

· 数据挖掘 ·

基于数据挖掘的2型糖尿病动物模型应用分析

黄湘宁^{1,2}, 姚心怡^{1,2}, 谭艳², 喻嵘^{2*}

(1. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学, 长沙 410208)

[摘要] 目的:研究2型糖尿病(T2DM)动物模型的造模要素及检测指标,为建立经济易行且符合发病机制的动物模型提供参考,为相关发病机制、药效机制研究提供更佳的研究基础。**方法:**通过在中国知网、万方、PubMed等数据库中检索近10年收录的T2DM动物实验文献,整理归纳实验动物种类、性别、造模方式、检测指标、方法等建立数据库,用Excel、SPSS 18.0进行数据分析。**结果:**筛选纳入文献共249篇,T2DM动物实验造模多选用雄性SD大鼠;造模方式多为化学加饮食诱导,化学诱导药物以链脲佐菌素(STZ)为主,饮食诱导以高脂高糖饲料为主;检测指标包括血清生化指标、组织病理学、相关指数等。**结论:**T2DM动物实验通常选用雄性SD大鼠,以高脂高糖饲料(含猪油10%、20%蔗糖)或高脂饲料(含40%~60%脂肪)喂养加小剂量STZ(30~40 mg·kg⁻¹)单次腹腔注射诱导造模,具有操作简便、成模率高且符合疾病发病过程等优点,结合血糖、血脂谱、血清胰岛素、葡萄糖耐量试验或胰岛素耐量试验及组织病理学等指标,可为T2DM基础动物实验研究提供参考。

[关键词] 2型糖尿病; 动物模型; 数据挖掘; 造模要素; 检测指标

[中图分类号] R285;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)02-0159-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221511

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220906.1417.002.html>

[网络出版日期] 2022-09-06 16:09

Application of Animal Models of Type 2 Diabetes Mellitus: Based on Data Mining

HUANG Xiangning^{1,2}, YAO Xinyi^{1,2}, TAN Yan², YU Rong^{2*}

(1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] **Objective:** To study the modeling elements and detection indexes of type 2 diabetes mellitus (T2DM) animal models, to provide a reference for establishing animal models with related pathogenesis in a cost-effective and simple manner, and to lay a basis for the research on relevant pathogenesis and pharmacological mechanism. **Method:** Papers on animal experiment of T2DM which were published from January 1, 2011 to December 31, 2021 were retrieved from China Knowledge Network, Wanfang Data, and PubMed. Data on the types and genders of animals, modeling methods, and evaluation indexes and methods were collected used to establish a database. Then, Excel and SPSS 18.0 were employed for data analysis. **Result:** A total of 249 eligible papers were included and male SD rats were mainly used for the modeling. The combination of chemical and diet was mainly adopted for the modeling, with streptozotocin (STZ) as the main chemical and high-fat and high-sugar diet as the main diet. The evaluation indexes of serum biochemical indexes, histopathology, and related indexes were frequently used. **Conclusion:** In animal experiment on T2DM, male SD rats are mainly adopted for modeling. The frequently used modeling method is the combination

[收稿日期] 2022-04-02

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82074400);国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点支持项目(U21A20411);湖南省重点研发计划项目(2020SK2101)

[第一作者] 黄湘宁,在读硕士,从事中医药防治内分泌疾病研究,E-mail:yirenxinlu@foxmail.com

[通信作者] *喻嵘,教授,博士生导师,从事中医药防治内分泌疾病研究,Tel:0731-88458072,E-mail:yuron@21.cn.com

of high-fat and high-sugar diet (containing 10% lard and 20% sucrose) or high-fat diet (containing 40%-60% fat) with small dose of STZ (30-40 mg·kg⁻¹, intraperitoneal injection, once). This method is characterized by ease of implementation and high success rate, and the yielded animal model has the disease pathogenesis. The models are often evaluated based on blood glucose, blood lipid profile, serum insulin, glucose tolerance test or insulin tolerance test. The findings are expected to serve as a reference for research on basic animal experiment on T2DM.

