

## II型糖尿病动物模型的研究进展

成婷婷, 张婷倩, 黄朝霞, 刘晓清, 李 军\*

贵州中医药大学中药民族药资源研究院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年6月14日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月27日

### 摘 要

糖尿病已经成为当今世界十大疾病之一, 对人类身体健康造成了严重威胁。动物模型是研究疾病发病机制以及药物筛选最常用工具, 选择适合的动物模型对于糖尿病的研究意义重大。本文对II型糖尿病的致病因素、发病机制及常见的动物模型进行综述, 并重点分析了目前动物模型存在的局限性, 旨在为筛选和创制新的动物模型提供理论参考。

### 关键词

II型糖尿病, 致病因素, 动物模型, 局限性, 生物节律

## Research Progress of Animal Models of Type II Diabetes

Tingting Cheng, Tingqian Zhang, Zhaoxia Huang, Xiaoqing Liu, Jun Li\*

Resource Institute for Chinese & Ethnic Materia Medica of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Jun. 14<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 27<sup>th</sup>, 2023

### Abstract

Diabetes has become one of the top ten diseases in the world today, posing a serious threat to human health. Animal models are the most common tools for studying disease pathogenesis and drug screening, and the selection of suitable animal models is of great significance for the study of diabetes. This paper reviews the pathogenic factors, pathogenesis and common animal models of type II diabetes, and focuses on the limitations of current animal models, aiming to provide theoretical

\*通讯作者。

references for screening and creating new animal models.

## Keywords

**Diabetes Mellitus Type 2, Pathogenic Factors, Animal Models, Limitations, Biological Rhythms**

Copyright © 2023 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

据国际糖尿联盟 2021 年《世界糖尿病地图(第 10 版)》[1]报道, 全球糖尿病患者人数激增至 5.37 亿人, 已成为了继心脑血管疾病和肿瘤之外的第三大危害大众健康的慢性非传染性疾病[2], 并能导致患心血管疾病、肾病、癌症甚至死亡的风险增加[3] [4] [5]。糖尿病主要包含 I 型糖尿病(diabetes mellitus type 1, T1DM)、II 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)和妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)等, 我国糖尿病人群中 T2DM 人数占 90% 以上且中国人有 T2DM 遗传易感性[6]。前期的研究结果已经阐明糖尿病的形成机制主要与胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗、肥胖、遗传因素、生物节律等因素有关[7] [8] [9] [10]。本文从当今社会 II 型糖尿病的致病因素、发病机制及常见的动物模型进行综述, 以探讨动物模型的发展现状。

## 2. T2DM 的致病因素

糖尿病是遗传因素、环境因素等共同作用导致的以高血糖为主要特征的慢性代谢疾病。近年来大量研究表明随着社会经济的快速发展, 发达地区的患病率明显高于发展滞后地区[6], 快速的经济增长使人们的生活模式发生了改变, 诸如肥胖、高脂高糖饮食习惯等普遍出现。此外, 生物节律、胆汁酸代谢以及肠道菌群的稳态也参与了糖尿病的发病过程。

### 2.1. 肥胖

肥胖会引起机体组织的脂肪堆积, 与多种慢性病的发生有着密切的联系[11] [12] [13] [14], 肥胖与 T2DM 的发生呈现出正相关关系[15], 超过 78% 的糖尿病患者存在肥胖或超重的状态[16], 提倡健康的生活方式和防止过度体重增加对于减轻 T2DM 负担尤为重要。

### 2.2. 高糖高脂饮食习惯

随着社会经济的快速发展, 人们的饮食结构和习惯发生了很大的改变, 过多食用肥甘会导致运化失司[17] [18], 引起机体糖脂代谢紊乱从而导致患糖尿病。过度摄入脂肪、糖等物质还会导致或加剧肥胖程度, 不利于糖尿病的防治。

### 2.3. 活动过少

近年来, 经济的发展改变了人们的工作方式, 体力活动减少, 长时间久坐缺乏运动不仅导致身体的免疫力下降, 还会导致肥胖、对胰岛素的敏感性降低, 从而增加了患糖尿病的风险。规律运动可增加胰岛素敏感性、改善体成分及生活质量, 有助于控制血糖、减少心血管危险因素, 对糖尿病的防治也大有裨益。

