

冷昌龙, 皮明山, 龚晓康. 单次大剂量对比多次小剂量 STZ 诱导 C57BL/6J 小鼠糖尿病肾病模型的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(9): 113-118.

Leng CL, Pi MS, Gong XK. Single high-dose versus multiple low-dose streptozotocin for inducing diabetic nephropathy in C57BL/6J mice [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(9): 113-118.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021. 09. 017

单次大剂量对比多次小剂量 STZ 诱导 C57BL/6J 小鼠糖尿病肾病模型的研究

冷昌龙, 皮明山, 龚晓康*

(江汉大学武汉生物医学研究院, 武汉 430000)

【摘要】 目的 对比研究不同剂量链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 联合高糖高脂饮食诱导 C57BL/6J 小鼠糖尿病肾病模型的稳定性。**方法** 48 只雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为: 对照组 (注射等体积柠檬酸缓冲液, 12 只), 单次大剂量 (150 mg/kg STZ, 单次腹腔注射联合高脂高糖, 18 只), 多次小剂量 (50 mg/kg STZ, 连续注射 4 d 联合高脂高糖, 18 只)。检测两种造模方法在空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、饮水量、血脂、24 h 尿蛋白、肾功能及肾病理等方面的改变。**结果** 注射 STZ 后, 单次大剂量组小鼠体重缓慢增加, 而多次小剂量组小鼠体重出现负增长; 单次大剂量小鼠 FBG、饮水量在注射 STZ 4 周后达到峰值, 24 h 尿蛋白在注射 STZ 6 周后达到峰值, 随后逐渐降低; 多次小剂量组 FBG、24 h 尿蛋白及饮水量一直稳定上升并维持在较高水平; 实验结束时多次小剂量组小鼠 FBG、24 h 尿蛋白、血清甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、血清肌酐 (serum creatinine, Scr)、血清尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肾脏指数 (kidney index, KI) 及肾小球还原糖水平均显著高于单次大剂量组 ($P < 0.05$), 且肾病理改变更为明显。**结论** 多次小剂量注射 STZ 联合高糖高脂饮食建立小鼠糖尿病肾病成模率高、死亡率低、稳定性好, 具有人类糖尿病肾病相似的发病过程和病理特征, 是理想的糖尿病肾病造模方法。

【关键词】 糖尿病肾病; 链脲佐菌素; 高糖高脂饮食; C57BL/6J 小鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 09-0113-06

Single high-dose versus multiple low-dose streptozotocin for inducing diabetic nephropathy in C57BL/6J mice

LENG Changlong, PI Mingshan, GONG Xiaokang*

(Wuhan Institute of Biomedical Sciences, Jiangnan University, Wuhan 430000, China)

【Abstract】 Objective To explore the optimal method of producing a streptozotocin-induced diabetic nephropathy C57BL/6 mice model by investigating a molded rate of single high-dose and multiple low-dose streptozotocin injections. **Methods** Male C57BL/6J mice ($n = 48$) were randomly divided into three groups; the normal group and two diabetic nephropathy groups. Mice in one model group (the single high-dose group) were intraperitoneally administered 150 mg/kg streptozotocin after having a high fat/high sucrose diet. The other model group (the multiple low-dose group) was intraperitoneally administered 50 mg/kg streptozotocin for 4 consecutive days after having a high fat/high sucrose diet. The

[作者简介] 冷昌龙 (1988—), 男, 硕士, 实验师, 研究方向: 糖尿病及其并发症机制研究。E-mail: lengcl.whibs@aliyun.com

[通信作者] 龚晓康 (1990—), 男, 硕士, 实验师, 研究方向: 糖尿病及其并发症机制研究。E-mail: gongxk.whibs@aliyun.com

fasting blood glucose levels, body weight, water intake, 24 h urine protein, renal function and renal pathological changes of the three groups were measured. **Results** The body weight of the single high-dose group increased stably after streptozotocin injection, while the body weight of the multiple low-dose group decreased by inches after streptozotocin injection. Moreover, the fasting blood glucose levels, water intake and 24 h urine protein increased stably in the multiple low-dose group from week 2 to week 10. The levels of fasting blood glucose, 24 h urine protein, total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein, serum creatinine, blood urea nitrogen and kidney/body weight ratio were significantly higher in the multiple low-dose group than in the single high-dose group ($P < 0.05$) and the change in pathology was apparent. **Conclusions** The multiple low-dose streptozotocin injection protocol is a reasonable method for inducing mouse diabetic nephropathy.