[Keywords] type 2 diabetes mellitus; animal models; data mining; modeling elements; detection indexes

糖尿病(DM)是常见的内科慢性代谢性疾病,以血糖升高为主要特征,其发病机制主要包括胰岛素抵抗与缺陷、 β 细胞损伤、糖异生^[1]等。据《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》所示,糖尿病的发病率在逐年上升,2017年已至11.7%,其中90%以2型糖尿病(T2DM)为主,由于其发病的隐匿性及知晓率偏低^[2],大部分糖尿病患者伴随病程进展兼患多种慢性并发症,严重影响生活质量,且带来沉重经济负担,故如何降低T2DM发病率、延缓其疾病进程尤为重要,对此,T2DM的发病机制与治疗成为当前研究热点,而动物模型则为基础实验不可或缺的重要研究手段之一。

糖尿病动物模型运用在糖尿病及其相关并发症的研究中已经有较长历史,数十年来国内外对于T2DM动物模型的建立进行了大量的实验与研究,创造了多种可行的造模方式,但目前尚无一种公认的理想模型,对于影响实验的各个因素也缺乏统一的标准,不少的综述对于各种实验的方法及相关要素曾进行梳理阐述^[3],但其包含的论文数目较少,无法提供准确的数据;也有大量诸如网络药理学或Meta分析类的文章对于实验因素进行分析^[4],但所选数据多为实验中的单个因素,不够全面。

在大量的文献中,高效而快速地提取有效信息非常重要,本文对于T2DM动物模型造模产生影响的各个要素,如动物种类、性别、造模方式等通过建立数据库从多方面进行分析,并通过SPSS 18.0探寻检测指标的相关性,发现总结不同动物模型的优缺点,为T2DM动物模型的规范应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源 在中国知网、万方、PubMed等数据库中检索2011年1月1日至2021年12月31日有关T2DM动物实验的期刊文献,选用高级检索,中文以“2型糖尿病”and“动物模型”为主题检索;英文以“Diabetes Mellitus, Type 2”and“Models, Animal”为

主题词检索;共检索到2 713篇文献。

1.2 文献筛选标准 选择使用动物模型进行T2DM研究的实验性研究文献,剔除综述、理论研究类文献,剔除动物模型不明及合并T2DM其他并发症的文献,仅选用模型条件完备(动物种类、性别、造模方式、成模标准等明确)的且可获得全文的期刊文献,最终纳入文献249篇。

1.3 统计学方法 应用Excel软件,将纳入的249篇文献中的实验动物种类、性别、造模方式、成模标准、检测指标、方法等信息汇总整理成T2DM动物模型数据库;动物种类、名称等均参照《实验动物与动物实验技术》^[5]进行规范;并使用Excel进一步进行频次分析、制作图表展示及使用SPSS Modeler 18.0进行关联规则分析。

2 结果与分析

2.1 文献检索结果 共检索出2 713篇文献,按照排除标准进行校对后,共录入249篇文献,英文100篇,中文149篇。

2.2 实验动物种类 符合条件的文献中,共使用19种动物,其中使用频数最高的为SD大鼠(116次,47.54%)和Wistar大鼠(57次,23.33%),其余实验动物种类分布情况见表1。实验动物的种类以雄性居多(222次,89.15%),分布情况见图1。

由于自发性T2DM小鼠如db/db小鼠及基因编辑小鼠价格昂贵,而大鼠相对价廉易得;且大剂量的链脲佐菌素(STZ)使用会不可避免的提高了小鼠死亡率,故目前国内外倾向用大鼠进行T2DM造模,Wistar大鼠及SD大鼠使用频数最高;而一些研究指出Wistar大鼠诱发糖尿病后少数可自发缓解^[6],故SD大鼠获得更多研究人员青睐。在实验动物性别选择方面,Morimoto研究指出雄性大鼠的成模率远远高于雌性大鼠,且能避免受孕等干扰的影响^[7],故选择雄性大鼠的研究人员更多;但也有少数研究指出若要使用低剂量STZ佐以饮食诱导制备T2DM模型,必须限定为雌性大鼠^[8],因为雄性大鼠对于