## 2.4. 生物节律紊乱

地球的公转、自转产生了周而复始的节律性变化, 这样的时间季节的规律性变化对地球的光照、温度湿度、潮汐以及生物体的内分泌调节、生理行为活动、睡眠、体温等都有着周期性影响, 生物体几乎所有重要的生理和新陈代谢都与生物节律息息相关。位于下丘脑的视交叉上核(Suprachiasmatic Nucleus, SCN)是人体最主要的维系生物钟的组织, 可支配大约一万个神经元[19], 并与其他组织器官共同协作对机体各种生理活动进行调控。生物钟与体内多种基因有关[20], 并形成一条反馈途径对机体进行调控作用。大量研究显示, 生物节律的紊乱会导致糖尿病发生的风险增加[21] [22] [23] [24], 睡眠时间与糖尿病的发病率呈 U 型关系[25], 即睡眠时间过长或过短都会增加患糖尿病的风险。保持健康的作息规律对糖尿病的预防以及减轻糖尿病的患病程度是十分有效的。

## 2.5. 胆汁酸代谢紊乱

胆汁酸可促进小肠对不溶性脂肪酸、单甘油酯的溶解以及对脂类的吸收, 小肠 95%的胆汁酸经由肝脏门静脉循环被肝脏重吸收, 形成了胆汁酸代谢的过程[26]。肝脏作为机体最主要的代谢器官对糖脂代谢稳态有着重要作用[27], 胆汁酸参与了肝脏对糖脂代谢的调控对糖脂代谢的平衡也有着至关重要的作用[28], 此外, 胆汁酸对小肠吸收脂类的调控作用也影响着机体的肥胖程度, 胆汁酸代谢的稳态影响着患糖尿病的风险以及患病程度。

## 2.6. 肠道菌群失调

肠道是机体内最大的也是最主要的消化和排泄器官, 肠道菌群是存在于肠道中的一个及其复杂的微生物生态系统, 肠道菌群的种类数量繁多, 参与了机体对食物的消化过程以及部分生理活动, 并对机体的生理状态有着一定的调控作用。有研究表明, 肥胖和肠道菌群间存在着动态平衡[29], 肥胖会改变肠道菌群的种类数量, 同时肠道菌群的失调也会导致肥胖。肠道菌群在结肠部位消化时发酵产生的主要代谢产物是短链脂肪酸(Short-Chain Fatty Acids, SCFA), SCFA 参与了糖脂代谢, 并且是胆固醇的重要底物成分[30], 肝细胞又可将胆固醇合成为胆汁酸[31], 由此可知肠道菌群的失调会引起肥胖、糖脂代谢和胆汁酸代谢的紊乱, 对糖尿病的防治十分不利, 肠道菌群的失调不仅会导致患 T2DM 的风险增加还会加重患病程度。

# 3. 糖尿病的发病模式

T2DM 又称为非胰岛素依赖性糖尿病(Non-insulin-dependent diabetes mellitus), 是一种慢性代谢疾病, 多在成人人群体内发病, 临床表现的典型症状为“三多一少”, 即多饮、多食、多尿和体重减轻。T2DM 的发病模式主要有胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞胰岛素分泌功能受损[32], 二者的作用引起患者体内代谢紊乱从而形成了以高血糖为主要特征的代谢疾病。

## 3.1. 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是 T2DM 发生最主要的一个特征, 是由遗传因素和环境因素共同作用而引起的机体对胰岛素介导的葡萄糖的摄入、处理的能力发生减弱或抵抗, 使得机体对胰岛素生理作用的反应、敏感性均降低的一种病理状态, 主要发生于肝脏、脂肪、肌肉等部位, 由此引起的糖脂代谢紊乱可导致糖尿病、冠心病、肥胖症、代谢综合征等多种代谢紊乱疾病[33]。

肝脏、脂肪、肌肉等部位发生胰岛素抵抗, 导致胰岛素对葡萄糖的摄取能力减弱, 同时使得体内的血糖浓度上升, 胰岛素细胞得到反馈则需要分泌更多的胰岛素来维持体内的血糖平衡, 导致体内胰岛素

