

糖尿病心肌病巴马小型猪模型的制备

姚爽¹ 沈艳明¹ 于萍¹ 江仁美¹ 王彩梅² 邹迪莎³ 唐敏娟¹ 刘晓玲¹ 莫如芬¹
施佳成¹ 黄倩¹ 于健¹

¹广西壮族自治区桂林医学院附属医院内分泌科, 广西壮族自治区桂林 541001; ²广西壮族自治区桂林医学院附属医院检验科, 广西壮族自治区桂林 541001; ³广西壮族自治区桂林医学院附属医院肾内科, 广西壮族自治区桂林 541001

通信作者: 于健, Email: duduyu1623@qq.com

【摘要】 目的 观察糖尿病心肌病(DCM)巴马小型猪模型心肌组织核转录因子- κ B p65(NF- κ B p65)、转化长因子- β 1(TGF- β 1)及凋亡相关因子 Bcl-2、Bax 蛋白表达水平的变化及意义。**方法** 选取 4~5 个月龄健康雄性广西巴马小型猪 10 头,按随机数字表法将动物分为对照组和模型组,每组 5 头。两组均空腹 12 h 后,采用一次性耳缘静脉注射链脲佐菌素(STZ)150 mg/kg 的方法复制 DCM 巴马小型猪模型;对照组一次性耳缘静脉注射柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 150 mg/kg。制模 10 个月后观察两组动物基本情况,并测定其空腹血糖(FPG)水平;采用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测两组心肌组织 NF- κ B p65、TGF- β 1、Bcl-2、Bax 的蛋白表达水平;电镜下观察两组动物心肌组织病理学变化。**结果** 4 头动物制模成功,1 头死亡,模型成功动物出现多饮、多食、多尿及体质量下降等糖尿病表现。实验结束时模型组 FPG 水平明显高于对照组(mmol/L: 25.53 ± 3.75 比 4.68 ± 0.77 , $P < 0.01$)。与对照组比较,模型组动物心肌组织 NF- κ B p65、Bax、TGF- β 1 的蛋白表达水平均明显升高(NF- κ B p65/GAPDH: 0.46 ± 0.05 比 0.38 ± 0.02 , Bax/GAPDH: 0.46 ± 0.01 比 0.35 ± 0.01 , TGF- β 1/GAPDH: 0.39 ± 0.01 比 0.33 ± 0.01 , 均 $P < 0.05$), Bcl-2 蛋白表达水平明显降低(Bcl-2/GAPDH: 0.33 ± 0.01 比 0.42 ± 0.01 , $P < 0.01$)。电镜下可见:模型组心肌组织肌原纤维排列较紊乱、间隙线粒体数量明显减少,可见大量空泡变性线粒体。**结论** 采用一次性耳缘静脉注射大剂量 STZ 10 个月后可成功复制 DCM 巴马小型猪模型;DCM 小型猪模型存在明显糖代谢紊乱,且心肌组织存在炎症反应、心肌细胞凋亡和纤维化表现。

【关键词】 巴马小型猪; 糖尿病心肌病模型; 链脲佐菌素; 核转录因子- κ B p65; 转化长因子- β 1; Bcl-2; Bax

基金项目:广西壮族自治区科技计划项目(桂科 AD16450020);国家临床重点专科建设项目[桂医科(2018)5 号];中青年教职工科研能力提升项目(2018glmey056)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.015

Preparation of Bama miniature pig model of diabetic cardiomyopathy Yao Shuang¹, Shen Yanming¹, Yu Ping¹, Jiang Renmei¹, Wang Caimei², Zou Disha³, Tang Minjuan¹, Liu Xiaoling¹, Mo Rufen¹, Shi Jiacheng¹, Huang Qian¹, Yu Jian¹

