

· 综述 ·

自发性 2 型糖尿病啮齿类动物模型研究概况

李娟娥, 王磊, 秦灵灵, 刘铜华*

(北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 人们筛选成功并保存下来的自发性的 T2DM 动物模型主要是啮齿类, 由于这类动物模型的最大优点是其疾病的发生、发展与人类的很相似, 因此在研究 T2DM 生理、病理及临床新药等方面有着非常大的应用价值。目前, 此类动物模型主要有小鼠、大鼠和沙鼠模型, 其中小鼠有单基因突变小鼠 (*ob/ob*, *db/db*, *KK-ay*)、新西兰肥胖小鼠和 NSY 小鼠, 大鼠包括 GK 大鼠、OLETF 大鼠和 ZUCKER 大鼠等。该文对各个模型的发病机制、生理和病理特点等方面进行了阐述, 以利于此类模型在研究 T2DM 方面的应用。

[关键词] 2 型糖尿病; 啮齿类; 动物模型

[中图分类号] R 285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)06-0267-05

A Review on Spontaneous Models of Type 2 Diabetes Mellitus in Rodents

LI Juan-e, WANG Lei, QIN Ling-ling, LIU Tong-hua*

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] The spontaneous models of T2DM which were successful screened and conserved have been mainly in rodents. The occurrence and development of T2DM in this models is similar to mankind, so they have important application value in the study of T2DM, such as physiology, pathology and new clinical medicines. Nowadays, these models mainly include single gene mutation mouse (*ob/ob*, *db/db*, *KK-ay*), NZO and NSY mouse, GK, OLETF and ZUCKER rats, Psammomys Obesus. In order to improve the application of these models for T2DM, the characteristics of each model about mechanisms, physiology and pathology were described in this article.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; rodents; animal model

2 型糖尿病占糖尿病群体的 90% 以上。目前对其发生机制的大多数认识来源于对自发性胰岛素依赖或胰岛素抵抗的糖尿病动物模型的分析。自发性 2 型糖尿病动物 (spontaneous animal of T2 DM) 是指未经任何有意识的人工处置, 在自然情况下所发生糖尿病的实验动物。这类动物模型的最大优点就是疾病的发生、发展与人类 T2 DM 的疾病很相似, 其应用价值很高。目前人们筛选成功并能够作为种系保存下来的自发性糖尿病动物模型主要是啮齿类动物模型。

1 小鼠模型

1.1 单基因突变小鼠 导致小鼠易患 T2DM 的单基因突变包括小鼠瘦素基因 (*Lep*)、瘦素受体基因 (*Lepr*) 和 *agouti* (*A*) 黄色基因突变。这类基因突变可致小鼠发生肥胖征候群, 但在人类由于 *Lep* 和 *Lepr* 基因座突变引起的极度肥胖非常罕见, 所以在一定程度上并不能准确反映人类最常见的由饮食诱导的肥胖型的 T2DM。较适合的对照鼠为 +/+ 的同窝或同系小鼠。

1.1.1 *ob/ob* 小鼠 1950 年, Ingalls 发现一株近亲繁殖的小鼠食欲亢进、过度肥胖、高血糖; 研究后发现是由定位于第 6 号染色体 *ob* 基因 (*Lep^{ob}*) 隐性突变引起^[1], 1994 年证实 *ob/ob* 鼠中 *ob* 基因呈突变形式, 且为纯合子^[2]。该鼠由于不能产生正常的瘦素而表现为肥胖, 从断奶时即开始发胖, 肥胖随着周龄逐渐加重, 终生表现食欲旺盛; 3~4 周龄发展为高胰岛素血症, 7 月龄水平最高^[2]。肌肉和肝脏均存在多种胰

[收稿日期] 20100118(006)

[基金项目] 北京市教育委员会共建项目

[作者简介] 李娟娥, 博士, 研究方向为中医药对糖尿病及其并发症的防治, E-mail: lizhuan_1980@126.com

[通讯作者] *刘铜华, 教授, 博士生导师, Tel: (010) 64286642, E-mail: thliu@tom.com

胰岛素信号通路传导系统的损害^[3]。有报道^[4]称经瘦素治疗后 30% 的体重下降归因于能量消耗。在早期高血糖时就是对机械和热刺激有显著的敏感性^[5],慢性高血糖和肥胖可能导致早期感觉神经性耳聋^[6]。