浓度在一定时间内不断上升到达峰值,并会使胰岛细胞受损,达到峰值后体内胰岛素浓度又会逐渐下降,而血糖浓度会不断上升。

### 3.2. 胰岛 $\beta$ 细胞受损

胰岛  $\beta$  细胞受损的主要病理表现胰岛  $\beta$  细胞数量减少、胰岛细胞功能减退、胰岛素分泌脉冲方式异常变化、胰岛素活力下降、体内  $\beta$  细胞对葡萄糖的敏感性降低等病变。与正常的胰岛  $\beta$  细胞相比,糖尿病患者的胰岛  $\beta$  细胞的质量与体积可减少约 35% [34],存在着明显的受损情况。高浓度的血糖可刺激胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素以维持体内血糖平衡,短期内的血糖浓度偏高胰岛  $\beta$  细胞可代偿性分泌更多的胰岛素维持血糖水平的平衡,而长期的高血糖状态会使胰岛细胞功能受损,胰岛素分泌达到峰值后将会不断下降,致使血糖浓度持续上升,体内糖、脂代谢发生紊乱。

## 4. T2DM 的动物模型

常见的糖尿病动物模型主要分为自发性动物模型、诱导型动物模型和转基因型动物模型。

### 4.1. 自发性 T2DM 动物模型

自发性动物模型是指未经刻意的人为处理,多是采用有糖尿病倾向的动物进行近交培育所得,自发出现以高血糖为主要特征并伴随着 IR 现象的糖尿病动物,T2DM 的自发性动物模型又可分为肥胖型和非肥胖型两种,因其与肥胖密切相关,目前使用的动物模型也大多以肥胖型为主。

#### 4.1.1. 肥胖型——单基因

##### 1) ob/ob 小鼠

ob/ob 小鼠是 C57BL/6J 小鼠近交群体中位于 6 号常染色体隐性突变所致,体内严重缺乏瘦素基因而致肥胖,其体重可高达 80g。ob/ob 小鼠表现为暴饮暴食且耗量少,伴随有高血糖、糖耐量受损、胰岛素抵抗等特征,常用于减轻肥胖、改善胰岛素敏感性的研究[35],存在不育缺陷[36],遗憾的是人类的肥胖与 ob 基因并无联系[37],因此 ob/ob 小鼠无法完全解释人类 T2DM 的发生。

##### 2) db/db 小鼠

db/db 小鼠是由 C57BL/6J 小鼠近交导致 4 号染色体隐性突变的结果,存在瘦素受体基因缺陷而致肥胖。表现出高血糖、尿糖、高胰岛素血症等与人类糖尿病症状相似的代谢紊乱[38]。db/db 小鼠表现出许多糖尿病相关的并发症,常用于糖尿病并发症以及药物筛选研究[39]。与 ob/ob 小鼠一样存在不育缺陷,需要通过已知的杂合子小鼠来繁殖。与其他肥胖突变体相比,db/db 小鼠受到的不良影响更为严重,寿命明显更短[40]。

#### 4.1.2. 肥胖型——多基因

糖尿病病因极为复杂,单基因动物模型不能完全解释其患病机制,因此多基因的模型为糖尿病的研究提供了更多的可能性。KK 小鼠是由日本学者对日本野生 ddY 小鼠进行兄妹近亲培育所得的品种[41],导入肥胖 AY 基因并稳定繁育的后代称为 KK-AY 小鼠,因其肥胖基因而表现黄色体毛[42],又被称为 yellow KK。KK 小鼠表现出明显的糖耐量异常、IR [43],KK-AY 小鼠在其基础上还表现出高血糖、尿糖、肥胖等特征,还表现出明显的糖尿病肾病,对于 T2DM 的机制研究以及糖尿病肾病研究是一种良好而稳定的模型[44] [45]。不过 KK 系糖尿病小鼠存在着明显的寿命缩短缺陷。

