

# Behavioral Abnormalities of Diabetes Mellitus and Streptozotocin-Induced Diabetic Mouse Model

Yilong Gao<sup>1</sup>, Lingling Yuan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical Class 6, Grade 2018, Medical College of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei

Email: \*513479342@qq.com

Received: Jul. 1<sup>st</sup>, 2020; accepted: Jul. 14<sup>th</sup>, 2020; published: Jul. 21<sup>st</sup>, 2020

---

## Abstract

Diabetes Mellitus and related morbidity and mortality are increasing at an alarming rate, and diabetic patients can show abnormalities, they include behavioral abnormalities and psychological abnormalities. Both behavioral and psychological abnormalities can reduce the quality of life of diabetic patients and increase medical costs. Early identification of diabetic abnormalities can help patients improve their quality of life and reduce medical costs. Diabetic animal models mainly include type 1 and type 2, among which streptozotocin-induced diabetic mouse model is the most widely used.

## Keywords

Diabetes Mellitus, Behavior, Model, Streptozotocin

---

# 糖尿病行为学异常及STZ糖尿病小鼠模型

高逸龙<sup>1</sup>, 袁玲玲<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>郑州大学医学院2018级临床6班, 河南 郑州

<sup>2</sup>河北医科大学第二医院内分泌科, 河北 石家庄

Email: \*513479342@qq.com

收稿日期: 2020年7月1日; 录用日期: 2020年7月14日; 发布日期: 2020年7月21日

---

\*通讯作者。

## 摘要

糖尿病发病率及病死率逐年升高, 糖尿病患者可表现出行为学异常, 行为学异常包括行为异常和心理异常, 无论是行为异常还是心理异常均降低了糖尿病患者的生活质量、提高了医疗成本, 早期识别糖尿病行为学异常可帮助患者提高生活质量、降低医疗成本。糖尿病动物模型主要包括1型糖尿病模型及2型糖尿病模型等, 其中诱发性1型糖尿病模型中的链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠模型应用最为广泛。

## 关键词

糖尿病, 行为, 模型, 链脲佐菌素

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是由遗传和环境因素共同作用引起的临床综合征, 其基本病理生理机制是胰岛素分泌缺陷和(或)胰岛素作用缺陷引起糖、脂肪、蛋白质、水和电解质等代谢紊乱, 临床以高血糖为主要特征[1]。40年来, 随着我国人口老龄化与生活方式的变化, 糖尿病从少见病变成一个流行病, 糖尿病患病率从1980年的0.67%飙升至2013年的10.4%, 2007年我国糖尿病患者人均直接医疗成本是非糖尿病人的2.47倍, 2011年我国年糖尿病相关死亡人数近113.2万例, 约占全球糖尿病死亡人数的1/4 [2] [3]。早期发现糖尿病行为学异常对后期的诊疗有重大意义, 可以降低医疗成本并提高居民生活质量, 链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)是国内外使用较多的制造糖尿病动物模型的方法, 本文就糖尿病可能会出现的行为学异常及STZ糖尿病小鼠模型做一综述。

## 2. 糖尿病患者行为学异常

### 2.1. 糖尿病患者行为异常

糖尿病可分为1型糖尿病、2型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病。1型糖尿病、2型糖尿病是临床常见类型糖尿病, 1型糖尿病多表现为多尿、口干、多饮、多食和体重下降(“三多一少”)等特征性症状, 2型糖尿病多表现为疲乏无力。

糖尿病急性并发症包括糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗综合征、糖尿病乳酸性酸中毒; 糖尿病酮症酸中毒可以表现为“三多一少”症状加重, 恶心呕吐, 头痛、烦躁、嗜睡, 呼气中有烂苹果味。高血糖高渗综合征可表现为脱水及意识障碍。糖尿病乳酸性酸中毒可表现为, 疲乏无力、恶心厌食或呕吐, 呼吸深大、嗜睡等。

糖尿病慢性并发症包括糖尿病大血管病变、微血管病变和其他。糖尿病大血管病变包括冠心病、脑血管病和周围血管病变, 糖尿病微血管病变包括糖尿病肾病、视网膜病变、周围神经病变、植物神经病变和心肌病。冠心病可表现为胸闷、气短、胸痛, 脑血管病可表现为偏瘫、饮水呛咳、失语等, 周围血管病变可表现为间歇性跛行、静息痛等。糖尿病肾病可表现为尿中泡沫增多、水肿、高血压、面色苍白; 糖尿病视网膜病变可表现为飞蚊症、食物模糊、失明; 糖尿病周围神经病变可表现为麻木、双足踏棉花