[Keywords] diabetic nephropathy; streptozotocin; high fat/high sucrose diets; C57BL/6J mice

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是以蛋白尿、水肿、高血压和肾功能不全为主要临床表现的糖尿病并发症,也是引起终末期肾病,导致糖尿病患者死亡的主要病因之一^[1]。DN 在我国的发病率呈逐年上升趋势,20%~30% 的糖尿病患者会并发糖尿病肾病,严重影响了患者的生活质量^[2]。目前对 DN 的研究虽然很多,但其具体的发病机制仍未完全阐明。因此,建立一种简单、经济、稳定可靠,同时病理表现与人类糖尿病肾病类似的动物模型对于深入研究 DN 的发病机制及新药开发有着非常重要的意义。DN 动物模型主要分为诱发型和自发型^[3-4]。自发型模型大小鼠价格昂贵,对环境要求高,严重限制了相关研究的开展。诱发型模型常用 STZ 进行诱导,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 造模法中 STZ 剂量选用报道众多,尚存有争议^[5-6]。本研究选取单次大剂量单次注射和多次小剂量连续注射 STZ 联合高糖高脂饮食建立 DN 模型,对比观察造模过程中模型的稳定性,旨在探索更为合理的糖尿病肾病的造模方法。

1 材料和方法

1.1 实验动物

6 周龄 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 (18~20) g, 共 48 只,购于北京维通利华公司 [SCXK (京) 2016-0006]。饲养于江汉大学医学院动物实验中心 [SYXK (鄂) 2018-0042], 恒温恒湿 (温度: $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$, 相对湿度: 60%~70%), 12 h 明暗交替, 动物自由进食饮水。本实验通过江汉大学医学院实验动物伦理审查 (IACUC20191210), 依据优化、减少、替代的 3R 原则进行实验设计。

1.2 主要试剂与仪器

链脲佐菌素 (美国 Sigma 公司), 用 pH = 4.2 的

0.1 mol/L 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液在冰浴中配制, 现配现用; 安准血糖仪及血糖试纸 (瑞士罗氏公司); 尿蛋白检测试剂盒、血清肌酐检测试剂盒、血清尿素氮检测试剂盒、总胆固醇检测试剂盒、甘油三酯检测试剂盒、低密度脂蛋白检测试剂盒由南京建成生物工程研究所提供; PAS 染色试剂盒 (上海源叶生物); 高糖高脂饲料 (10% 猪油、20% 蔗糖、2.5% 胆固醇、1.0% 胆酸盐、66.5% 普通饲料, 江苏美迪森生物医药有限公司)。小鼠代谢笼 (上海玉研生物); AU5800 全自动生化分析仪 (美国 Beckman); MULTISKAN GO 酶标仪 (美国 Thermo); EC 350-1 石蜡包埋机 (美国 Thermo); MICROM HM 340E 石蜡切片机 (美国 Thermo); BX 51 显微镜 (日本 OLYMPUS)。

1.3 实验方法

1.3.1 糖尿病肾病模型小鼠制备及分组

小鼠适应性喂养 7 d 后随机分为 3 组, 即普通饲料喂养组 (对照组) 12 只, 高脂高糖饲料喂养 + STZ 单次大剂量组 18 只, 高脂高糖饲料喂养 + STZ 多次小剂量组 18 只。STZ 造模组喂养高脂饲料 4 周后, 小鼠禁食不禁水 12 h, 随后对照组小鼠腹腔注射等体积柠檬酸缓冲液; 多次小剂量组连续 4 d 腹腔注射 STZ 50 mg/kg, 单次大剂量组腹腔注射 STZ 150 mg/kg 一次, STZ 注射 2 h 后给小鼠进食以防止低血糖。整个实验期间, STZ 造模组小鼠均采用高脂高糖饲料喂养。实验期间, 按照动物实验的 3R 原则给予实验动物人道主义关怀。