Lep^{ob} 基因突变的致糖尿病作用与种系遗传背景关系密切。B6 背景下的自发突变中存在胰岛细胞持续增生肥大代偿作用,而在 SM/J 背景下没有观察到这种代偿,因而发生严重的糖尿病。

携带 *Lep^{ob}* 突变的 B6 小鼠多年来作为预防肥胖和轻度高血糖的干预治疗模型。

1.1.2 db/db 小鼠 1966 年 Jackson 实验室发现 C57BL/KsJ 品系小鼠自发出现的瘦素受体基因 (db),定位于 4 号染色体上^[7],呈常染色体隐性遗传。db/db 小鼠的缺陷主要为瘦素受体的转录异常,遂致瘦素作用不足,故对瘦素治疗不敏感,需应用大剂量瘦素方能奏效。

db/db 小鼠纯合体大概 3 到 4 周龄开始变胖,血浆胰岛素在 10~14 d、血糖在 4 到 8 周开始升高,该模型具有典型的“三多”症状。一些特征在 BKS 纯合子可以观察到,包括持续的血糖升高、严重的胰岛 β 细胞功能衰竭和约在 10 月龄死亡;BKS 背景的小鼠血糖在 5 到 33 周表现为持续的升高,而 B6 背景的在 15 周以后开始恢复正常。前者的血脂水平与月龄有关,14 周时甘油三酯、HDL、VLDL + LDL 比以后的水平低,而后者则与月龄无关。该鼠可见外周神经和心肌病变;伤口愈合延迟、代谢率增加;雌性纯合子卵巢激素生成减弱^[8]。与 ob/ob 小鼠不同的是该鼠可发生明显的肾病。

该小鼠多年来作为预防肥胖、轻度高血糖和糖尿病肾病的干预治疗模型。

1.1.3 KK-*A^y* 小鼠 1957 年, Kondo^[9] 等报道了 KK 小鼠能自发出现明显肥胖、高血糖和高胰岛素血症;且发现其多在 5 个月,或予以高热量饲料后才发病。KK 小鼠是由于位于 2 号染色体 Agouti (A) 基因座上的黄色基因显性突变所致。其纯合子均在胚胎阶段死亡,而杂合子则表现为严重肥胖、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高血糖和黄色皮毛^[10]。该小鼠 6 周龄时开始出现高胰岛素血症,而且随年龄继续升高,而胰岛素的增加继发于 B 细胞增生肥大。陈丽萌等^[11] 研究证实 KK-*A^y* 小鼠 16 周龄后开始出现明显肥胖、多尿的特点,并开始出现高血糖、高胰岛素血症、高脂血症。有学者研究了 KK-*A^y* 小鼠皮下脂肪中编码瘦素的肥胖 (ob) 基因,发现其表达与营养、饮食和体重呈正相关^[12]。近期研究发现^[13] 高脂饲养的 KK-*A^y* 小鼠腹膜脂肪组织的趋化因子及受体表达上调^[14];此品系小鼠肾脏和心脏组织的有关氧化酶表达比 STZ 小鼠明显,但 MDA、血糖和血脂水平没有后者明显^[15]。

该小鼠多年来作为预防肥胖和轻度高血糖的干预治疗模型。

1.2 新西兰肥胖 (NZO) 小鼠 新西兰肥胖小鼠是新西兰从伦敦的帝国肿瘤研究基金实验室的远交系繁育出的纯系。新生 NZO 小鼠较重、体积较大,幼年即表现为肥胖,成年以

高胰岛素血症、血糖和高血压为特征。约 50% 雄性该鼠发展为肥胖相关的糖尿病^[16]。NZO 小鼠肥胖的特点是皮下和内脏广泛的脂肪堆积,同时伴有肝脏和外周的胰岛素抵抗相关的糖耐量异常^[17]。该鼠的胰岛 β 细胞在体内外均存在葡萄糖刺激的胰岛素分泌缺陷。主要并发症是肾病,特点为年龄依赖的肾小球血管丛和肾小球系膜膜质增多以及 IgA 沉积导致的肾小球基底膜轻度增厚,而雌性的改变更明显^[18]。高脂喂养的 NZO 小鼠发生显著肥胖,且血清和组织中瘦素水平增高;血管发生与高血糖及肥胖有关^[19],但与瘦素水平没有明显关系^[20]。

由于 NZO 小鼠的肝脏脂肪堆积随着年龄增加而增加,特别适合筛选有潜在肝毒性的胰岛素增敏剂^[21],也有可能作为肥胖者易患的 OSAS 的遗传学研究模型^[22]。