表 1 实验动物种类频数

Table 1 Frequency of species of test animal

动物种类	频数/次
SD 大鼠	116
Wistar 大鼠	57
C57BL/6J 小鼠	20
KM 小鼠	12
ICR 小鼠	6
db/db 小鼠	6
ZDF 大鼠	5
基因工程小鼠	5
新西兰大白兔	3
广西巴马小型猪	3
KK-Ay 小鼠	2
GK 大鼠	2
PO 大鼠	1
实验家兔	1
Beagle 犬	1
食蟹猴	1
山医群体近交系中国仓鼠	1
NIH 小鼠	1
Long-Evans 大鼠	1

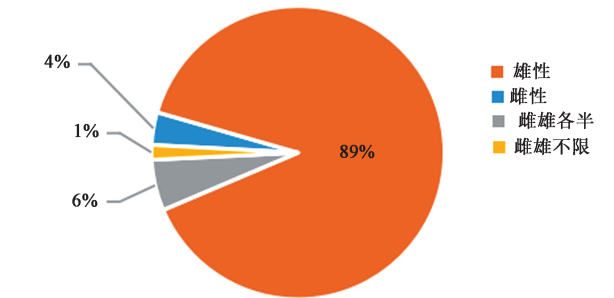


图 1 动物性别分布
Fig. 1 Distribution of animal sex

STZ 更敏感,诱导产生的模型更似 1 型糖尿病模型。

2.3 造模方式 将造模方式分为自发、诱导、基因工程、复合造模 4 大类,再细分组合出以下 11 种,其中使用频数最高的为 STZ+ 饮食诱导(188 次,73.73%),其次是 STZ 诱导(24 次,9.41%)及自发性动物模型(11 次,4.31%)。见表 2。

据表 1 所示,诱导性造模综合占比最高,其具体方法不一,饮食诱导可形成 T2DM 动物模型,但所需时间往往较长,既往研究表明喂养高脂饮食 12 周后,实验组空腹血糖与对照组之间才开始出现统计学差异,且存在胰岛细胞代偿性缓解血糖的情况^[9]。STZ 对一定种属胰岛 β 细胞有高度的选择性破坏作

表 2 造模方式频次

Table 2 Frequency of modeling method

造模方式			频数/次	占比/%
自发			11	4.31
诱导性	饮食诱导		10	3.92
	化学诱导	STZ	24	9.41
		四氧嘧啶	5	1.96
		STZ+四氧嘧啶	1	0.39
		STZ+NA	4	1.57
	化学+饮食	STZ+饮食诱导	188	73.73
		饮食诱导+	1	0.39
		STZ+戊巴比妥钠		
	胰腺切除+		2	0.78
	饮食诱导			
基因工程			5	1.96
复合造模	自发+饮食诱导		4	1.57

注:NA. 烟酰胺

用,进而使动物产生糖尿病,该方法动物存活率高,成为目前国内外使用较多的制备糖尿病动物模型的方法之一,但其成功率受动物种类、性别、饮食、昼夜节律影响,个体差异性较大^[10];故研究者多选用 STZ+ 饮食诱导造模,概因饮食诱导与注射 STZ 结合后可以缩短造模时间、减少造模成本,且饮食诱导引发胰岛素抵抗后再用 STZ 破坏胰岛 β 细胞,引起胰岛素分泌缺乏,导致血糖升高,使成模动物表现出长期稳定的高血糖状态,更符合人类 T2DM 的发病及进展过程。