1.3.2 标本采集及检测

注射 STZ 前及注射 STZ 后 2、4、6、8、10 周测量并记录小鼠体重及饮水量; 注射 STZ 前及注射 STZ 后 2、4、6、8、10 周各组小鼠禁食 12 h 后采取剪尾法测量空腹血糖; 注射 STZ 后 2、6、10 周各组小鼠入代谢笼收集 24 h 尿液, 采用考马斯亮蓝法测定 24 h 尿

蛋白含量;注射 STZ 后第 10 周各组小鼠眼眶取血, 2000 r/min 离心取上清,用全自动生化分析仪检测血清 TC、TG、LDL、Scr 及 BUN,其中 Scr 采用苦味酸法,BUN 采用脲酶法;小鼠处死后迅速剥离双肾,生理盐水清洗,滤纸吸干,剥离外包膜后称双肾重量,采用公式:肾脏指数 = $m_1/m_2 \times 100\%$ (m_1 为小鼠双肾总重量; m_2 为小鼠的体重);将肾置于 10% 中性福尔马林中固定 24 h,常规脱水、石蜡包埋并切片,石蜡切片梯度脱蜡至水,蒸馏水洗 2 min,过碘酸溶液氧化 10 min,流水洗 10 min,希夫(Schiff)试剂染色 10 min,流水洗 5 min,苏木精染核 2 min,流水冲洗 10 min,常规脱水、透明、封片、拍照。

1.4 统计学方法

各组数据均采用平均数 $\pm$ 标准误($\bar{x} \pm s\bar{x}$)表示,采用 Graph Pad Prism 5.0 软件进行数据分析,组间比较采用 one-way ANOVA 和 Duncantest 检验方法,其中 $P < 0.05$ 表示差异显著。

2 结果

2.1 状态观察

注射 STZ 后,给予小鼠充足饲料及饮水,隔天更换垫料以保持环境清洁。STZ 注射 72 h 后,单次大剂量注射组及多次小剂量注射组小鼠均出现多饮、多食、多尿情况。STZ 注射后第 4 周和第 5 周,单次大剂量组小鼠均死亡 1 只。到实验结束时,单次大剂量组共死亡小鼠 2 只,而对照组和多次小剂量组无小鼠死亡。

2.2 小鼠体重变化

实验期间,单次大剂量组小鼠体重缓慢增加,而多次小剂量组小鼠体重出现负增长,注射 STZ 10 周后多次小剂量组小鼠体重显著低于对照组和单次大剂量组($P < 0.05$),见图 1。

2.3 小鼠空腹血糖变化

注射 STZ 后,单次大剂量组空腹血糖迅速升高,在第 4 周达到峰值,且显著高于阴对照组及多次小剂量组($P < 0.001, P < 0.05$),但此后呈逐渐降低的趋势;多次小剂量组空腹血糖持续升高并保持稳定在较高水平至实验结束,在注射 STZ 后的第 8~10 周,多次小剂量组空腹血糖显著高于单次大剂量组($P < 0.01$),见图 2。

2.4 小鼠饮水量变化

注射 STZ 后,单次大剂量组小鼠饮水量迅速增加,在第 4 周后达到峰值,且显著高于对照组及多次

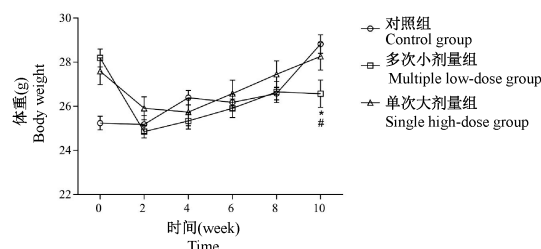
小剂量组($P < 0.001, P < 0.05$),随后有所降低,但仍显著高于正常对照($P < 0.001$)。注射 STZ 后多次小剂量组饮水量持续升高并保持稳定至实验结束,在第 8~10 周时,显著高于单次大剂量组($P < 0.01$),见图 3。

2.5 小鼠 24 h 尿蛋白变化

STZ 注射后的第 2、6 周,与对照组相比,单次大剂量组和多次小剂量组的 24 h 尿蛋白含量显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.001$),但造模组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。第 10 周时,单次大剂量组 24 h 尿蛋白有所降低,且显著低于多次小剂量组($P < 0.001$),见图 4。