1.3 NSY 小鼠 NSY (Nagoya-Shibata-Yasuda) 小鼠系是 Jcl:ICR 远交系选出的有葡萄糖耐量受损的近交系。NSY 小鼠发展为糖尿病的速度相对较为缓慢,12 周龄后,胰岛素抵抗也不是很明显,其与人类疾病情况相似,减肥食物的摄入能减轻其疾病状态,高脂食品能够加速疾病的发生过程^[23]。12 周龄时出现 IGT 并表现出雄性特异性,在体外可检测到葡萄糖刺激的胰岛素分泌减少,24 周龄时所有雄性的葡萄糖刺激的胰岛素分泌消失,48 周龄时雌雄性小鼠均有脂肪增加和轻度高胰岛素血症。在任何年龄始终都没有发现胰腺的胰岛形态学异常如肥大或炎症改变^[24];压力依赖性 Ca^{2+} 通道或胰岛素分泌级联过程的缺失可能是胰岛素分泌障碍的主要原因^[25]。

杂交二代 NSY 小鼠中脂肪肝与肥胖、高胰岛素血症和高血糖之间有显著相关性,并在 6 号和 7 号染色体初步定位了可能的脂肪肝基因 (*Flin*) 和体重基因 (*Bwln*)^[26]。该品系小鼠可出现糖尿病肾病,随 T2DM 的进展而加重^[27]。

NSY 小鼠 T2DM 的多基因遗传性质和它的肾脏并发症使其成为寻找致病基因、评价新药对糖尿病病人肾功能的改善作用的唯一有效模型。

2 大鼠模型

2.1 GK 大鼠 1975 年, Goto 等人 在日本仙台,从远交系 Wistar 大鼠中经 OGTT 选出个轻度糖耐量减退鼠,经 10 代左右反复交配,形成自发性非肥胖 T2DM 鼠种,简称 GK 大鼠 (Goto-Kakizaki Rat)。该鼠主要表现为葡萄糖刺激的胰岛素分泌受损、 β 细胞分泌受损、空腹高血糖、肝糖原生成增多、外周组织中度胰岛素抵抗等,长期患病后,出现各种并发症和神经系统疾病^[28]。

有研究表明 GK 大鼠 B 细胞功能受损先于其空腹高血糖和高胰岛素血症的出现,胰岛 B 细胞形态和功能的缺陷主要受遗传基因决定^[29]。该鼠进食后血糖升高,具有稳定的葡萄糖刺激的胰岛素分泌受损与葡萄糖不耐受^[30];8 周龄时非空腹的血浆葡萄糖水平升高及糖耐量受损,14 周龄时,其葡萄糖刺激的胰岛素释放显著下降,为正常 Wistar 大鼠的 25%~50%^[31]。持续的高血糖和高胰岛素血症引发胰岛素

抵抗,表现为肝葡萄糖输出和肌肉葡萄糖利用障碍、GluT-4 转位和(或)葡萄糖转运缺陷,继而影响胰岛素刺激的 IRS-1 依赖的 PI-3 κ /PKB 信号途径减弱^[32]。有研究发现该鼠具有低三酰甘油血症,在 11 和 15 周龄时,空腹血浆三酰甘油水平明显低于同龄对照鼠^[33]。

该鼠可作为研究胰岛生长分化、促胰岛素分泌药物的药理学、遗传因素对 T2DM 影响的动物模型,也用来做营养和干预性治疗方面的研究。

2.2 OLETF 大鼠 Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF)大鼠品系来源于加拿大的 Long-Evans 超重大鼠近交而成^[34]。日本 Otsuka 制药公司的 Tokushima 从 1989 年建立了 OLETF 纯系;经过 20 代的繁殖,在 25 和 65 周龄时出现高血糖的比例分别为 50% 和 90%^[35]。OLETF 大鼠存在性别差异,雌性较雄性的发病率明显低下,发病更迟^[36]。早期以胰岛素抵抗、脂代谢紊乱为主,逐渐出现胰岛功能减退,到晚期出现糖尿病肾脏病变。雄性 OLETF 大鼠在 24 周龄出现血葡萄糖和胰岛素水平升高及 IGT,随年龄而加重。雄性在 65 周龄时高血糖和高胰岛素血症的发生率高达 90% 以上。雌性在 55 周龄时不出现 T2DM 的表型,但大约 1/3 再过 10 周后发生 IGT。胰岛素分泌功能的改变与胰岛形态学改变一致, β 细胞凋亡增加可能由胰岛甘油三酯沉积增加所致^[37]。有研究发现其脂联素表达水平明显低于对照 LETO 鼠^[38]。