同时,对不同的化学诱导造模用药的优劣,进行了比较①四氧嘧啶是一种胰岛素 β 阻断剂,主要通过选择性破坏 β 细胞 mRNA 功能,导致前胰岛素合成减少、胰岛素含量持续下降等一系列变化,最终产生胰岛素依赖性糖尿病^[11],但由于四氧嘧啶药物毒性大,酮症发生率高,动物死亡率高^[12],故而 STZ 更受实验者欢迎。②NA 结合 STZ 诱导 T2DM 动物模型法由 Masiello 提出于 1998 年^[13],相关实验证实,NA 可通过清除自由基来保护胰岛 β 细胞,从而提高 T2DM 成模率,降低其后因高血糖及其并发症所致的死亡率^[14],但国内目前应用较少,还需要更多实验进行参考。③胰腺切除可以避免化学试剂对于实验动物器官的损害,造成胰岛 β 细胞大量减少^[15],但此模型多应用于狗、猪类体型偏大的动物,需进行复杂的手术操作,手术成本、术后感染风险及死亡率高,故未成为主流的造模方式。

2.3.1 化学诱导给药方法、剂量 研究者在动物造

模可选择的诱导给药方式繁多,纵览 T2DM 动物模型数据库,笔者发现有腹腔注射、静脉注射、皮下注射等不同方式,但后两者出现频数较低,其中静脉注射包括耳缘静脉注射、颈静脉推注、右小隐静脉静脉推注,多用于兔、猪等实验动物,概因其体型较大难以控制、单次给药剂量较大,从静脉通道给药更能促进实验动物对药物的吸收,从而提高成模率。

选取出现累计频数≥5 次的制成表格,见表 3、表 4;发现 STZ 的剂量从 15~180 mg·kg⁻¹均有报道,统计的文献中,单次给药 30~40 mg·kg⁻¹频数最高,原因在于 STZ 剂量过大破坏过多胰岛β细胞,易诱导为 1 型糖尿病,且动物死亡率较高^[16];小剂量单次注射造模效果不理想,胰岛β细胞对于较小的伤害,可以进行代偿,故需要结合饮食诱导^[3]。研究表明,在饮食诱导下一次性注射 30~45 mg·kg⁻¹是较为合适的 STZ 剂量^[4,17],成模率相对偏高,死亡率相对偏低,可建造 T2DM 的理想模型。而对于单纯注射 STZ 诱导造模来说,小剂量多次诱导更符合糖尿病的病程及发病机制,降低动物模型的死亡率^[18-19]。

表 3 单次给药频数 (n≥5 次)

Table 3 Single dosing for frequency (n≥5)

药物剂量/mg·kg ⁻¹	累计频数/次	占比/%
30	48	30.96
35	26	16.77
40	23	14.84
45	7	4.52
25	7	4.52
100	5	3.23

注:给药种类 STZ,给药方式腹腔注射

表 4 多次给药频数

Table 4 Frequency of modeling multiple dosing

给药种类	累计频数/次	占比/%
STZ	46	81.19
STZ+NA	4	7.40
STZ+四氧嘧啶	1	1.85
STZ+戊巴比妥钠	1	1.85
四氧嘧啶	2	3.70

2.3.2 饮食诱导饲料类型、配比 将 T2DM 动物模型数据库中的饮食诱导造模所选用的不同饲料类型,依据饲料成分配比分高脂高糖、高果糖、高脂、脂肪乳四类,并统计出现频数。见表 5、表 6。

高脂饮食和胰岛素抵抗发生密切相关。研究

表 5 高脂高糖饲料类型、配比频数

Table 5 Frequency of feed type and ratio

饲料类型	主要成分配比/%		频数/次
	猪油	蔗糖	
高脂高糖饲料	10.00	5.00	2
	10.00	10.00	4
	10.00	15.00	3
	10.00	20.00	22
	10.00	30.00	2
	10.00	37.00	3
	15.00	10.00	1
	18.00	20.00	7
	20.00	10.00	2
	20.00	15.00	2
高果糖饲料	20.00	20.00	1
	0	0	3