2.6 各组小鼠血清 TC、TG 及 LDL 比较

STZ 注射 10 周后,与正常对照组比较,多次小剂量组血清 TC、TG 及 LDL 水平均显著升高,差异

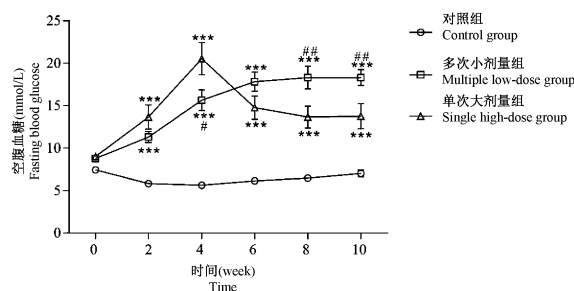


注:与对照组相比,* $P < 0.05$;与单次大剂量组相比,# $P < 0.05$ 。

图 1 各组小鼠建模前后体重的变化($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$. Compared with the single high-dose group, # $P < 0.05$.

Figure 1 Change of body weight in each group before and after modeling



注:与对照组相比,*** $P < 0.001$;与单次大剂量组相比,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

图 2 各组小鼠建模前后空腹血糖的变化($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Note. Compared with the control group, *** $P < 0.001$. Compared with the single high-dose group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

Figure 2 Change of fasting blood glucose in each group before and after modeling

有统计学意义 ($P < 0.001$)。相较对照组, 单次大剂量组血清 TC 及 LDL 水平显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 两组间 TG 水平无显著性差异 ($P > 0.05$)。多次小剂量组血清 TG 水平显著高于单次大剂量组 ($P < 0.001$), 见表 1。

2.7 各组小鼠血清肾功能及肾脏指数比较

STZ 注射 10 周后, 与正常对照组相比, 多次小剂量组血清尿素氮、血清肌酐及肾脏指数显著升高 ($P < 0.001$)。与正常对照组相比, 单次大剂量组血清尿素氮及肾脏指数显著升高 ($P < 0.001$, $P < 0.05$), 血清肌酐无显著性差异 ($P > 0.05$)。多次小剂量组血清肌酐及肾脏指数显著高于单次大剂量组 ($P < 0.001$, $P < 0.01$), 见表 2。

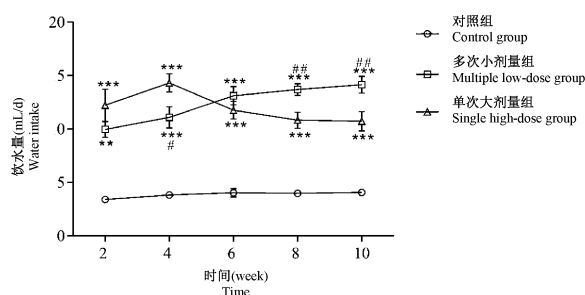
2.8 各组小鼠肾病理的变化

为检测小鼠肾中的还原糖水平, 对每组小鼠的肾进行 PAS 染色。与对照组相比, 两种剂量组小鼠

肾小球系膜细胞增生, 系膜基质增多, 且肾小球着色明显增多, 还原糖水平显著高于对照组 ($P < 0.001$)。两种剂量组比较, 发现多次小剂量组还原糖的累积显著高于单次大剂量组 ($P < 0.001$), 表明多次小剂量组肾小球损伤更为显著, 见图 5。

3 讨论

目前 DN 动物模型的建立方法主要分为自发性模型^[7]和诱发性模型^[8]。自发性 DN 模型由于其存在遗传因素作用, 糖尿病肾病的产生与临床患者更为相似, 但是相较于普通诱导鼠类模型的获得渠道更为狭窄, 价格较高, 制约了其在 DN 研究中的广泛使用。诱发性 DN 模型采用腹腔或尾静脉注射一定剂量 STZ, 从而特异性损伤胰岛 β 细胞^[9], 使胰岛素分泌不足, 模拟糖尿病的发生, 在此基础上继续喂养 4~8 周, 可出现 DN 早期症状。脂代谢紊乱是



注: 与对照组相比, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$; 与单次大剂量组相比, $\#P < 0.05$, $###P < 0.01$ 。

图 3 各组小鼠 24 h 饮水量的变化 ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Note. Compared with the control group, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$. Compared with the single high-dose group, $\#P < 0.05$, $###P < 0.01$.