#### 4.1.3. 非肥胖型

GK 大鼠是一种由 Wistar 大鼠近交繁殖并稳定培育数代后所得的非肥胖型 T2DM 动物模型,存在先

天的胰腺细胞损伤胰岛素分泌不足, 骨骼肌和肝脏均表现出 IR 现象[46], 同时还伴随有高血糖、葡萄糖耐受不良等特征, 表现出明显的与人类相似的糖尿病肾病、心脏病等并发症, 适用于对 T2DM 的发病机制及并发症的研究[47] [48] [49]。GK 系大鼠在胎儿及幼儿时期便表现出胰岛细胞受损现象, 这与人类的 T2DM 发生并不完全相符[50], 因此 GK 大鼠对于 T2DM 的研究存在局限性。

#### 4.2. 饮食诱导型 T2DM 动物模型

肥胖是 T2DM 的一个重要的危险因素, 通过喂养高脂高糖饲料可促进肥胖的产生, 使其发生代谢障碍, 进而导致糖尿病的发生。C57BL/6J 小鼠具有较强的 T2DM 易感性, 对其进行合理的饮食诱导出现明显的糖尿病症状[51], 因此 C57BL/6J 小鼠是常用的饮食诱导品系鼠种, 此外以色列沙鼠、尼罗河草鼠也是常用于饮食诱导造模的品系。饮食诱导法存在着造模周期过长的缺陷问题, 因此单纯的饮食诱导造模在研究中并不常用。

#### 4.3. 化学诱导型 T2DM 动物模型

某些化学物质具有细胞毒性会对机体的胰岛细胞造成直接或间接的损伤, 链脲佐菌素(streptozocin, STZ)和四氧嘧啶(Alloxan)这类细胞毒性葡萄糖类物质可由胰岛 $\beta$ 细胞上的 GLUT2 转运体转运并由胰岛细胞表达[52], 使胰岛素分泌不足, 出现高血糖、糖耐量异常、IR 等症状。然而, 一段时间后糖尿病症状会缓解, 因此为保证实验时动物保持糖尿病状态, 通常在实验前 5~7 天内使用化学物质进行诱导。

STZ 是一种具有抗肿瘤、致癌、致糖尿病特性的广谱抗生素, 对胰岛细胞具有细胞毒性可产生自由基对胰岛细胞造成破坏, 使机体发生胰岛炎[53]并诱导糖尿病的发生[54], 并出现高血糖、IR 等症状。T2DM 在造模时可与高脂饲养联用以达到更好的效果, 先以高糖高脂饮食诱导发生代谢紊乱, 再注射适量的药物诱导发生糖尿病, 可缩短造模的时间周期。目前单药物诱导和饮食 + 药物联合诱导造模方法在糖尿病的研究中都是常用的造模方法[55] [56]。STZ 造模法是一种经济、简便且快速的技术方法。

与 STZ 不同的是四氧嘧啶是一种在尿酸代谢的过程中生成的内源性分子, 早在 1943 年 SHAWDUNN 等[57]就在实验中发现四氧嘧啶可对家兔作用产生特异性的胰岛细胞坏死。四氧嘧啶产生的超氧自由基可选择性破坏胰岛 $\beta$ 细胞, 使胰岛素分泌不足继而产生糖尿病, 并伴随有高血糖、尿糖等症状。许多研究[58] [59]证明了四氧嘧啶诱导 T2DM 的可行性, 但在实际操作中不如 STZ 常用。

#### 4.4. 手术诱导的 T2DM 动物模型

手术切除部分胰腺以及导管结扎可在短时间内破坏其胰岛细胞, 造成体内胰岛素缺乏, 手术诱导法主要针对大鼠进行操作, 小鼠操作难度大。胰岛细胞有着较强的再生功能, 随着胰腺的再生糖尿病症状会消失, 因此手术诱导法对于研究胰岛细胞的再生是一种良好的造模方法, 为得到更稳定的 T2DM 模型, 可采取手术切除胰腺 + STZ 联用的方法[60]。

#### 4.5. 转基因型 T2DM 动物模型

转基因动物是指应用基因工程技术人为的将外源性基因导入动物的早期胚胎中, 使其与动物基因整合, 并可稳定遗传给下一代的动物[61]。使用基因工程技术人为的对与糖尿病相关的基因进行敲除、敲入或替换处理, 并使其稳定繁育数代后便可得到糖尿病相关的转基因动物。但转基因动物存在成本过高、基因工程技术难度大的缺陷。