表 6 饲料类型、配比频次

Table 6 Frequency of feed type and ratio

饲料类型	饲料配比/%		频数/次
	脂肪	其他成分	
高脂	22.00	蛋白质 20.00、碳水化合物 48.00	2
饲料	30.00	胆固醇 2.00、基础饲料 68.00	1
	34.90	蛋白质 26.20、碳水化合物 26.30	1
	40.00	基础饲料 60.00;蛋白质 20.00、碳水化合物 40.00;蛋白质 19.00、碳水化合物 41.00	7
	41.00	蛋白质 17.00、碳水化合物 42.00	2
	41.48	蛋白质 25.53、碳水化合物 32.99	2
	42.00	蛋白质 19.00、碳水化合物 39.00	1
	43.00	蛋白质 15.00、碳水化合物 42.00	1
	45.00	蛋白质 20.00、碳水化合物 35.00	5
	46.00	蛋白质 16.00、碳水化合物 38.00	1
	53.00	蛋白质 20.00、碳水化合物 27.00	1
	53.65	不详	1
	53.75	蛋白质 16.24、碳水化合物 30.01	1
	58.00	蛋白质 25.00、碳水化合物 17.00	3
	59.00	蛋白质 15.00、碳水化合物 27.00;蛋白质 14.00、碳水化合物 28.00	3
	59.28	不详	1
	60.00	蛋白质 35.00、碳水化合物 5.00;蛋白质 20.00、碳水化合物 20.00	9
脂肪乳	41.00	蛋白质 16.00、碳水化合物 43.00	2

表明脂肪酸是前列腺素 E₂、白三烯和血栓环素等炎症介质生物合成的原料,长期摄入高脂饮食会增加体内脂肪酸的浓度,引发炎症介质大量分泌,使体

内长期存在炎症反应,导致胰岛功能受损,产生胰岛素抵抗^[20]。在高糖高脂饲料中,以猪油 10%,蔗糖 20% 的比例多见,而在高脂饲料中,摄入脂肪热量占总热量比 22%~60% 不等,以 40%~60% 多见;但脂肪含量的占比并非越高越好,脂肪含量过高可能会影响动物进食,进而影响动物摄入的总热量,使得胰岛素抵抗模型成模失败^[21]。

2.4 检测指标

2.4.1 频数分析 将文献中通过血清检测的血糖、胆固醇、低密度脂蛋白、胰岛素等,统称为血清生化指标,对于不同的检测方法及检测指标进行了频次分析,见表 7-表 9。

表 7 检测指标频数

Table 7 Frequency of testing indicators

检测指标	频数/次
血清生化指标	245
检测指数	94
组织病理学	99

表 8 检测方法频数

Table 8 Frequency of testing methods

血清生化指标	频数/次
血脂谱	126
血清胰岛素(INS)	158
血糖(GLU)	237
糖化血红蛋白(HbA1c)	28
糖化血清蛋白(GSP)	10
游离脂肪酸(FFA)	19

表 9 血清生化指标频数

Table 9 Frequency of serum biochemical indicators

检测方法	频数/次
实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)	40
蛋白免疫印迹法(Western blot)	37
基因测序法	10

其中频数最高的是血清生化指标,累计出现 245 次,由于 T2DM 动物模型具有高血糖、高血脂、高胰岛素血症等特征,研究者多进行相关检测,以此帮助判断所建立的模型是否符合 T2DM 模型特点,故血清生化指标中较多的依次是血糖(237 次)、血清胰岛素(158 次)、血脂谱(126 次)。其次出现频数最高的是组织病理学(累计频数 99 次),既往研究表明诱导糖尿病发病进程中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^[22],其中最常用的是胰岛染色病理切片。

