasma glucose in cynomolgus monkeys with seasonal temperature variation

SUN Yunxiao, ZHANG Yanchun, RAO Junhua, JI Fang, JIN Lisha, LIU Xiaoming, ZHANG Libiao*

(Guangdong Institute of Applied Biological Resources; Guangdong Key Laboratory of Animal Conservation and Resource Utilization; Guangdong Public Laboratory of Wild Animal Conservation and Utilization, Guangzhou 510260, China)

【Abstract】 **Objective** To examine whether the fasting plasma glucose (FPG) of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) is significantly different between different seasons. The aim of this study was to investigate the correlation between FPG and seasonal temperature variation in a year, and to compare the FPG measured by a portable blood glucose meter with that measured by an automatic biochemical analyzer. **Methods** Venous blood of monkeys was collected, and blood glucose values of monkeys in different seasons were measured by an automatic biochemical analyzer and portable blood glucose meter. **Results** FPG levels in cynomolgus monkeys peaked in the winter, reached the lowest level in the summer, and fluctuated within this range during spring and autumn. Changes in FPG levels during the periods winter→spring and summer→autumn were higher than the periods autumn→winter and spring→summer, with the amplitude changes of approximately 0.20 mmol/L per℃ and 0.06 mmol/L per℃, respectively. The differences between FPG measured by portable blood glucose meter and automatic biochemical analyzer were in accordance with national standards, indicating that the portable blood glucose meter can be used to detect FPG in cynomolgus monkeys. **Conclusions** The

[基金项目]广东省科技计划项目(2016A030303037,2017A070702014);广东省自然科学基金(2018A030313307);国家自然科学基金(81102358);广东省科学院科技发展专项(2017GDASCX-0107)。

[作者简介]孙云霄(1974—),女,博士,副研究员,研究方向:实验动物和生物药物研究。E-mail: yunxiaosun@126.com

[通信作者]张礼标(1976—),男,博士,研究员,研究方向:动物学。E-mail: zhanglb@gdei.gd.cn

results of this study demonstrate the association of FPG with seasonal temperature variation in cynomolgus monkeys and provide a reasonable analysis of the data in future animal experiments.

【Keywords】 cynomolgus monkeys; fasting plasma glucose; seasonal temperature variation; portable blood glucose meter; automatic biochemical analyzer

基础血糖值是实验动物重要的生理指标之一,准确的检测结果对糖尿病等慢性终身性动物疾病的诊断,动物模型评价及病程分析具有实际意义。食蟹猴(*Macaca fascicularis*)因其体型小巧,性情温和,与人类的遗传背景具有高度的同源性,在组织结构、生理和代谢功能等方面与人类有许多相似的特征,成为目前应用最为广泛的非人灵长类实验动物^[1-2]。而目前食蟹猴血糖值的正常水平尚没有统一的标准,不同学者测得的食蟹猴群血糖不同,王艳静等^[3]检测为(5.56±1.92) mmol/L;张六一^[4]检测结果为(3.67±1.54) mmol/L;徐传磊等^[5]检测为(5.10±1.89) mmol/L;郝香芬等^[6]检测为(3.60±0.86) mmol/L。影响食蟹猴群血糖检测的因素很多,如年龄、性别差异^[7,3],检测方法^[8],甚至取样时间^[9]等。

除以上影响因素外,本研究组在膳食诱导食蟹猴 2 型糖尿病模型研究中发现,血糖值在一年内极不稳定,不同季节间波动较大。同时,食蟹猴大样本血糖检测中经常使用便携式血糖仪,但缺少数据论证其使用的合理性。以上两个影响因素对目前膳食诱模中血糖值的评价具有重要参考价值,因此,本研究首先测定一年周期血糖的季节性变化,分析血糖与季节气温变化的关系;然后通过便携式血糖仪和全自动生化仪检测结果比较,论证前者能否应用于食蟹猴血糖值的检测。

1 材料和方法

1.1 实验动物

普通级食蟹猴,由广东蓝岛生物技术有限公司提供[SCXK(粤)2014-0010]。实验均在广东蓝岛生物技术有限公司实验设施进行[SYXK(粤)2018-0191]。其中,一年周期血糖检测采用 9~20 岁的中老年雄性食蟹猴(体重 7~12 kg),取正常食蟹猴 6 只和从膳食诱导 2 型糖尿病模型食蟹猴中选择出的 18 只(血糖初始值较一年后的变化小于 1 mmol/L,血糖值仍在正常值范围);便携式血糖仪和全自动生化仪检测采用 75 只 6~20 岁的正常成年食蟹猴(体重 3~10 kg,雄性 10 只,雌性 65 只)。整个实验过程按照实验动物使用的 3R 原则作为指导,并全