MKR 转基因小鼠存在骨骼肌特异性胰岛素样生长因子-1 受体功能受损[62], 体内胰岛素受体受损导致胰岛素分泌紊乱, 表现出脂代谢紊乱、IR 等典型的 T2DM 特征, 其糖尿病发病快且存活率较高[63], 是一种良好而稳定的动物模型。

## 5. 展望

糖尿病的病因极其复杂, 临床研究又存在着局限性, 因此构建合适的动物模型对于疾病的机制研究以及药物筛选等都是十分必要的。前文对目前常用的 T2DM 动物模型进行了综述, 这些模型在糖尿病的研究上都有着举足轻重的作用, 对于研究糖尿病的患病机制、发病症状、并发症、用药情况等都有着不同的侧重点, 其发病时间、患病严重程度、是否伴随糖尿病相关并发症都是不同的, 需要根据具体情况进行选择。值得注意的是, 至今没有一种动物模型与人类 T2DM 的特征完全吻合, 这些动物模型都存在着一定的缺陷。

近年来随着经济全球化的发展, 人工照明及网络的发展逐渐改变了人类的生活方式, 工作时间延长、夜班等行为方式逐渐改变了人体本身的生物节律, 也增加了糖尿病的风险[64]。因此, 生活方式及生物节律的改变已逐渐成为糖尿病等代谢类疾病发病的重要因素, 但在常用动物模型中这些因素未有体现, 尤其不能揭示生活方式及行为的改变在 2 型糖尿病过程中的作用, 存在着一定的局限性。课题组前期研究发现低温环境及昼夜饮食节律的改变可在较短时间诱导体重增加、高血脂、高血糖等, 同时降低大鼠的肠道微生物丰度, 符合 2 型糖尿病的早期症状, 并因此创制了新型 T2DM 动物模型[65], 对于研究 2 型糖尿病的发病机制, 寻找早期诊断的相关靶点及制定防治方法提供新途径及新思路。

## 基金项目

国家自然科学基金项目(82060163, 82160167)。

## 参考文献

- [1] International Diabetes Federation (2021) IDF Diabetes Atlas. 10th Edition, International Diabetes Federation, Brussels.
- [2] 黄建萍, 陈大灵. 糖尿病的流行趋势及预防控制策略的研究进展[J]. 现代预防医学, 2008(5): 962-964.
- [3] 李彬, 张大传, 李学望, 董夏男, 李卫平, 李维祖. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 抑制 NLRP3 炎症小体对 2 型糖尿病小鼠视网膜病变的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 476-483.
- [4] 邵然. 食源性植物多糖改善糖尿病引发肾损伤的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(8): 3141-3146.
- [5] 贺一凡, 周子烨, 崖壮举, 谢运勇, 王斌, 刘继平, 史永恒. 中药单体成分防治糖尿病心血管并发症研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(19): 6213-6226.
- [6] 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.
- [7] Bach, J.F. and Chatenoud, L. (2011) A Historical View from Thirty Eventful Years of Immunotherapy in Autoimmune Diabetes. *Seminars in Immunology*, **23**, 174-181. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2011.07.009>
- [8] Kaul, K., Apostolopoulou, M. and Roden, M. (2015) Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Mellitus. *Metabolism*, **64**, 1629-1639. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.002>
- [9] Taylor, S.I., Cama, A., Accili, D., *et al.* (1991) Genetic Basis of Endocrine Disease. 1. Molecular Genetics of Insulin Resistant Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **73**, 1158-1163. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-6-1158>
- [10] Ma, Z.-J., Sun, P., Guo, G., Zhang, R. and Chen, L.-M. (2013) Association of the HLA-DQA1 and HLA-DQB1 Alleles in Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy in the Han Ethnicity of China. *Journal of Diabetes Research*, **2013**, Article ID: 452537. <https://doi.org/10.1155/2013/452537>
- [11] 中国超重/肥胖医学营养治疗指南(2021) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(11): 1-55.
- [12] 赵轶雯, 王莹, 赵松涛, 杨兴华. 健康体检人群体重指数与血压、血脂及血糖关系的研究[J]. 解放军医学杂志, 2013, 38(9): 781-783.
- [13] 张锐芝, 巢健茜, 徐辉, 余清, 杨靓, 顾佳怡, 陈黄慧, 吴振春. 老年人肥胖与主要慢性病的关系[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(3): 233-236.
- [14] 何向阳, 刘峥, 徐英, 彭绩, 赵仁成. 肥胖与四种常见慢性病的相关性分析[J]. 预防医学, 2020, 32(7): 692-697.
- [15] Wang, C., Li, J., Xue, H., *et al.* (2015) Type 2 Diabetes Mellitus Incidence in Chinese: Contributions of Overweight