¹Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ³Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Yu Jian, Email: duduyu1623@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the changes and significance of the protein expression levels of nuclear factor- κ B p65 (NF- κ B p65), transforming long factor- β 1 (TGF- β 1) and apoptosis-related factors Bcl-2 and Bax in myocardial tissue of Bama miniature pig model of diabetic cardiomyopathy (DCM). **Methods** Ten healthy male Guangxi Bama miniature pigs, aged 4 to 5 months old, were selected and divided into control group and model group according to the random number table method, with 5 pigs in each group. After 12 hours of fasting in the two groups, the DCM model was replicated by intravenous injection of streptozotocin (STZ) 150 mg/kg; for the Bama miniature pigs in the control group, citric acid-sodium citrate buffer 150 mg/kg was injected intravenously. After 10 months of modeling, the basic conditions of the two groups of animals were observed and their fasting blood glucose (FPG) levels were detected. The protein expression levels of NF- κ B p65, TGF- β 1, Bcl-2 and Bax in myocardial tissue of two groups were detected by Western Blot and the pathological changes of myocardial tissue were observed under electron microscope. **Results** In the model group, 4 models were successfully established, and 1 died. The model pigs had symptoms such as polydipsia, polyphagia, polyuria and decreased body weight. The FPG level in the model group was significantly higher than that in the control group (mmol/L: 25.53 ± 3.75 vs. 4.68 ± 0.77 , $P < 0.01$). Compared with the control group, the protein expression levels of NF- κ B p65, Bax and TGF- β 1 in the myocardial tissue of model group were significantly increased (NF- κ B p65/GAPDH: 0.46 ± 0.05 vs. 0.38 ± 0.02 , Bax/GAPDH: 0.46 ± 0.01 vs. 0.35 ± 0.01 , TGF- β 1/GAPDH: 0.39 ± 0.01 vs. 0.33 ± 0.01 , all $P < 0.05$) and the expression level of Bcl-2 protein was significantly decreased (Bcl-2/GAPDH: 0.33 ± 0.01 vs. 0.42 ± 0.01 , $P < 0.01$). Electron microscopy results showed that the

myofibrils of myocardial tissue in the DCM model group were disordered, and the number of mitochondria in the gap was significantly reduced. A large number of mitochondria with vacuolar degeneration were observed. **Conclusions** The DCM model of Bama miniature pigs can be successfully replicated after 10 months of high-dose STZ disposable ear vein injection. The DCM model miniature pigs have obvious glucose metabolism disorder, and their myocardial tissue has inflammatory reaction, cardiomyocyte apoptosis and fibrosis.

【Key words】 Bama miniature pig; Diabetic cardiomyopathy model; Streptozotocin; Nuclear transcription factor- κ B p65; Transformation long factor- β 1; Bcl-2; Bax

Fund program: Guangxi Zhuang Autonomous Region Science and Technology Plan Project (Guike AD16450020); National Clinical Key Specialist Construction Project [Gui Medical Section [2018] No.5]; Young and Middle-Aged Faculty Research Capacity Improvement Project (2018glmc056)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.015

糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病慢性心脏并发症之一^[1],是一种特异性心肌病,其中炎症反应、纤维化及细胞凋亡在 DCM 的发病过程中起重要作用^[2-4]。目前 DCM 发病机制的研究多是采用啮齿类动物模型^[5-6],但由于种属关系,啮齿类动物与人类在遗传、生理、环境和生活习性等方面都存在明显差异,不能满足 DCM 基础与临床综合研究的需要。由于缺乏理想的人类 DCM 活体模型,严重阻碍对人类 DCM 的深入研究。巴马小型猪具有近交程度高、遗传稳定、体型小、性情温顺、易反复采样等特点,在心血管并发症的临床检查技术上具有可操作性而被较多采用^[7-9]。因此,本研究采用一次性大剂量静脉注射链脲佐菌素(STZ)的方法复制 DCM 巴马小型猪模型,并观察心肌组织炎症因子和凋亡相关因子蛋白表达水平的变化,探讨炎症反应、纤维化及细胞凋亡在 DCM 发病中的作用,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 DCM 模型的复制和分组:选择 4~5 个月龄、体质量 20~30 kg 的健康雄性广西巴马小型猪 10 头,购自广西大学动物科学院,实验动物许可证号:SCXK 桂 2018-0003。按随机数字表法分为对照组和模型组,每组 5 头。模型组空腹 12 h 后,一次性耳缘静脉注入 STZ 150 mg/kg, 2 min 内注完[将 STZ 溶于 0.1 mmol/L 柠檬酸-柠檬酸钠(pH 值 4.2~4.5)溶液中,使终浓度为 80 g/L,避光保存,现配现用]。对照组空腹 12 h 后一次性耳缘静脉注射等量柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。由于模型组动物血糖较高,为避免死亡,1 个月后将模型组动物每日皮下注射甘精胰岛素。

1.2 伦理学:本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准,并经动物伦理委员会批准(审批号:2016KGL015LL)。

1.3 DM 模型成功标准:参照 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准,有多食、多饮、多尿、消瘦

典型 DM 表现,静脉注射 STZ 1 周后空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L 或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 为 DM 制模成功标准。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 空腹血糖的测定:实验全程监测动物 FPG 水平。