感、虫咬感、疼痛;植物神经病变可表现为恶心、呕吐、呃逆,腹泻与便秘相交替,泌汗异常;糖尿病心肌病可表现为不能平卧、活动耐力下降[2]。

## 2.2. 糖尿病患者心理异常

约四分之一的 2 型或 1 型糖尿病患者存在抑郁症状或抑郁障碍[4]。有研究表明焦虑症与 2 型糖尿病患者的抑郁症高度并存,并且与高成本资源的使用独立相关,改善糖尿病患者焦虑症管理的策略具有降低医疗保健成本的潜力[5]。糖尿病患者血糖控制不达标、皮下注射胰岛素、糖尿病神经疼痛[6],以及对发生并发症的担忧会导致患者生活质量降低、抑郁和焦虑症状。肥胖症本身与儿童和青少年焦虑和抑郁的风险有关,有研究纳入瑞典的 6~17 岁的 12507 名肥胖儿童,得出肥胖仍然是儿童和青少年焦虑和抑郁的重要危险因素,与一般人群中的女孩相比,肥胖人群中的女孩患焦虑和抑郁的风险高 43% [7]。对肥胖的糖尿病患者来说,专业规范的减重治疗有利于患儿焦虑抑郁症状的缓解[8]。

糖尿病患者除焦虑抑郁外,还有可能表现为认知功能障碍[9]、人格、饮食[4]、睡眠、性功能等障碍。

心理健康是糖尿病管理中的一部分,改善糖尿病患者的抑郁、焦虑情绪,帮助患者及早摆脱不良心理、恢复自信,不但有助于提高患者的生活质量,也有助于糖尿病的控制[10]。有研究显示加强体育锻炼、给予糖尿病的自我保健教育以及在医疗和社会计划方面的帮助可有效降低抑郁症的发生。一项关于抑郁症与体育锻炼的研究显示:糖尿病患者抑郁症状的加重与体育锻炼的减少有关[11]。由于治疗资源的匮乏以及残疾,自杀和痴呆症的风险,预防生活在低收入国家的老年人的抑郁很重要,一项在印度的研究表明:给予患者对糖尿病的自我保健教育以及在医疗和社会计划方面的帮助,可有效预防患有亚症候群症状的老年人的严重抑郁症发作[12]。

## 3. 糖尿病动物模型

糖尿病动物模型主要包括 1 型糖尿病模型及 2 型糖尿病模型等,1 型糖尿病鼠模型包括自发性 1 型糖尿病模型和诱发性 1 型糖尿病模型。本文重点阐述诱发性 1 型糖尿病模型中的 STZ 诱导的糖尿病小鼠模型。

### 3.1. 自发性 1 型糖尿病模型

**NOD 小鼠:** NOD 小鼠是由 13 本 ICR (瑞士种)小鼠近亲交配而得到的非肥胖糖尿病近交品系[13]。这个品系的大多数小鼠会患有胰腺炎,但并不是所有的都发展为糖尿病,该品系具有雌性易感性。当出现严重的高血糖症和糖尿时,小鼠即表现出多尿、口干和消瘦,目前已有完整的小鼠糖尿病状态的检测程序[14]。

**BB 大鼠:** Bio-Breeding 大鼠是 1974 年从加拿大的一个商业性鼠群中的 Wistar 大鼠远交系衍生的糖尿病倾向品系[15]。这种疾病的特点是胰腺 B 细胞的自身免疫破坏导致胰腺炎,导致胰岛素分泌不足。

### 3.2. 诱发性 1 型糖尿病模型

**手术切除胰腺方法:** 手术将胰腺的大部分或全部切除,造成胰岛素的完全缺乏,主要应用的是大动物。手术切除胰岛是研究高血糖症最直接的方法,现在这种方法已不常用。应用化学药物破坏胰腺方法:采用一次性大剂量注射或多次小剂量注射化学药物来破坏胰岛  $\beta$  细胞造成胰岛素的完全缺乏。常见的胰岛  $\beta$  细胞毒剂有 STZ、四氧嘧啶、环丙庚哌和水合阿脉,其中应用最为广泛的是 STZ 和四氧嘧啶[16]。