此外,为了更客观地判断实验动物是否达到 T2DM 的诊断标准,部分研究者在实验过程中会进行相关试验,其中以下 2 种频数较高,葡萄糖耐量试验(OGTT)(89 次)及胰岛素释放试验(ITT)(25 次);胰岛素抵抗的水平判定是 T2DM 动物模型是否成功的关键^[23],通过统计,近 10 年来往往采用简单、易行的相关指数来检验胰岛素抵抗,如胰岛素分泌指数(HOMA-β)、胰岛素敏感指数(ISI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等。见表 10。

表 10 相关指数分布频次

Table 10 Frequency of index of correlation

指数名称	频数/次
HOMA-IR	54
ISI	39
HOMA-β	12
脏器指数	6
肥胖指数(AI)	2
定量胰岛素敏感性检测指数(QUICKI)	1
肥胖评定指数(Lee)	1
身体质量指数(BMI)	1
脂肪酸指数(DNL)	1

2.4.2 关联规则分析 将数据库中的血清生化指标纳入 SPSS 18.0 运用 Apriori 算法进一步挖掘各指标间的联系,分别设支持度、置信度、最大前项数为 10%、80%、5 次,共计得到 4 组配对检测指标关联情况见表 11。关联规则挖掘是数据挖掘中的一个重要的研究领域,其结果以支持度、置信度来说明数据之间的相关性,支持度即 2 种数据同时出现的概率;置信度即在前项出现的前提下,后项出现的概率^[24]。本文选择了最基本的 Apriori 算法探索 T2DM 动物模型实验中常用的血清生化指标之间的联系,发现以血糖为基础,组成 4 组不同的配对关系,其中,血糖与血清胰岛素同时出现的概率最高;已选有血糖时,血清胰岛素、血脂谱同时选用的概率最高,这些指标的选用也符合糖尿病以胰岛素抵抗为主要发病机制导致糖脂代谢的一系列病理变化,研究者们可基由此观察动物模型造模是否成功及干预治疗是否有效。见增强出版附加材料。

2.5 成模标准

2.5.1 西医成模标准 T2DM 动物模型成模标准较不统一,据数据分析所示,多数研究者以空腹血糖≥

表 11 检测指标关联分析

Table 11 Correlation analysis of test indicators

序号	前项	后项	支持度/%	置信度/%
1	血糖	血脂谱、血清胰岛素	33.74	98.81
2	血糖	血脂谱	50.60	97.62
3	血糖	血清胰岛素	63.45	97.47
4	血糖	糖化血红蛋白	11.25	96.43

11.1 mmol·L⁻¹ (25.7%) 或 16.7 mmol·L⁻¹ (12.8%) 为标准, 其次是随机血糖 ≥11.1 mmol·L⁻¹ (4.8%) 或 16.7 mmol·L⁻¹ (8.4%); 并结合表观指标, 观察实验动物的精神状态、活动状况、外观、尿量、粪便情况, 称量体质量、摄食量和饮水量, T2DM 成模动物较对照组明显表现出精神萎靡、活动量下降、毛发粗糙暗黄、尿量增多、体质量下降、摄食饮水增多等特征。

2.5.2 中医病证结合成模标准 T2DM 中医病证结合动物模型研究较少, 在判断实验动物是否符合中医证型时, 部分研究者选择在上述基础上对实验动物的抓力、呼吸脉搏、舌象进行观察分析^[25], 与人的证素相类比, 进而辨证论治, 部分选择加用游泳、肛温测量等方法观察^[26]; 或采用方药反证^[27], 但有关实验动物的中医证候标准尚未统一, 且相关研究较少、多为研究人员主观判断, 缺少计量化、客观化的辨证标准。

3 讨论

糖尿病已经成为我国卫生的重大难题, 其患病人数多, 患病率增长速度快, 预后差, 而其中大多数都为 T2DM, 而 T2DM 动物模型的建立是研究其发病机制、药效机制的关键步骤, 对于糖尿病患者的治疗及预后有着重要意义, 但回顾近十年国内外使用 T2DM 动物模型进行研究的实验类文献, 笔者发现 T2DM 动物模型造模方式及成模标准暂未统一, 在饮食、药物剂量、评价指标等方面选择不一; 虽有综述类文献进行分类总结, 但缺少数据支持, 故本文对 T2DM 动物实验文献进行数据统计和分析, 以期对 T2DM 动物实验模型规范应用提供参考。