该大鼠用于 T2DM 的饮食、运动和药物等的干预治疗。

2.3 ZUCKER 大鼠 1961 年 Zucker 兄弟首次发现大鼠“肥胖基因”(fa)^[39],而 Zucker 糖尿病肥胖(ZDF)大鼠系是从出现糖尿病表型的 Zucker(fa/fa)大鼠中选出来的。ZDF 大鼠表现为肥胖、高胰岛素血症、高血糖、高血脂、外周胰岛素抵抗和高血压^[40]。一般在 6 周龄时出现高胰岛素血症;在 7 周龄开始出现高血糖,10 周龄出现糖尿病;1~12 周龄时伴随着糖尿病的发展出现胰岛形态学的改变,并出现胰岛素分泌障碍。

该鼠曾被广泛用于干预治疗研究,如 TZDs;也可用于糖尿病并发症、代谢综合征等的研究和药物干预实验。

2.4 其他 Bhe/Cdb 大鼠是 BHE 系亲代的一个亚系。于 1975 年开始选择培育^[41]。该品系有空腹高血糖和高脂血症。是第一个直接与疾病表型关联的线粒体基因缺陷动物模型,不仅有糖尿病表型,而且有心脏缺陷和严重的肾病。早期符合胰岛素分泌代偿机制,但 43 周龄后由于氧化应激的发生使其失代偿^[42]。是研究治疗人线粒体疾病的独特动物模型。也可作为 T2DM 肾脏并发症的模型。

eSS 大鼠是 1978 年发现的雄性 IIM 大鼠经同系繁殖衍生的糖尿病系^[43]。其特点是不伴肥胖的早发 IGT 且随增龄而加重,进展至显著的高血糖,雄性更为严重^[44]。该品系是一个研究 T2DM 及其并发症病因的特殊模型,提供了更像人类 T2DM 发生模式的动物模型。

3 沙鼠模型

Psammomys obesus (*P. obesus*) 是营养诱导的远交系模型,主要有 4 个阶段:正常的血胰岛素和血糖、高胰岛素和正常血糖、显著糖尿病期、高血糖。表现为肥胖、高胰岛素血症、糖耐量受损和高血糖,进而发展成严重的胰岛 β 细胞功能衰竭^[45-46]。有研究发现该鼠丙氨酸转氨酶比对照鼠显著升高,肝脏组织有大量的脂肪浸润,与人类非酒精性脂肪肝相似^[47];并且肝脏中 AMPK 相关基因表达上调^[48]。

该鼠饲以高糖饮食可导致双侧白内障的发生,故为研究在高血糖状态下发生的白内障提供了最佳机会^[49]。还用于运动、自发性酮症和动脉粥样硬化^[50]等方面的研究。

4 结语

虽然动物用于糖尿病生理和病理等研究已有超过百年的历史,但是以有遗传综合征的动物作为糖尿病模型仅有半个世纪。目前,又有一些通过基因打靶技术破坏特定基因而制备的糖尿病动物模型,通过改变基因引起突变的动物并不能模拟人类糖尿病发生发展的自然病程,但用于评估单个基因在维持代谢或者免疫稳态平衡中的作用,还是有非常大的应用价值。近年来人们十分重视对自发的动物疾病模型的开发,有的学者甚至对狗、猫和猴等的疾病进行大规模的普查,并培育成具有特定遗传性状的突变系,以供研究。T2DM 是以胰岛素抵抗或胰岛素分泌不足为主的疾病群,在自发性 T2DM 啮齿类动物模型上也存在,所以与人类此疾病有很大的相似性,其研究价值很高,应用正日益增多,但由于这类模型来源较困难,价格较贵,还未被大量普及应用。人类 T2DM 的发生是由基因和环境因素共同引起的,而啮齿类动物寿命短,发生糖尿病的启动因素与表现型与人类还是存在一些差异。面对日益严峻的全球流行趋势,T2DM 的研究还需要更多更稳定的动物模型。

[参考文献]