程给予实验动物人道主义关怀,严格遵循实验动物福利与伦理委员会的相关指南要求(伦理审查号:2011016)。

1.2 主要试剂与仪器

盐酸氯胺酮(沈阳市兽药厂);便携式血糖仪(美国强生),稳豪型血糖试纸;全自动生化仪(日立 7020)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验前动物预处理

将食蟹猴放置单笼(规格:70 cm×70 cm×80 cm)稳定一周,饲料为实验猴专用饲料,2 型糖尿病猴采用特制的高糖高脂饲料(40%的能量来源于脂肪)饲喂诱导,饲料由广州市饲料研究所生产,置于 4℃ 冷库中保存,保质期 2 周。人工喂养,每日辅加时令水果等,自由饮水,记录其日常饮食情况。于采血检测前一天开始禁食,禁食时间保证在 14~16 h 之间。

1.3.2 血糖检测及血清采集

隔夜禁食第二天用盐酸氯胺酮 5~10 mg/kg 剂量对待抽血食蟹猴进行肌肉注射麻醉,昏迷后针刺后肢静脉出血,滴至插在便携式血糖仪的检测试纸上,读取并记录数据;取后股静脉血 1 mL,室温静置 30 min 后,4℃ 4000 r/min 离心 10 min,取上层血清利用全自动生化分析仪检测血糖值。

1.3.3 一年周期内食蟹猴血糖值检测时段的分期

一年周期内食蟹猴血糖值检测的 6 只正常食蟹猴组空腹血糖检测于 2011 年 7 月-2012 年 7 月进行,每 3 个月测一次,检测结果编号依次为 1107、1110、1201、1204、1207,共 5 次。18 只膳食诱导食蟹猴血糖正常组检测于 2012 年 1 月-2013 年 1 月,每 3 个月测一次,检测结果编号依次为 1201'、1204'、1207'、1210、1301,共 5 次,根据采血时间来进行编号,两组采血时间在同一个月则加“'”以示区别。本部分检测利用便携式血糖仪进行。

1.4 统计学方法

SPSS 软件进行统计学分析,数据以平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,各组间差异比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异显著, $P < 0.01$ 表示差异极显著。采用 Excel 软件绘制 FPG 和测定当月气温(<http://www.weatheronline.co.uk>)的散点图。

2 结果

2.1 食蟹猴血糖值的季节性变化

正常食蟹猴组血糖一年周期检测结果见表 1, 呈现季节性周期变化, 在冬季达最大值 [(4.68 ± 0.50) mmol/L], 在夏季达最小值 [(3.40 ± 0.41) mmol/L 或 (3.82 ± 0.07) mmol/L], 两者相差约 1 mmol/L 左右, 差异显著 ($P < 0.01$)。膳食诱导食蟹猴血糖正常组检测结果见表 2, 同样具有周期性波动, 冬季达最大值 [(5.04 ± 1.12) mmol/L 或 (5.06 ± 1.01) mmol/L], 夏季达最小值 [(2.96 ± 0.68) mmol/L], 两者相差在约 2 mmol/L 左右, 差异显著 ($P < 0.01$)。

气温是季节性血糖变化主要的影响因素, 绘制正常食蟹猴组与膳食诱导食蟹猴血糖正常组气温和血糖值散点图(图 1, 2), 观察两组散点曲线走势, 均存在极大值或极小值向另一个极值转换, 初期斜率变化趋势较陡, 后期斜率变化逐渐放缓现象。也就是说一年周期内夏→秋和冬→春这两个时间段 FPG 变化波动幅度很大, 气温平均每改变 1°C , FPG 平均改变约 0.20 mmol/L。而秋→冬和春→夏这个时间段 FPG 波动幅度较小, 气温平均每改变 1°C , FPG 平均改变约 0.06 mmol/L。