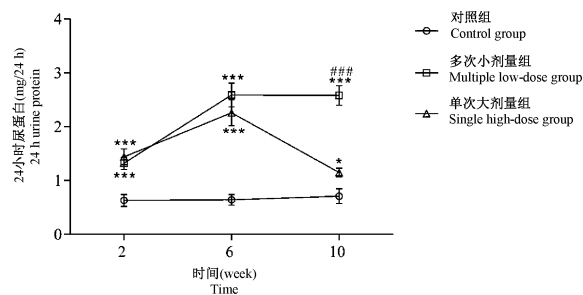
Figure 3 Change of water intake in each group

表 1 各组小鼠血清 TC、TG 及 LDL 水平比较 ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Table 1 Comparison of serum TC, TG and LDL in each group

组别 Groups	n	甘油三酯 (mmol/L) TG	胆固醇 (mmol/L) TC	低密度脂蛋白 (mmol/L) LDL
对照组 Control	12	3.54±0.08	1.12±0.06	1.25±0.04
多次小剂量组 Multiple low-dose	18	6.86±0.38***	2.04±0.25***###	2.63±0.14***
单次大剂量组 Single high-dose	16	6.25±0.43***	1.29±0.15	2.29±0.15***

注: 与对照组相比, $***P < 0.001$; 与单次大剂量组相比, $###P < 0.001$ 。
Note. Compared with the control group, $***P < 0.001$. Compared with the single high-dose group, $###P < 0.001$.



注: 与对照组相比, $*P < 0.05$, $***P < 0.001$; 与单次大剂量组相比, $###P < 0.001$ 。

图 4 各组小鼠 24 h 尿蛋白的变化 ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Note. Compared with the control group, $*P < 0.05$, $***P < 0.001$. Compared with the single high-dose group, $###P < 0.001$.

Figure 4 Change of 24 h urine protein in each group

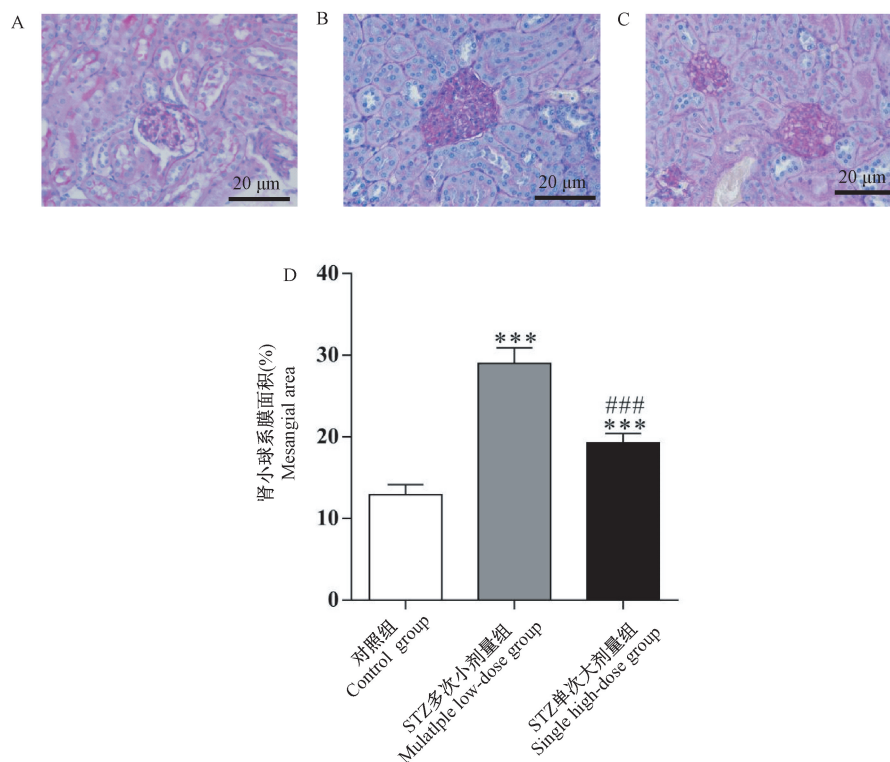
表 2 各组小鼠肾功能及肾脏指数比较 ($\bar{x} \pm s\bar{x}$)