T2DM 动物模型的探索建立已趋于成熟, 但仍难以完全模拟人类 T2DM 的发病过程型, 目前常用的造模方式优劣不一^[28]: ①自发模型发病过程与人类有很多相似之处, 但其实验动物数量较少, 繁殖的条件高、成本高, 且没有明确的成模标准; ②基因工程模型虽发病机制层面上与人类最为接近, 但现仍处于摸索阶段、技术难度大, 难以大规模应用;

③高脂饲料诱导模型, 造模周期长, 血糖升高个体差异大, 模型较难控制; ④单纯化学诱导模型难以造成 T2DM 的主要病理特征——胰岛素抵抗, 且成模率不高; ⑤饮食诱导和化学诱导结合可以有效模拟出胰岛素抵抗及胰岛素分泌不足, 且造模时间短, 是最为普遍的方法。

通过数据分析发现, T2DM 动物实验造模多选用雄性 Wistar 大鼠或 SD 大鼠, 采取高脂饮食 (脂肪含量 40%~60%) 或高脂高糖饮食 (猪油 10%、蔗糖 20%) 配合注射单次小剂量 STZ (30~40 mg·kg⁻¹) 的方式复合诱导, 指标多以血糖为基础, 选取血脂谱、血清胰岛素、葡萄糖耐量试验、病理切片等不同方面作为综合的评价标准。但在实验动物的年龄与质量、检测成模时间及中医病证结合模型方面, 本研究因数据不足未能进一步分析, 且对实验动物的造模仅停留在理论阶段, 未能进一步采取实验方式进行验证。

此外, 随着使用中医药诊疗技术干预动物疾病模型的实验增多, 中医病证结合相关的动物模型仍存在空白, T2DM 在中医归属“消渴”“脾瘅”范畴, 辨证可分为热盛津伤、湿热蕴结、气阴两虚、肝肾阴虚等证型^[29], 但在大部分动物实验文献中仅通过表观指标简单辨证为最常见的气阴两虚证, 采用以方验证的方式说明药证相符; 或未曾辨证, 仅以西医成模标准来说明模型成立, 即给予药物干预治疗, 以实验指标及动物症状的改善说明疗效; 这些实验方法虽可行但缺乏一定的科学性。

本研究通过文献梳理及数据分析, 对近十年 T2DM 动物模型的影响因素及判断标准进行整理比较, 总结了常用的 T2DM 动物实验造模方式及检测指标, 对比不同造模因素对成模率及模型质量的影响, 希望本文可以为广大研究者日后建立更加经济易行、成模率更高且更符合发病机制的动物模型提供参考。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] SOLIS-HERRERA C, TRIPLITT C, CERSOSIMO E, et al. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus endotext [J]. South Dartmouth (MA), 2021, PMID:25905339.

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13 (4): 315-409.

[3] 韩旭, 王璇, 余芝, 等. STZ 制备糖尿病大鼠模型影响因素的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28