**STZ** 由于对机体组织毒性相对较小,动物存活率高,造模长期稳定性好,是目前国内外使用较多的制备糖尿病动物模型的方法。STZ 是一种氨基葡萄糖-亚硝基脲,是一种 DNA 烷基化试剂,可通过葡萄糖转运蛋白 2 在胰岛  $\beta$  细胞中积累,是细胞毒性葡萄糖类似物[16]。STZ 对一定种属动物的胰岛  $\beta$  细胞有

选择性破坏作用, 能诱发许多动物产生糖尿病, 一般采用大鼠和小鼠制造动物模型。国外有学者报道选用雄性大鼠制造模型的成模率明显高于雌性大鼠[17]。I型糖尿病模型: 静脉或腹腔一次大剂量注射 STZ 所制得的大速发型糖尿病系胰岛  $\beta$  细胞的直接损害, 55 mg/kg 大鼠腹腔注射 STZ, 致胰岛分泌减少而致血糖升高, 出现糖尿病的表现[18]。多次小剂量注射所制得的迟发型糖尿病模型则与 T 淋巴细胞介导的  $\beta$  细胞不断破坏有关: 30 mg/kg 多次注射 STZ 诱导, 这样建立的模型与人类胰岛素依赖型糖尿病更接近[19]。四氧嘧啶(2,4,5,6-嘧啶四酮)是嘧啶的一种含氧衍生物, 在水溶液中以水合物形式存在, 是最早被命名的有机化合物之一, 常用于糖尿病小鼠的造模。

啮齿动物自身免疫性 1 型糖尿病: 鉴于实验证实 STZ 诱导的小鼠自身免疫性 1 型糖尿病比大鼠更接近类似于人类自身免疫性 1 型糖尿病, 因此, 美国糖尿病并发症动物模型协会采纳自身免疫性 1 型糖尿病小鼠模型来研究人类自身免疫性 1 型糖尿病及其并发症, 并给出了相应的操作规范(AMDCC, <http://www.amdcc.org>)。常用的小鼠模型有 C57BL6J、CD-1、BALB/c 等。

据国内外文献报道, 实验性啮齿类大、小鼠 1 型糖尿病动物模型, 其成模的血糖值标准各异。近年来专家达成共识, 已基本倾向于认定空腹或非空腹血糖值  $> 11.1 \text{ mmol/L}$  或  $> 16.7 \text{ mmol/L}$ , 并伴“三多一少”作为实验性啮齿类大、小鼠 1 型糖尿病动物模型成模标准[20]。实验性 STZ 诱导的啮齿类 1 型糖尿病小鼠动物模型, 因其具有造模简便、成模率高, 模型稳定性好等特点, 目前已广泛应用于糖尿病研究各领域中。1 型糖尿病肾病[21]、心肌病[22]、认知功能障碍[23]、周围神经病变[24]的研究均采用 STZ 方法制备 1 型糖尿病小鼠模型。

#### 4. 研究展望

当患者表现出“多尿、口干、多饮、多食、体重下降”的症状, 或“呼气中有烂苹果味、嗜睡、疼痛、失明、水肿、食物模糊”等, 这些糖尿病本身及其及急、慢性并发症所导致的症状时, 我们应该提起高度重视, 及早筛查患者是否有糖尿病, 当患者确诊糖尿病后我们要关注其焦虑、抑郁、肥胖、睡眠、饮食、性功能障碍等与心理健康有关的情况, 只有这样我们才能提高患者生活质量、降低医疗成本。对于糖尿病动物模型的选择来说, 我们可以选用对机体组织毒性相对较小、动物存活率高、造模长期稳定性好的 STZ 诱导的 1 型糖尿病小鼠模型进行试验观察和研究。在 1 型糖尿病小鼠模型中, 如何准确地掌握糖尿病合并酮症、糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病等急慢性并发症的时机, 并给予证实, 还需要再做更详细的工作。希望通过对糖尿病行为学及 STZ 糖尿病小鼠动物模型的研究, 为广大糖尿病患者带来福音。