2.2 两种血糖检测仪对食蟹猴血糖值的影响

为验证 2.1 研究中利用便携式血糖仪对食蟹猴血糖检测结果的可靠性, 本部分实验利用便携式血糖仪和全自动生化仪测定 75 只食蟹猴血糖值见表 3, 后者检测值较前者高, 综合比较存在显著性差异 ($P < 0.01$)。其中雌性群体两种仪器的检测结果差异显著 ($P < 0.01$), 雄性群体中无显著差异。

按照国家标准, 将便携式血糖仪的血糖值以 4.20 mmol/L 为标准划分, 与全自动生化仪之间的差异如表 4, 当血糖值 ≤ 4.20 mmol/L, 两者相差 0.65 mmol/L, 差异显著 ($P < 0.01$); 当血糖值 > 4.20 mmol/L 时, 两者相差 0.29 mmol/L, 明显小于便携式血糖仪测得值的 20%。

3 讨论

Fahlen 等^[10]最早在上世纪七十年代报道人类血糖的季节性变化规律, 后经 Suarez 和 Ryu^[11-12]在人类大样本中证实不同年龄、性别群体血糖均具有季节性变化周期。近年来随着研究深入, 发现人类糖化血红蛋白同样呈现季节性变化规律^[13-14], 还有报道季节性变化对雌性恒河猴生殖功能有一定的影响^[15]。而食蟹猴动物体内的血糖值季节性周期变化则缺少相关报道, 因此本研究通过一年季节周期的检测, 发现食蟹猴血糖值随季节不同呈周期性变化, 夏季达最低值, 冬季最大值, 春秋两季血糖值分布其间。出现这种变化的原因可能是夏季天气闷热, 食物摄入减少, 以散发热量为主耗能较大, 白昼时间变长, 睡眠不足, 体内的新陈代谢旺盛, 因而大量消耗体内的血糖。同时, 随着温度升高胰岛素的敏感性增高, 促使胰岛素的分泌量比其他季节多, 造成血糖偏低。因此, 夏季血糖值总是偏低的, 而冬季则恰恰相反^[16]。至于膳食诱导组冬季与夏季血糖值相差 2 mmol/L 左右, 而正常食蟹猴组却为 1 mmol/L, 分析可能是正常食蟹猴组身体状况良好, 容易根据各种气候状况变化而进行自身适应性调节, 从而促使血糖值在不同季节能维持在一个波动较小的范围。

表 1 正常食蟹猴一年周期内血糖值季节变化 ($\bar{x} \pm s, n = 6, \text{mmol/L}$)
Table 1 Seasonal variations of FPG over a year in the cynomolgus monkeys

	1107 (夏季 Summer)	1110 (秋季 Autumn)	1201 (冬季 Winter)	1204 (春季 Spring)	1207 (夏季 Summer)
空腹血糖 Fasting plasma glucose (FPG)	3.40 ± 0.41	4.13 ± 0.80	$4.68 \pm 0.50^{**}$	3.88 ± 1.72	3.82 ± 0.07

注: 与夏季空腹血糖值比较, $^{**}P < 0.01$ 。

Note. Compared with the FPG value in summer, $^{**}P < 0.01$.

表 2 膳食诱导食蟹猴血糖正常组一年周期内血糖值季节变化 ($\bar{x} \pm s, n = 18, \text{mmol/L}$)

Table 2 Seasonal variations of FPG over a year in dietary induced cynomolgus monkeys with normal glucose levels

	1201' (冬季 Winter)	1204' (春季 Spring)	1207' (夏季 Summer)	1210 (秋季 Autumn)	1301 (冬季 Winter)
空腹血糖 Fasting plasma glucose (FPG)	5.04 ± 1.12	4.37 ± 0.61	$2.96 \pm 0.68^{**}$	4.61 ± 0.98	5.06 ± 1.01

注: 与冬季空腹血糖值比较, $^{**}P < 0.01$ 。

Note. Compared with the FPG value in winter, $^{**}P < 0.01$.