- (5):716-725.
- [4] 凌云,李敏,熊一功,等. 链脲佐菌素剂量对2型糖尿病动物模型建立效果的Meta分析[J]. 职业与健康, 2020,36(22):3138-3144.
- [5] 窦如海. 实验动物与动物实验技术[M]. 济南:山东科学技术出版社,2006.
- [6] 高秀莹,周迎生. 2型糖尿病鼠类模型的研究进展[J]. 中国实验动物学报,2014,22(4):71-76.
- [7] MORIMOTO S, MENDOZA-RODRÍGUEZ C A, HIRIART M, et al. Protective effect of testosterone on early apoptotic damage induced by streptozotocin in rat pancreas[J]. J Endocrinol,2005,187(2):217-224.
- [8] 王晓琳,邱宗荫,夏永鹏. 性别差异对实验性链脲佐菌素糖尿病大鼠造模的影响[J]. 第三军医大学学报,2009,31(17):1668-1671.
- [9] 高日丽,林可意,谭莺,等. 建立自发缓解2型糖尿病动物模型可行性探讨[J]. 新医学,2018,49(4):241-247.
- [10] DEEDS M C, ANDERSON J M, ARMSTRONG A S, et al. Single dose streptozotocin-induced diabetes: Considerations for study design in islet transplantation models[J]. Lab Anim,2011,45(3):131-140.
- [11] RADENKOVIĆ M, STOJANOVIĆ M, PROSTRAN M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art [J]. J Pharmacol Toxicol Methods,2016,78:13-31.
- [12] 陈恩玉,宋婧. 四氧嘧啶诱导大鼠糖尿病模型的建立[J]. 糖尿病新世界,2018,21(18):18-20.
- [13] CRUZ P L, MORAES-SILVA I C, RIBEIRO A A, et al. Nicotinamide attenuates streptozotocin-induced diabetes complications and increases survival rate in rats: Role of autonomic nervous system [J]. BMC Endocr Disord,2021,21(1):133.
- [14] 刘丹丹,李昊,朱怡萱,等. 烟酰胺联合链脲佐菌素诱导大鼠2型糖尿病模型的比较研究[J]. 新疆农业大学学报,2021,44(4):277-284.
- [15] 冉红兵. 实验性2型糖尿病动物模型及造模方法研究进展[J]. 湖北民族学院学报:医学版,2013,30(2):78-81.
- [16] 郑素玲,陈超,武炜,等. 链脲佐菌素诱导小鼠Ⅱ型糖尿病模型的研究[J]. 动物医学进展,2010,31(7):60-63.
- [17] 桑延霞,张军军. 膳食联合STZ诱导胰岛素抵抗的2型糖尿病大鼠模型的建立[J]. 广东药科大学学报,2019,35(6):789-792,808.
- [18] 林燕超,吴佩文,林东. 链脲佐菌素诱导SD大鼠糖尿病模型的影响因素[J]. 中国社区医师,2017,33(35):7-8,11.
- [19] 周烨文,张福梅. 链脲佐菌素诱导糖尿病小鼠模型的构建[J]. 生物技术世界,2014(6):78,80.
- [20] DONATH M Y, SHOELSON S E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease[J]. Nat Rev Immunol,2011,11(2):98-107.
- [21] 田爱平,郭赛珊,申竹芳. 高脂饲料与胰岛素抵抗动物模型[J]. 中国药理学通报,2006,22(3):267-269.
- [22] 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.
- [23] DEFRONZO R A, TOBIN J D, ANDRES R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance[J]. Am J Physiol,1979,237(3):214-223.
- [24] 樊雪鸣,王柳丁,申伟,等. 基于R语言数据挖掘的中药治疗紧张型头痛的用药规律探析[J]. 中草药,2021,52(15):4614-4625.
- [25] 张译心,王鑫,刘博,等. 2型糖尿病气阴两虚病证结合动物模型的制备及评价指标的建立[J]. 中国实验动物学报,2021,29(2):219-229.
- [26] 柯斌,师林,张俊杰,等. 脾虚痰湿型肥胖糖尿病胰岛素抵抗大鼠病证结合模型的建立[J]. 中华中医药杂志,2016,31(3):1036-1040.
- [27] 刘建军,喇万英,王慧芳,等. 复方黄芪颗粒对糖尿病大鼠糖脂代谢及胰岛功能的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(8):1923-1926.
- [28] 刘德慧,邢翔飞. 2型糖尿病大鼠模型的特点及评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(12):212-214.
- [29] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病专业委员会. 2型糖尿病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志,2021,62(4):361-368.

[责任编辑 顾雪竹]