1.4.2 心肌组织病理学观察:给药 10 个月后麻醉动物取心肌组织,制成药 2 mm 大小组织块,固定、脱水、包埋、切片,醋酸双氧铀-柠檬酸铅双染色,电镜下观察各组心肌组织病理学改变。

1.4.3 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测两组心肌组织核转录因子- κ B p65(NF- κ B p65)、核转录因子- β 1(TGF- β 1)及 Bcl-2、Bax 蛋白表达水平:麻醉后取两组动物心脏组织,采用 Western Blot 法检测心肌组织 NF- κ B p65、TGF- β 1、Bcl-2、Bax 的蛋白表达。步骤如下:用苯甲基磺酰氟(PMSF)裂解心肌组织后,4℃下离心 5 min 取上清液,用二喹啉甲酸(BCA)法测定心肌组织提取物的蛋白浓度,将提取的蛋白沸水浴 10 min 变性上样,各样品总蛋白量为 40 μ g,转膜、封闭。用封闭液稀释相应的一抗,使聚偏氟乙烯(PVDF)膜浸泡于一抗孵育液中,4℃孵育过夜。用含吐温的磷酸盐缓冲液(TBST)充分洗涤 PVDF 膜 5~6 次,每次 5 min。用封闭液稀释相应的辣根过氧化物(HRP)标记的二抗,使 PVDF 膜浸泡于二抗孵育液中,37℃摇床孵育 2 h。TBST 充分洗涤膜 5~6 次,每次 5 min。电化学发光(ECL)显影,用 BandScan 分析胶片灰度值,以目的蛋白与 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)灰度值的比值表示目的蛋白的表达量。

1.5 统计学处理:使用 SPSS 20.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组小型猪一般情况及 FPG 水平比较(表 1):

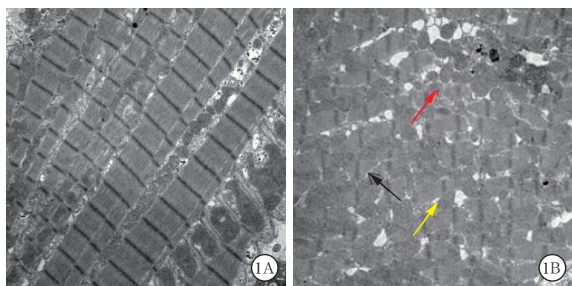
4 头动物制模成功, 1 头死亡。成模小型猪毛发粗糙无光泽, 精神萎靡, 出现“三多一少”等糖尿病表现。实验结束时, 对照组 FPG 水平无明显变化; 模型组 FPG 较实验前明显升高, 模型组实验结束时 FPG 水平明显高于对照组 (均 $P < 0.05$)。

表 1 两组小型猪 FPG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (头)	FPG (mmol/L)	
		实验前	实验结束时
对照组	5	4.02 ± 0.88	4.68 ± 0.77
模型组	4	4.28 ± 0.81	25.53 ± 3.75 ^{ab}

注: 与本组实验前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$

2.2 电镜下观察各组动物心肌组织病理学改变 (图 1): 10 个月后对照组动物心肌组织结构正常, 组织肌原纤维排列整齐, 明带暗带清晰可见, 未见肌原纤维间隙线粒体数量减少及肿胀等变性和肌糖原沉积。模型组动物心肌组织可见肌原纤维排列较紊乱 (黄色箭头所示; 黑色箭头所示为肌节), 可见肌原纤维间隙线粒体数量明显减少及大量空泡变性 (红色箭头所示)。



注: A 为对照组; B 为模型组

图 1 透射电镜下观察各组心肌组织病理学变化

2.3 不同处理方法两组动物心肌组织 NF- κ B p65、TGF- β 1、Bcl-2、Bax 蛋白表达水平的比较 (图 2; 表 2): 与对照组比较, 模型组心肌组织 NF- κ B p65、Bax、TGF- β 1 的蛋白表达水平均明显升高, Bcl-2 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$)。