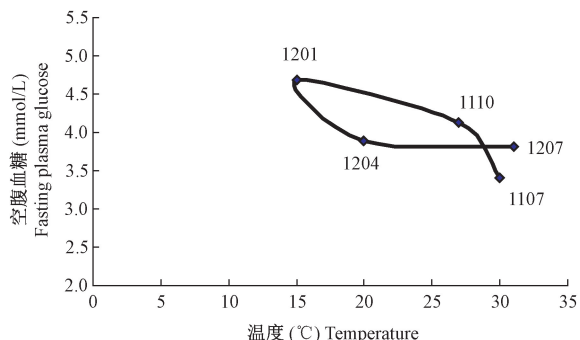


图 1 正常食蟹猴组一年季节周期内血糖值随气温变化散点图

Figure 1 Scatter diagram of FPG and temperature in different seasons over a year in cynomolgus monkeys

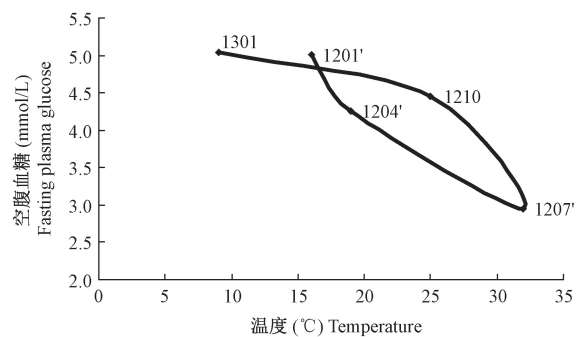


图 2 膳食诱导食蟹猴血糖正常组一年季节周期内血糖值随气温变化散点图

Figure 2 Scatter diagram of FPG and temperature in different seasons over a year in dietary induced cynomolgus monkeys with normal glucose levels

除此之外,本研究还特别观察到气温变化与食蟹猴血糖值之间的非线性关系,一年周期内夏→秋和冬→春时间段血糖值变化幅度大,秋→冬和春→

夏血糖波动幅度小。气温平均每改变 1℃,前两个时间段血糖值改变约 0.20 mmol/L,后两个时间段改变约 0.06 mmol/L。在实际分析工作中,可以对一年中任何时间血糖进行评估。若测定同批食蟹猴样本,以春秋两季平均温度 25℃ 为基准,冬季该月温度为 15℃,血糖值为 5.00 mmol/L。夏季该月温度为 30℃,血糖值为 4.00 mmol/L,由冬季到夏季表面看来血糖值降低了,可经粗略调整冬季血糖值 = 5.00 mmol/L - (25 - 15) × 0.20 mmol/L = 3.00 mmol/L,夏季血糖值 = 4.00 mmol/L + (30 - 25) × 0.06 mmol/L = 4.30 mmol/L,血糖值实际不但没有降低,反而升高了。这也合理地解释了在膳食诱导食蟹猴 2 型糖尿病过程中,血糖值呈现非直线上升的原因。由于样本量小,监测时间跨度大,血糖随季节性气温变化的改变值还需要以后的大样本,长期,高密度的检测结果来精确确定。而血糖和气温非线性关系的原因可能与动物的生理机能或动物间的个体差异相关,夏→秋和冬→春随着天气转冷或转暖,机体将贮备或消耗较多的葡萄糖为自身能量的需要,因此,这两个时间段机体血糖变化明显。而秋→冬和春→夏时间段虽然气温继续变冷或变暖,但由于前一阶段机体能量调节,葡萄糖来源与去路逐渐达到一个平衡状态,故血糖浓度相对恒定。

国家标准 GB/T19634-2005 和美国临床实验室标准化委员会 2002 年发布的葡萄糖便携式血糖仪的应用准则指出,合格的便携式血糖仪的测定结果应统一以全自动生化仪的结果为标准,要求前者测定值 > 4.20 mmol/L 时,两者差异 < 血糖值 20%; 测定值 < 4.20 mmol/L 时,差异 < 0.83 mmol/L。本研究中

表 3 两种仪器对不同性别食蟹猴血糖值检测差异分析 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparative analysis of FPG measured by two meters in cynomolgus monkeys of different genders

空腹血糖 Fasting plasma glucose	便携式血糖仪 (mmol/L) Portable blood glucose meter	全自动生化仪 (mmol/L) Automatic biochemical analyzer
合计 Total (n = 75)	3.99 ± 0.93	4.55 ± 1.06 **
雄性 Male (n = 10)	3.85 ± 0.53	4.25 ± 0.99
雌性 Female (n = 65)	4.01 ± 0.97	4.60 ± 1.07 **

注:与便携式血糖仪比较, **P < 0.01。

Note. Compared with the portable blood glucose meter, **P < 0.01.