- [1] Ingalls K A, Dichkie M M, Snell G D. Obese, a new mutation in the mouse genome[J]. J Hered, 1950, 41: 317.
- [2] William T C. Animal Models of Type 2 Diabetes: clinical presentation and pathophysiological relevance to the human condition[J]. ILAR J, 2006, 47(3): 186.
- [3] Kerouz N J, Horsch D, Pons S, et al. Differential regulation of insulin receptor forms in liver and muscle of the obese diabetic mouse [J]. Clin Invest, 1997, 100: 3164.
- [4] Singh. Leptin-mediated changes in hepatic mitochondrial metabolism, structure, and protein levels[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(31): 13100.
- [5] Latham J R. Selective T-type calcium channel blockade alleviates hyperalgesia in ob/ob mice [J]. Diabetes, 2009, 8(3): 120.

- [6] Lee H S. Early sensorineural hearing loss in ob/ob mouse, an animal model of type 2 diabetes[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2008, 1(4): 211.
- [7] Colemetologia D L, Hummel K P. Hyperinsulinemia in preweaning diabetes (db) mice[J]. Diabeologia, 1974, 10: 607.
- [8] Garris D R. Genomic modulation of diabetes (db/db) and obese (ob/ob) mutation-induced hypercytoidlipidemia: cytochemical basis of female reproductive tract involution [J]. Cell & Tissue Res-earch, 2004, 316: 2.
- [9] Kondo K, Nozawa K, Tomita T, *et al.* Inbred strains resulting from Japanese mice[J]. Bull Exp AMIM, 1957, 6: 107.
- [10] Papaioannou V E, Mardon H. Effects of diapause on lethal yellow (Ay/Ay) mouse Embryos [J]. J Exp Aool, 1992, 263: 309.
- [11] 陈丽萌, 李学旺, 黄利伟, 等. 2 型糖尿病小鼠 (KKAy) 动物模型的早期鉴定和早期肾脏病理改变[J]. 中国医学科学院学报, 2002, 29(1): 71.
- [12] Minoru H, Yoshihiro OGAWA, Goro K, *et al.* Regulation of obese gene expression in KK mice and congenic lethal yellow obese KKAy mice[J]. Am J Physiol, 2006, 271: E333.
- [13] Lee H S. Chemokine and chemokine receptor gene expression in the mesentetic adipose tissue of KKAy mice [J]. Cytokine, 2009, 46(2): 160.
- [14] Qing-Hua G. The kidney expression of matrix metalloproteinase-9 in the diabetic nephropathy of Kkay mice[J]. J Diabetes Complication, 2008, 22(6): 23.
- [15] Fujita A. Increased gene expression of antioxidant enzymes in KKAy diabetic mice but not in STZ diabetic mice[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2005, 69(2): 113.
- [16] Crofford B, Davis C K. Growth characteristics, glucose tolerance, and insulin sensitivity of New Zealand obese mice[J]. Metabolism, 1965, 14: 271.
- [17] Veroni M, Proietto J, Larkins R. Evolution of insulin resistance in New Zealand obese mice[J]. Diabetes, 1991, 40: 1480.
- [18] Melez K A, Harrison L C. Diabetes is associated with autoimmunity in the New Zealand obese mouse [J]. Diabetes, 1980, 29: 835.
- [19] Balwierz A. Angiogenesis in the New Zealand obese mouse model fed with high fat diet [J]. Lipids Health Dis, 2009, 4(8): 13.
- [20] Wator L. Impaired leptin activity in New Zealand obese mice: model of angiogenesis [J]. Genes Nutr, 2008, 3(3/4): 177.
- [21] C Ronald Kahn Joslin. 糖尿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 15.
- [22] Brennick M J. Altered upper airway and soft tissue structures in the New Zealand obese mouse [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(2): 158.
- [23] William T C. Animal models of type 2 diabetes: clinical presentation and pathophysiological relevance to the human condition [J]. ILAR J, 2006, 47(3): 186.
- [24] Ueda H. The NSY mouse: a new animal model of spontaneous NIDDM with moderate obesity [J]. Diabetologia, 1995, 39: 503.
- [25] Hamada Y, Ikegami H. Metabolism insulin secretion to glucose as well as nonglucose stimuli is impaired in spontaneously diabetic Na-goya-Shibata-Yasuda mice [J]. Metabolism, 2001, 50(11): 1282.
- [26] Itoi-Babaya M, Ikegami H. Fatty liver and obesity: phenotypically correlated but genetically distinct traits in a mouse model of type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2007, 50(8): 1641.
- [27] Shibata M. The inhibitory effect of lysozyme on the glomerular basement membrane thickening in spontaneous diabetic mice [J]. Tohoku J Exp Med, 1986, 149: 39.
- [28] 王聿杰, 张世光, 郑晓伟, 等. 慢性氯化钴处理对 GK 糖尿病大鼠缺氧诱导因子 1 的表达及心肌梗死的影响 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2008, 35(6): 712.
- [29] Hui-ju Pan. A polymorphism in New Zealand inbred mouse strains that inactivates phosphatidylcholine transfer protein febs [J]. FEBS Lett, 2006, 580(25): 5953.
- [30] 顾迁, 高鑫, 徐平, 等. GK 糖尿病大鼠生物学特性观察 [J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(12): 688.
- [31] Hushes S J, Suzuki K. The role of islet secretory function in the development of diabetes in the GK Wistar rat [J]. Diabetologia, 1994, 37: 863.
- [32] Yoshinori K, Gautam B, Mini P S. Thiazolidione treatment enhances insulin effects on protein kinase C activation and glucosetransport in adipocytes of nondiabetic and Goto-Kakizaki type 2 diabetic rats [J]. J Biol Chem, 2000, 275: 16690.
- [33] 薛常勇, 大坂寿雅, 井上修二. 2 型糖尿病 Goto-Kakizaki 大鼠低三酰甘油血症及其作用途径 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(8): 81.
- [34] Kawano K. OLETF rat: a new NIDDM rat strain [J]. Diabet Res Clin Pract, 1994, 24: S317.
- [35] Kawano K. Spontaneous long term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otsuka Long-Evans