- and Obesity. *Diabetes Research & Clinical Practice*, **107**, 424-432. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.09.059>
- [16] Fourlanos, S., Elkassaby, S., Varney, M.D., Colman, P.G. and Harrison, L.C. (2014) Higher Body Mass Index in Adults at Diagnosis of the Slowly Progressive Form of Type 1 Diabetes Mellitus Is Associated with Lower Risk HLA Genes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **104**, e69-e71. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.03.009>
- [17] 仝小林, 刘喜明, 魏军平, 倪青, 高齐健. 糖尿病中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4): 148-151.
- [18] 姚庆涛, 董阳, 黎慧英, 等. 从水谷精微分布紊乱机制探讨中医干预胰岛素抵抗的思路[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(12): 19-21.
- [19] Hastings, M.H., Maywood, E.S. and Marco, B. (2018) Generation of Circadian Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus. *Nature Reviews Neuroscience*, **19**, 453-469.
- [20] 黄海鹏, 傅肃能. 人体与哺乳动物的生物钟同步机制及疾病[J]. 科学通报, 2017, 62(25): 2857-2866.
- [21] Suwazono, Y., Dochi, M., Oishi, M., et al. (2009) Shiftwork and Impaired Glucose Metabolism: A 14-Year Cohort Study on 7104 Male Workers. *Chronobiology International*, **26**, 926-941. <https://doi.org/10.1080/07420520903044422>
- [22] Ogilvie, R.P. and Patel, S.R. (2018) The Epidemiology of Sleep and Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **18**, 82. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1055-8>
- [23] Parsons, M.J., Moffitt, T.E., Gregory, A.M., et al. (2014) Social Jetlag, Obesity and Metabolic Disorder: Investigation in a Cohort Study. *International Journal of Obesity* (2005), **39**, 842-848. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.201>
- [24] Harada, N. and Inagaki, N. (2016) Role of Clock Genes in Insulin Secretion. *Journal of Diabetes Investigation*, **7**, 822-823. <https://doi.org/10.1111/jdi.12517>
- [25] Yaggi, H.K., Araujo, A.B. and McKinlay, J.B. (2006) Sleep Duration as a Risk Factor for the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **29**, 657-661. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-0879>
- [26] Hofmann, A.F. (2004) Detoxification of Lithocholic Acid, a Toxic Bile Acid: Relevance to Drug Hepatotoxicity. *Drug Metabolism Reviews*, **36**, 703-722. <https://doi.org/10.1081/DMR-200033475>
- [27] Kim, K.H., Choi, S., Zhou, Y., Kim, E.Y., Lee, J.M., Saha, P.K., Anakk, S. and Moore, D.D. (2017) Hepatic FXR/SHP Axis Modulates Systemic Glucose and Fatty Acid Homeostasis in Aged Mice. *Hepatology*, **66**, 498-509. <https://doi.org/10.1002/hep.29199>