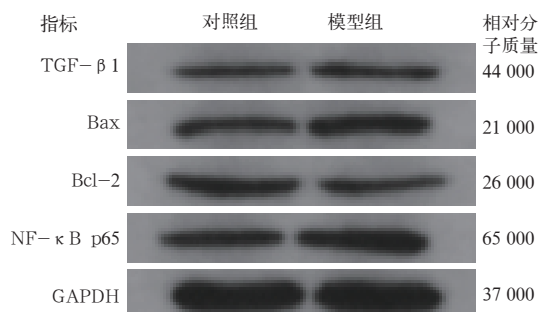


图 2 两组小型猪心肌组织 NF- κ B p65、TGF- β 1、Bcl-2、Bax 蛋白表达水平比较

表 2 两组小型猪心肌组织 NF- κ B p65、TGF- β 1、Bcl-2、Bax 蛋白表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (头)	NF- κ B p65/ GAPDH	TGF- β 1/ GAPDH	Bcl-2/ GAPDH	Bax/ GAPDH
对照组	5	0.38 ± 0.02	0.33 ± 0.01	0.42 ± 0.01	0.35 ± 0.01
模型组	4	0.46 ± 0.05	0.39 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.46 ± 0.01
t 值		-3.258	-8.003	17.568	-17.172
P 值		0.017	0.000	0.000	0.000

3 讨论

目前复制 1 型糖尿病模型最常用的方法是采用静脉注射 STZ^[10-13]。STZ 可选择性作用于胰岛 β 细胞, 在细胞膜上, STZ 被低亲和力的葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT2) 转运, 通过 DNA 烷基化及三磷酸腺苷 (ADP) 核糖基化作用诱发 β 细胞变性坏死^[14], 继而引起胰腺胰岛 β 细胞结构破坏、胰岛素分泌功能障碍, 使胰岛素分泌降低或消失。因为猪的胰岛细胞 GLUT 表达量较其他物种 (如鼠和犬) 低, 因此在复制小型猪 DM 模型时, 需要将 STZ 剂量加倍 (100 ~ 200 mg/kg)^[15]。因此, 本研究复制 DCM 模型应用 STZ 剂量为 150 mg/kg。结果显示: 模型组动物 FPG 水平明显升高, 并出现多尿、多饮、多食、消瘦及乏力等 DM 典型临床表现, 达到 DM 模型标准。电镜下可见模型组心肌组织肌原纤维排列较紊乱、肌原纤维间隙线粒体数量明显减少, 可见大量空泡变性线粒体。本研究显示: 与对照组比较, 模型组动物心肌组织 NF- κ B p65、TGF- β 1、Bax 蛋白表达水平明显升高, Bcl-2 蛋白表达水平明显降低, 与以往文献^[16-17]报道一致。研究表明, 在进展为 DCM 的早期就会有 NF- κ B 表达增加^[18], NF- κ B 表达增加, 可启动体内炎症反应和免疫反应异常, 其机制为在机体的持续高糖环境中, 非酶糖基化产物 (AGEs) 和其受体 (RAGE) 相结合可使 NF- κ B 持续活化^[19]。NF- κ B 反过来又可促进两者的结合, 相互作用, 最终加剧 DCM 病情的恶化。NF- κ B 被活化后, 可调控下游基因如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 等的表达, 使其作用于微血管内皮细胞或血细胞, 进而导致局部炎症、心肌纤维化及细胞凋亡^[20], 最终导致心肌肥大, 出现心力衰竭 (心衰) 等。DM 可引起心肌细胞凋亡, 其原理是机体在高糖和促凋亡因子的刺激下, 释放的细胞色素 C 可破坏线粒体完整性, 进而导致细胞凋亡^[21]。而 Bax 是 Bcl-2 的家族成员, 是一种可溶性蛋白分子。当刺激体内的促凋亡因子, 引起凋亡信号发生时, Bax 寡聚化插入到线粒体外膜从而破坏线粒体, 导致细胞凋亡, 而 Bcl-2 能