- Tokushima fatty strain[J]. *Diabetes*, 2002, 41:1422.
- [36] Shi K. Sexual difference in the incidence of diabetes mellitus in OLETF[J]. *Metabolism*, 1994, 43:1214.
- [37] Hirose H, Lee Y H, Inman L R, *et al.* Defective fatty acid-mediated-beta-cell compensation in Zucker diabetic fatty rats. Pathogenic implications for obesity-dependent diabetes[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271:56336.
- [38] 潘永华. 脂联素在 OLETF 大鼠脂肪组织中的表达及意义[J]. *广东医学*, 2005, 26(9):1197.
- [39] Zuker L M. Fatty, a new mutation in the rat [J]. *J Hered*, 1961, 52:257.
- [40] Nakanishi K. Hypertension in obese Zucker rat [J]. *Nippon Rinsho*, 2006, 645:296.
- [41] Berdanier C D. Non-insulin-dependent-diabetes in the nonobese BHE/cdb rat [C]. *Smith Gordon*, 1994:231.
- [42] Saleh M C. Mutated ATP synthase induces oxidative stress and impaired insulin secretion in beta-cells of female BHE/cdb rats [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24(5):392.
- [43] Tarres M C. DM en una linea endocriada de rats [J]. *Mendeliana*, 1981, 5:39.
- [44] Tarres M C. Influence of gonadectomy in eSS diabetic rats [J]. *Rev Esp Fisiol*, 1997, 53:211.
- [45] Ziv E. *Psammomys obesus*: nutritionally induced NIIDDM-like syndrome on a 'thrifty ge-ge' background. Lessons from animal diabetes [M]. London: Smith-Gordon, 1995:285.
- [46] Kalderon B, Gutman A, Levy E, *et al.* Characterization of stage in development of obesity-diabetes syndrome in sand rat (*Psammomys obesus*) [J]. *Diabetes*, 1986, 35(6):717.
- [47] Maislos M. *Psammomys obesus* (sand rat), a new animal model of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 72(1):1.
- [48] Ouadda A B. Increased hepatic lipogenesis in insulin resistance and Type 2 diabetes is associated with AMPK signalling pathway up-regulation in *Psammomys obesus* 10 [J]. *Biosci Rep*, 2009, 29(5):283.
- [49] Borenshtein D. Cataract development in diabetic sand rats treated with alpha-lipoic acid and its gamma-linolenic acid conjugate [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001, 17:44.
- [50] El Aoufi S, Gendre P. A high calorie diet induces type 2 diabetes in the desert sand rat [J]. *Cell Mol Biol*, 2007, 7(21):943.

[责任编辑 蔡仲德]

本刊重要通知

《中国实验方剂学》杂志从 2010 年 7 月开始改为半月刊,以增加本刊的发稿量及加快发稿周期,更好地为广大读者服务。