

糖尿病研究中实验动物模型的选择

蒋 渝 陈汉英

(四川省中药研究所, 重庆)

自从1921年加拿大的班丁医生成功地从狗的胰腺中分离到胰岛素以后, 应用动物开展实验糖尿病学的研究引起了人们广泛注意。由于实验动物及其疾病模型是临床假说与实验假说的试验基础, 所以只有了解和选用适当的实验动物才可能获得准确、可靠、重复性好的实验结果。

1 实验动物在糖尿病研究中的选择 目前糖尿病研究中主要使用哺乳类动物。根据不同的研究目的和条件, 选择自发性或诱发性的动物模型。选择标准应符合以下基本原则: a. 动物遗传背景清楚, 微生物及环境控制良好, 即标准化的等级动物。b. 动物生理学体系和所形成的病理症状与人类相似。c. 动物的营养条件与食品内容与人类相似。d. 各项检测指标易于施行。e. 实验结果可以方便地推论于人。f. 动物应易于饲养, 采购价格不昂贵。所用动物中, 灵长类一般用于病因学、遗传学、神经递质等方面的工作, 用量较少。鼠类是用量最大, 应用范围最广的一种动物, 以药物筛选和血液生化等方面的使用为主。家兔主要用于糖尿病性高脂血症和药物研究等方面, 数目仅次于鼠类。

动物模型只能模拟人类疾病的部份征象。动物进化的程度与其器官和功能接近于人的程度。并不总是成正变的。近年来, 各国对模型动物的选择进行了广泛的比较, 结果对具有自发糖尿病倾向的小型猪寄予相当大的希望。如郁卡坦(yucatan)小型猪, 只需单次注射四氧嘧啶200mg%, 常能诱发隐性遗传为显性遗传。发病1年内可产生眼底微血管增厚性失明。这为研究糖尿病的病因学及并发症带来了方便。

2 糖尿病研究中常用的实验动物模型

2.1 自发性糖尿病动物模型 糖尿病是一种与遗传有关的疾病, 现有的糖尿病-肥胖症动物可以是单基因或多基因, 也有发生在近交系或突变系中。举例见表。

表 糖尿-肥胖症小鼠遗传情况举例

基因名称	符 号	品系名称	遗传方式	染色体号
黄色	A ^y A ^{vy} A ^{iy}		常染色体显性	2
肥胖	ob		常染色体隐性	6
糖尿	db, db ^{2j} , db ^{3j} , db ^{ad}		常染色体隐性	4
脂肪	fat		常染色体隐性	?
桶状(肥矮)	tub		常染色体隐性	7
多脂	Ad		常染色体显性	7
		NZO	多基因遗传	?
		KK	多基因遗传	?

2.1.1 kk (近交系)和kk-Ay(导入系) 由日本杂种小鼠培育成的遗传性糖尿病小鼠，其生物学性质类似于ob小鼠，它的胰脏并无原发性缺陷，但外周组织中的胰岛素受体有缺陷，不能有效地利用血中胰岛素所致。

2.1.2 C₅₇BL / K_sj小鼠 一种具有db基因的近交系小鼠。出生10天后即表现多食肥胖及血糖升高，同时胰岛素分泌增加，但组织中胰岛素受体的数目和结合力均明显低于正常。出生2—3月后，血糖可高达400mg%以上，直至死亡。此模型类似人类成年型糖尿病。

2.1.3 中国地鼠(即黑线仓鼠) 属于多基因遗传类型。在近亲交配2—7代后，有50%自发产生糖尿病。该鼠各家系发病率不一致，国外已培育出发病率更高的B / GY系F₃₉。发病鼠病变特征是血浆胰岛素变化不一致，耐糖曲线类似人类患者，血糖浓度可高达500mg%，严重者可见尿糖阳性和弥漫性肾小球硬变。病鼠类似于人类型(非胰岛素依赖性)糖尿病。

2.1.4 “BB” Wistar系大白鼠 是一种典型的自发遗传I型(胰岛素依赖型)糖尿病的动物模型。动物发病率为13—25%，发病时间为出生后50—213天。血糖可达700mg%，尿糖在5—10g / d。病鼠胰岛内β-细胞大量破坏并减少，肾小管上皮细胞内有糖原沉积。

2.2 诱发性糖尿病动物模型 此类模型包括采用手术，化学药物和激素类损伤动物胰岛的β-细胞，破坏糖代谢途径而形成高血糖。常用化学药物主要为：

a. 链脲佐菌素(StreptozotocinSTZ)是一种抗肿瘤药。单次腹腔或静脉注射30—100 mg / kg，可使狗、大鼠等动物产生永久性高血糖。对药物的敏感度，大鼠是狗的1 / 3，小鼠是其1 / 10。

b. 四氧嘧啶(Alloxan)是当前应用最广泛的造模药物。我们采用单次静脉注射30 mg / kg的药物，可使动物形成高血糖同时诱发血管并发症。可用于大鼠、家兔、狗等多种动物。

c. 环丙庚哌(Cyproheptadine)所造成的糖尿病症状是一种可逆性变化，更接近于人类发病形式。

应用实验动物作糖尿病研究，除克服了在临床研究中常会遇到的伦理和社会限制外，还能采用某些不能应用于人的方法学途径，给研究工作提供方便。但在实验之前应充分了解实验动物与人类在对等情况下的差异与类似性。例如人类糖尿病是由于某些诱发因素使糖尿病基因型发展成为糖尿病表现型而发病，这些诱因尚不清楚。但目前在糖尿病研究中的动物模型，大多数是强行给予化学药物损伤胰岛β-细胞而造成的。病因学的不同，给实验观察和临床比较带来了困难。所以，选择实验动物模型作糖尿病研究，应根据目的与条件，选择总体上呈现最小差异或在疾病特征上与人类最为相似的实验动物。当然，最好是选择标准化的自发性糖尿病实验动物。

(参考文献略)