Table 2 Comparison of kidney function and kidney index in each group

组别 Groups	n	血清尿素氮 (mmol/L) BUN	血清肌酐 (mmol/L) Scr	肾脏指数 (%) KI
对照组 Control	12	21.19±0.85	19.95±3.01	1.20±0.04
多次小剂量组 Multiple low-dose	18	29.43±0.91***	77.51±13.84***###	1.69±0.18***
单次大剂量组 Single high-dose	16	27.37±1.30***	31.80±6.25	1.42±0.04*

注: 与对照组相比, $*P < 0.05$, $***P < 0.001$; 与单次大剂量组相比, $###P < 0.01$, $###P < 0.001$ 。

Note. Compared with the control group, $*P < 0.05$, $***P < 0.001$. Compared with the single high-dose group, $###P < 0.01$, $###P < 0.001$.



注:A:对照组;B:STZ 多次小剂量组;C:STZ 单次大剂量组;D:肾小球胶原面积百分比统计。与对照组相比,*** $P<0.001$;与单次大剂量组相比,### $P<0.001$ 。

图5 各组小鼠肾形态变化(PAS)

Note. A, Control group. B, Multiple low dose group. C, single high-dose group. D, Statistical results of the PAS staining. Compared with the control group, *** $P<0.001$. Compared with the single high-dose group, ### $P<0.001$.

Figure 5 Histological observation of kidney tissues in each group

DN 重要危险因素之一,芝敏等^[10]比较不同饮食结构建立 2 型糖尿病肾病大鼠模型时发现,高糖高脂可导致糖尿病肾病大鼠更为明显的高血压和更加严重的微量白蛋白尿,且易导致肾小球硬化,病理损害相对较重。C57BL/6J 小鼠是有腹部肥胖和 2 型糖尿病基因倾向的近交系小鼠,具有 ob/ob 遗传背景,对脂肪诱导血糖升高较敏感^[11-12]。因此,本研究以 C57BL/6J 小鼠作为研究对象,首先利用高糖高脂饮食诱导出胰岛素抵抗,然后注射 STZ 引起 β 细胞受损并诱发形成糖尿病模型,在此基础上继续喂养高脂高糖饲料,大大缩短了 DN 的造模时间。已有研究表明 STZ 的剂量与胰岛的损伤程度呈明显的正相关^[13-14],STZ 剂量过大则小鼠易死亡^[15],剂量过小则成模率低^[16]。本研究选择 150 mg/kg、50 mg/kg STZ 分别进行单次大剂量腹腔注射及多次连续小剂量腹腔注射建立 DN 模型。结果显示两种处理方式均能使模型组小鼠出现尿量增多、饮水量增多,体重下降等糖尿病症状。单次大剂量组和多次小剂量组在 STZ 注射后的第 4 周空腹血糖分别

为 20.54 mmol/L 和 15.64 mmol/L,10 周时血糖分别为 13.75 mmol/L 和 18.30 mmol/L。这些结果说明单次大剂量 STZ 注射可使小鼠的血糖水平快速升高,但稳定性较差,随着实验的进行,血糖水平会有所恢复;而多次小剂量 STZ 注射组小鼠的血糖水平升高缓慢,但持续上升,并一直维持在较高水平。

蛋白尿的出现是肾受累的明显特征,表明了糖尿病的并发症—糖尿病肾病的产生^[17]。实验中,对小鼠 24 h 尿蛋白量进行动态监测发现,注射 STZ 后,单次大剂量组 24 h 尿蛋白持续上升至第 6 周后开始下降,而多次小剂量组小鼠尿蛋白持续升高,在第 10 周多次小剂量组 24 h 尿蛋白显著高于单次大剂量组。造模 10 周后,多次小剂量组血清肌酐水平及肾脏指数均高于单次大剂量组,表明多次小剂量组小鼠肾功能损伤更为显著。基质增生和间质纤维化是糖尿病肾病进展的主要病理特征^[18]。肾 PAS 染色显示,单次大剂量组肾小球系膜轻度增生,细胞外基质增多,改变不够典型,而多次小剂量组组肾已出现典型病理改变:系膜区明显扩张甚至