- [28] Thomas, C., Gioiello, A., Noriega, L., et al. (2009) TGR5-Mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis. *Cell Metabolism*, **10**, 167-177. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001>
- [29] Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein, S., et al. (2006) Microbial Ecology: Human Gut Microbes Associated with Obesity. *Nature*, **444**, 1022-1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
- [30] Cummings, J.H., Pomare, E.W., Branch, W.J., Naylor, C.P. and Macfarlane, G.T. (1987) Short Chain Fatty Acids in Human Large Intestine, Portal, Hepatic and Venous Blood. *Gut*, **28**, 1221-1227. <https://doi.org/10.1136/gut.28.10.1221>
- [31] Macfarlane, G.T. and Macfarlane, S. (2012) Bacteria, Colonic Fermentation, and Gastrointestinal Health. *Journal of AOAC International*, **95**, 50-60. [https://doi.org/10.5740/jaoacint.SGE\\_Macfarlane](https://doi.org/10.5740/jaoacint.SGE_Macfarlane)
- [32] 李光伟, 王金平, 陈川, 杨文英, 姜亚云, 胡泽溪, 胡英华, 潘孝仁. 成人糖尿病发生模式的探讨[J]. 中华医学杂志, 2001(15): 21-24.
- [33] 刘妍, 常丽萍, 高怀林. 胰岛素抵抗的发病机制研究进展[J]. 世界中医药, 2021, 16(11): 1671-1674.
- [34] Marchetti, P., Suleiman, M., Luca, C.D., et al. (2020) A Direct Look at the Dysfunction and Pathology of the  $\beta$  Cells in Human Type 2 Diabetes. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, **103**, 83-93. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.04.005>
- [35] 杨成伟, 王取南, 陈可洋. 瘦素改善 2 型糖尿病 ob/ob 小鼠糖和脂质代谢作用机制的探讨[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(9): 940-944.
- [36] King, A.J. (2012) The Use of Animal Models in Diabetes Research. *British Journal of Pharmacology*, **166**, 877-894. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x>
- [37] Carlsson, B., Lindell, K., Gabrielsson, B., et al. (2012) Obese (ob) Gene Defects are Rare in Human Obesity. *Obesity Research*, **5**, 30-35. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1997.tb00280.x>
- [38] Hummel, K.P., et al. (1966) Diabetes, a New Mutation in the Mouse. *Science*, **153**, 1127-1128. <https://doi.org/10.1126/science.153.3740.1127>
- [39] 金智生, 王东旭, 张花治, 和彩玲, 南向萍, 王倩, 楚惠媛. 红芪多糖对 db/db 小鼠糖尿病心肌病 TGF- $\beta$ \_1/Smads 信号通路影响的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(1): 20-26.
- [40] Coleman, D.L. (1982) Diabetes-Obesity Syndromes in Mice. *Diabetes*, **31**, 1-6. <https://doi.org/10.2337/diab.31.1.S1>
- [41] Clee, S.M. and Attie, A.D. (2007) The Genetic Landscape of Type 2 Diabetes in Mice. *Endocrine Reviews*, **28**, 48-83.