#### 参考文献

- [1] Kahn, C.R., *et al.* (2004) *Joslin's Diabetes Mellitus*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [3] Xu, Y., *et al.* (2013) Prevalence and Control of Diabetes in Chinese Adults. *JAMA*, **310**, 948-959. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.168118>
- [4] Anderson, R.J., *et al.* (2001) The Prevalence of Comorbid Depression in Adults with Diabetes: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*, **24**, 1069-1078. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1069>
- [5] Iturralde, E., *et al.* (2019) Association of Anxiety with High-Cost Health Care Use among Individuals with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **42**, 1669-1674. <https://doi.org/10.2337/dc18-1553>
- [6] Gylfadottir, S.S., *et al.* (2020) Diabetic Polyneuropathy and Pain, Prevalence, and Patient Characteristics: A Cross-Sectional Questionnaire Study of 5,514 Patients with Recently Diagnosed Type 2 Diabetes. *Pain*, **161**, 574-583. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001744>
- [7] Lindberg, L., *et al.* (2020) Anxiety and Depression in Children and Adolescents with Obesity: A Nationwide Study in Sweden. *BMC Medicine*, **18**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-1498-z>

- [8] Jebeile, H., *et al.* (2019) Association of Pediatric Obesity Treatment, Including a Dietary Component, with Change in Depression and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatrics*, **173**, e192841. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.2841>
- [9] Lipnicki, D.M., *et al.* (2019) Determinants of Cognitive Performance and Decline in 20 Diverse Ethno-Regional Groups: A Cosmic Collaboration Cohort Study. *PLoS Medicine*, **16**, e1002853.
- [10] de Groot, M., *et al.* (2016) Lifetime Duration of Depressive Disorders in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **39**, 2174-2181. <https://doi.org/10.2337/dc16-1145>
- [11] Yates, T., *et al.* (2019) Impact of Depression and Anxiety on Change to Physical Activity Following a Pragmatic Diabetes Prevention Program within Primary Care: Pooled Analysis from Two Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*, **42**, 1847-1853. <https://doi.org/10.2337/dc19-0400>
- [12] Dias, A., *et al.* (2019) Effect of a Lay Counselor Intervention on Prevention of Major Depression in Older Adults Living in Low- and Middle-Income Countries: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, **76**, 13-20. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3048>
- [13] Makino, S., Kwnimoto, K. and Muraoka, Y. (1980) Breeding of a Nonobese, Diabetic Strain of Mice. *Experimental Animals*, **29**, 1-13. <https://doi.org/10.1538/expanim1978.29.1.1>
- [14] Leiter, E.H. (1997) The NOD Mouse: A Model for Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Current Protocols in Immunology*, **24**, 15.9.1-15.9.23. <https://doi.org/10.1002/0471142735.im1509s24>
- [15] Nakhoda, A.F., *et al.* (1976) The Spontaneously Diabetic Wistar Rat Metabolic and Morphologic Studies. *Diabetes*, **26**, 100-112. <https://doi.org/10.2337/diab.26.2.100>
- [16] Lenzen, S. (2008) The Mechanisms of Alloxan- and Streptozotocin-Induced Diabetes. *Diabetologia*, **51**, 216-226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
- [17] Bao, J., *et al.* (2017) Sex Differences in the Cognitive and Hippocampal Effects of Streptozotocin in an Animal Model of Sporadic AD. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **9**, 347. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00347>
- [18] 农慧, 等. STZ 诱导糖尿病大鼠模型的研究[J]. 广西医科大学学报, 2010, 27(1): 69-72.
- [19] Liu, L., *et al.* (2017) Hypoglycemic Effect of the Polyphenols Rich Extract from *Rose rugosa* Thunb on High Fat Diet and STZ Induced Diabetic Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **200**, 174-181. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.022>
- [20] 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.
- [21] Zheng, C., *et al.* (2019) Inhibition of STAT3 in Tubular Epithelial Cells Prevents Kidney Fibrosis and Nephropathy in STZ-Induced Diabetic Mice. *Cell Death & Disease*, **10**, 848. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2085-0>
- [22] Tan, X., *et al.* (2019) Role of CCR2 in the Development of Streptozotocin-Treated Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes*, **68**, 2063-2073. <https://doi.org/10.2337/db18-1231>
- [23] Liang, Z., *et al.* (2019) Chemerin-Induced Macrophages Pyroptosis in Fetal Brain Tissue Leads to Cognitive Disorder in Offspring of Diabetic Dams. *Journal of Neuroinflammation*, **16**, 226. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1573-6>
- [24] Impellizzeri, D., *et al.* (2019) The Neuroprotective Effects of Micronized PEA (PEA-m) Formulation on Diabetic Peripheral Neuropathy in Mice. *FASEB Journal*, **33**, 11364-11380. <https://doi.org/10.1096/fj.201900538R>