弥漫性系膜硬化、系膜细胞增生及细胞外基质显著增多,肾小球、肾小管基底膜增厚。根据 Mogensen 对 DN 分期标准^[19],单次大剂量组小鼠至少到达 DN 的Ⅱ期,多次小剂量组小鼠达 DN 的Ⅲ期。上述结果表明,相比于单次大剂量注射 STZ,多次小剂量注射 STZ 对 C57BL/6J 小鼠造成的肾损伤更为明显。

综上所述,实验结果表明单次大剂量和多次小剂量注射 STZ 的方法均能诱发 C57BL/6J 小鼠 DN。单次大剂量注射与多次小剂量注射方法相比,操作简单,用药量小,但对小鼠的毒性较大,死亡率较高,成模率较低,血糖水平波动幅度大,有些小鼠可逐渐恢复至正常血糖水平。多次小剂量连续注射 STZ 联合高糖高脂饮食,小鼠死亡率低,血糖稳定,肾病理改变典型,是理想的 DN 造模方法。

参考文献:

- [1] Sun H, Yuan Y, Sun ZL. Cholesterol contributes to diabetic nephropathy through SCAP-SREBP-2 pathway [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 592-576.
- [2] 张丽芬, 吕仁和, 黄文政. 链脲佐菌素糖尿病肾病大鼠模型的建立及稳定性评价 [J]. *中国比较医学杂志*, 2014, 24 (4): 8-12.
- [3] 张浩军, 赵静波, 李平. 糖尿病肾病动物模型研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2008, 24 (7): 845-848.
- [4] 金勇, 朱勇, 吴南翔. 实验性链脲佐菌素诱导的大、小鼠糖尿病动物模型研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2009, 19 (3): 80-82.
- [5] Ryu HH, Kim HL. Therapeutic effects of epigallocatechin gallate on streptozotocin-induced diabetic nephropathy in mice [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2012, 31(2): A45.
- [6] 姜骊, 陈辉, 何勇, 等. 高脂饮食加低剂量链脲毒素建立小鼠 2 型糖尿病模型 [J]. *中国比较医学杂志*, 2010, 20(3): 35-38.
- [7] Jiang T, Huang Z, Lin Y, et al. The protective role of Nrf2 in streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2010, 59(4): 850-860.
- [8] 蒋朝晖, 吕玉晶, 赵芳, 等. 高脂高糖饮食结合链脲佐菌素建立 2 型糖尿病大鼠模型的改良 [J]. *中国比较医学杂志*, 2011, 21(1): 80-82.
- [9] Elsner M, Guldbakke B, Tiedge M, et al. Relative importance of transport and alkylation for pancreatic beta-cell toxicity of streptozotocin [J]. *Diabetologia*, 2000, 43(12): 1528-1533.
- [10] 芝敏, 梁新华, 徐佩茹. 不同饮食结构建立的 2 型糖尿病肾病大鼠模型比较 [J]. *中国老年学*, 2013, 34(8): 2179-2181.
- [11] 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*, 2013, 329(27): 1988-1992.
- [12] Rebuffé-Scrive M, Surwit R, Feinglos M, et al. Regional fat distribution and metabolism in a new mouse model (C57BL/6J) of non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 1993, 42(11): 1405-1409.
- [13] 孙晨靓, 朱铭岩, 王志伟, 等. 链脲菌素剂量对 C57BL/6J 小鼠糖尿病诱导效应的影响 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2009, 9 (1): 24-26.
- [14] Inada A, Kanamori H, Arai H, et al. A model for diabetic nephropathy: advantages of the inducible cAMP early repressor transgenic mouse over the streptozotocin-induced diabetic mouse [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 215(2): 383-391.
- [15] Lv Z, Hu M, Fan M, et al. Podocyte-specific Rac1 deficiency ameliorates podocyte damage and proteinuria in STZ-induced diabetic nephropathy in mice [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (3): 342.
- [16] 田河林, 韦立顺, 许忠新, 等. 糖尿病小鼠肾小球微血管密度与 VEGF 表达的研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28 (2): 358-361.
- [17] Vogt L, Roelofs JJ. Introduction to pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy: pathophysiology and clinical aspects [M]. USA: *Diabetic Nephropathy*, 2019.
- [18] Mason RM, Wahab NA. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(5): 1358-1373.
- [19] Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CK. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patients [J]. *Diabetes Metab Rev*, 1988, 4(5): 453-483.

[收稿日期] 2020-10-05