- <https://doi.org/10.1210/er.2006-0035>
- [42] Miltenberger, R.J., *et al.* (1997) The Role of the Agouti Gene in the Yellow Obese Syndrome. *Journal of Nutrition*, **127**, 1902S-1907S. <https://doi.org/10.1093/jn/127.9.1902S>
- [43] 陈其明, 史顺娣, 申竹芳, 王丹, 刘海帆, 张建平, 谢明智. 糖尿病 KK 小鼠生物特性的研究[J]. 中国医学科学院学报, 1988(6): 416-420.
- [44] 张勇, 武燕彬, 孔维佳. 天麻素在 KK-Ay 小鼠中抗糖尿病作用的实验研究[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(7): 917-924.
- [45] 黄凤杰, 吉静娴, 钱璟, 杨开源, 张颖, 信一桥, 敬志刚, 王明浩, 程天翼, 吴梧桐. 鹿角脱盘多肽的分离纯化及其降糖活性的研究[J]. 药物生物技术, 2010, 17(2): 151-156.
- [46] Picarel-Blanchot, F., Berthelie, C., Bailbé, D., *et al.* (1996) Impaired Insulin Secretion and Excessive Hepatic Glucose Production Are both Early Events in the Diabetic GK Rat. *The American Journal of Physiology*, **271**, E755-E762. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.271.4.E755>
- [47] 冯芹, 孙宝存, 夏文凯. 牛蒡子苷元对自发性糖尿病 GK 大鼠合并高血压大血管病变的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 957-962.
- [48] 胡雅国, 张利棕, 邓九零, 丁科, 杨柳, 陈芳建, 王小红, 王辉. 氧化应激在血糖波动加速 GK 大鼠糖尿病肾病发病过程中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(12): 1106-1110.
- [49] 张琨, 谢春光. 参芪复方对 GK 大鼠 2 型糖尿病大血管病变氧化应激的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 1084-1088.
- [50] Portha, B., Marie-Hélène, G., Tourrel-Cuzin, C., *et al.* (2012) The GK Rat: A Prototype for the Study of Non-Overweight Type 2 Diabetes. *Methods in Molecular Biology*, **933**, 125-159. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-068-7\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-068-7_9)
- [51] Surwit, R.S., Kuhn, C.M., Cochrane, C., *et al.* (1988) Diet-Induced Type II Diabetes in C57BL/6J Mice. *Diabetes*, **37**, 1163-1167. <https://doi.org/10.2337/diab.37.9.1163>
- [52] Wang, Z. and Gleichmann, H. (1998) GLUT2 in Pancreatic Islets: Crucial Target Molecule in Diabetes Induced with Multiple Low Doses of Streptozotocin in Mice. *Diabetes*, **47**, 50-56. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.1.50>
- [53] Like, A.A. and Rossini, A.A. (1976) Streptozotocin-Induced Pancreatic Insulinitis: New Model of Diabetes Mellitus. *Science*, **193**, 415-417. <https://doi.org/10.1126/science.180605>
- [54] Doi, K. (1975) Studies on the Mechanism of the Diabetogenic Activity of Streptozotocin and on the Ability of Compounds to Block the Diabetogenic Activity of Streptozotocin (Author's Transl). *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*, **51**, 129-147. [https://doi.org/10.1507/endocrine1927.51.3\\_129](https://doi.org/10.1507/endocrine1927.51.3_129)
- [55] 任欣, 张付龙, 秦梦园, 沈群. 小米饲料干预对高脂膳食联合 STZ 诱导糖尿病大鼠肠道菌群的影响[J]. 粮油食品科技, 2022, 30(4): 76-84+11.
- [56] 田娜, 喻嵘. 高脂喂养联合 STZ 腹腔注射对 MKR 糖尿病鼠心肌损伤的观察[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(23): 13-18.
- [57] Shawdunn, J. (1943) Necrosis of the Islets of Langerhans Produced Experimentally. *Journal of Pathology & Bacteriology*, **241**, 484-487. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)42072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)42072-6)
- [58] 由高飞, 唐金鑫, 孙航, 刘士伟, 李秋阳, 徐萍, 于雷, 毕云枫. 牛蒡子苷元对四氧嘧啶诱导糖尿病小鼠肝损伤的保护作用[J]. 食品科学, 2022, 43(19): 184-190.
- [59] 王轶, 陈杰, 王海莲, 牟艳, 杨洪吉, 邓绍平. 胰腺部分切除诱导胰岛细胞再生小鼠模型的建立及研究[J]. 实用医院临床杂志, 2010, 7(2): 51-54.
- [60] 唐艺丹, 王鲜忠, 张姣姣. II 型糖尿病动物模型构建的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(6): 870-876.
- [61] 孙甫, 杨姣, 吴文焕, 王磊, 田宇. 转基因动物模型制作进展[J]. 医学信息, 2018, 31(1): 35-37.
- [62] Fernandez, A.M. (2001) Functional Inactivation of the IGF-I and Insulin Receptors in Skeletal Muscle Causes Type 2 Diabetes. *Genes & Development*, **15**, 1926-1934. <https://doi.org/10.1101/gad.908001>
- [63] 喻嵘, 成细华, 胡伟, 等. MKR 转基因小鼠糖尿病发病特点的初步探讨[J]. 中国实验动物学报, 2007, 15(5): 333-337.
- [64] Fonken, L.K., Workman, J.L., Walton, J.C., *et al.* (2010) Light at Night Increases Body Mass by Shifting the Time of Food Intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 18664-18669. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008734107>
- [65] 李军, 蒲翔, 陈云志, 王庆学, 柴艺汇, 刘晓清. 一种低温及饮食节律调控诱导 2 型糖尿病动物模型的方法及其在糖尿病治疗中的应用[P]. 中国, CN111557273B. 2022-02-08.