表 4 两种仪器对不同水平血糖值检测结果的差异分析 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparative analysis of FPG measured by two meters associated with different blood glucose levels

空腹血糖 (mmol/L) Fasting plasma glucose	便携式血糖仪 (mmol/L) Portable blood glucose meter	全自动生化仪 (mmol/L) Automatic biochemical analyzer
≤ 4.20	3.50 ± 0.55	4.15 ± 0.96 **
> 4.20	5.49 ± 1.36	5.78 ± 1.85

注:与便携式血糖仪比较, **P < 0.01。

Note. Compared with the portable blood glucose meter, **P < 0.01.

便携式血糖仪测定食蟹猴血糖值在 <4.20 mmol/L 时,两者相差 0.65 mmol/L,虽然两者差异显著,但符合标准。 >4.20 mmol/L 时,两者相差 0.29 mmol/L,远远小于血糖值 20% ,也同样符合国家标准。虽然便携式血糖仪的检测结果只能作为临床诊断的参考,但通过本研究明确其可以应用于食蟹猴的血糖值检测评价中。

本研究通过描述食蟹猴一年周期血糖变化规律,完善了食蟹猴血糖值研究中季节性温度变化对其的影响分析。在今后实验动物长期实验过程中,有利于充分考虑到季节性温度变化对血糖的影响,对数据进行全面分析,合理解释数据的异常变化。直接有益于本实验室膳食诱导食蟹猴 2 型糖尿病模型的研究中,对血糖值出现的波动进行合理的解释及季节间的粗略调整方案。

参考文献:

- [1] Honjo S, Cho F, Terao K. Establishing the cynomolgus monkey as a laboratory animal [J]. *Adv Vet Sci Comp Med*, 1984, 28: 51-80.
- [2] 梁斌, 吴晓云. 非人灵长类糖尿动物模型研究进展 [J]. *动物学研究*, 2011, 32(1): 91-96.
- [3] 王艳静, 叶华虎, 邵军石. 猕猴自发性糖尿病动物模型的初步探讨 [J]. *中国比较医学杂志*, 2004, 14(1): 13-15.
- [4] 张六一, 张玲, 王振宇, 等. 食蟹猴血液学和生化学指标数据背景资料的建立 [J]. *四川生理科学杂志*, 2005, 27(1): 39-40.
- [5] 徐传磊, 陈艳明, 徐志勇, 等. 建立食蟹猴糖尿病模型的研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2009, 26(1): 91-94.
- [6] 郝香芬, 万玉玲, 李学家, 等. 食蟹猴的基础血糖值调查 [J]. *四川动物*, 2010, 30(1): 111-114.
- [7] Ramsey JJ, Laatsch JL, Kemnitz JW. Age and gender differences in body composition, energy expenditure, and glucoregulation of adult rhesus monkeys [J]. *J Med Primatol*, 2003, 29(1): 11-19.
- [8] 文秀丽, 孙莹. 血糖仪测定毛细血管和静脉血糖的结果比较 [J]. *辽宁药物与临床*, 2003, 6(1): 38-39.
- [9] 曾宪成, 马璟, 杨琛懋, 等. 食蟹猴血液学及血清生化指标日间节律变化 [J]. *中国比较医学杂志*, 2010, 20(6): 43-48.
- [10] Fahlen M, Oden A, Bjorntorp P, et al. Seasonal influence on insulin secretion in man [J]. *Clin Sci*, 1971, 41(5): 453-458.
- [11] Suarez L, Barrett-Connor E. Seasonal variation in fasting plasma glucose levels in man [J]. *Diabetologia*, 1982, 22(4): 250-253.
- [12] Ryu OH, Lee S, Yoo HJ, et al. Seasonal variations in glycemic control of type 2 diabetes in Korean women [J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(6): 575-581.
- [13] Taeng CL, Brimacombe M, Xie M, et al. Seasonal patterns in monthly hemoglobin A1c values [J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 161(6): 565-574.
- [14] Kim YJ, Park S, Yi W, et al. Seasonal variation in hemoglobin A1c in Korean patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(4): 550-555.
- [15] 王训立, 周建华, 范春梅. 季节性变化对雌性恒河猴生殖功能的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2002, 10(1): 21-26.
- [16] Ishii H, Suzuki H, Bata T, et al. Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(8): 1503.

[收稿日期] 2018-11-12