抑制 Bax 寡聚化从而起到抑制细胞凋亡的作用^[22], 因此, 本研究模型组 Bcl-2 蛋白表达水平降低。

综上, 经耳缘静脉大剂量 1 次性注射 STZ 10 个月可成功复制巴马小型猪 DCM 模型, 该模型稳定性好、成模率高为人类 DCM 研究提供了良好的工具。

参考文献

- [1] 潘利亚, 张晓卉, 尹新华. 糖尿病心脏病发病机制的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2017, 22 (2): 143-146. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2017.02.015.
- [2] 潘 LY, Zhang XH, Yin XH. Advance of mechanisms of diabetic cardiomyopathy [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2017, 22 (2): 143-146. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2017.02.015.
- [3] 谢发江, 蒋松辰, 高尚远, 等. 法舒地尔调控巨噬细胞极化改善糖尿病小鼠心肌纤维化[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35 (5): 881-888. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.05.017.
- [4] Xie FJ, Jiang SC, Gao SY, et al. Fasudil ameliorates myocardial fibrosis by regulating polarization of macrophages in diabetic mice [J]. Chin J Pathophysiol, 2019, 35 (5): 881-888. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2019.05.017.
- [5] 王毅, 陈显英. NLRP3 炎性小体相关分子的水平与 2 型糖尿病性心脏病的关系[J]. 广东医学, 2018, 39 (20): 3047-3050. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2018.20.011.
- [6] Wang Y, Chen XY. The relationship between the level of NLRP3 inflammatory steroid related molecules and type 2 diabetic cardiomyopathy [J]. Guangdong Med J, 2018, 39 (20): 3047-3050. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2018.20.011.
- [7] 董曙光, 朱朋飞, 张远恒, 等. 骨髓间充质干细胞联合螺内酯抑制糖尿病心脏病大鼠细胞凋亡的机制研究[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33 (5): 470-474. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2017.05.018.
- [8] Dong SG, Zhu PF, Zhang YH, et al. Study on the mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells combined with spironolactone in inhibiting myocardial apoptosis in rats with diabetic cardiomyopathy [J]. J Clin Cardiol, 2017, 33 (5): 470-474. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2017.05.018.
- [9] 申屠路媚, 卢敏, 王燕, 等. FBXW7 在糖尿病心脏病中的表达[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34 (12): 2271-2276. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2018.12.026.
- [10] Shentu LM, Lu M, Wang Y, et al. Expression of FBXW7 in diabetic cardiomyopathy [J]. Chin J Pathophysiol, 2018, 34 (12): 2271-2276. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2018.12.026.
- [11] 柯旋, 李宾公, 郝艳琴, 等. Vaspin 在糖尿病心脏病中的作用及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2018, 34 (10): 1403-1408. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9788.2018.10.015.
- [12] Ke X, Li BG, Hao YQ, et al. Role and mechanism of vaspin in diabetic cardiomyopathy [J]. Chin Pharmacol Bull, 2018, 34 (10): 1403-1408. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9788.2018.10.015.
- [13] 郭卉, 张龙岩, 鄢华, 等. 尼可地尔调控半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 对猪冠状动脉微栓塞后心肌凋亡的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21 (1): 63-66. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2019.01.016.
- [14] Guo H, Zhang LY, Yan H, et al. Effect of nicorandil-regulated caspase-3 on myocardial apoptosis after coronary microembolization in swine [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2019, 21 (1): 63-66. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2019.01.016.
- [15] 任建勋, 李磊, 尹云泽, 等. 通脉养心丸对小型猪心肌缺血再灌注损伤后期气阴两虚证的干预作用[J]. 中草药, 2018, 49 (7): 1612-1616. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.07.019.
- [16] Ren JX, Li L, Yin YZ, et al. Intervening effects of Tongmai Yangxin pills on miniature pigs with syndrome of deficiency of both qi and yin in later stage of myocardial ischemia reperfusion injury [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49 (7): 1612-1616. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.07.019.
- [17] 陈秋静, 陆林, 张奇, 等. 链脲菌素诱导型糖尿病猪主动脉内膜炎症因子的检测[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2008, 28 (3): 289-293.
- [18] Chen QJ, Lu L, Zhang Q, et al. Analysis of inflammatory cytokines in aortic intima of pigs with streptozotocin-induced diabetes [J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci), 2008, 28 (3): 289-293.
- [19] 刘芸, 马凯婷, 袁晓悦, 等. 香芹酚对 STZ 诱导的 1 型糖尿病小鼠主动脉血管重构的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34 (10): 1439-1443. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9788.2018.10.022.
- [20] Liu Y, Ma KT, Yuan XY, et al. Effect of carvacrol on aortic vascular remodeling of STZ-induced type 1 diabetic mice [J]. Chin Pharmacol Bull, 2018, 34 (10): 1439-1443. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9788.2018.10.022.
- [21] 刘洋, 韩成勋, 王清. 汉黄芩素对 1 型糖尿病小鼠的干预作用及对肝脏 p62dok 表达水平影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26 (3): 244-248. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2018.03.013.
- [22] Liu Y, Han CX, Wang Q. Intervention impact of Wogonin on type 1 diabetic mice and its influence on p62dok expression in liver [J]. Chin J Diabetes, 2018, 26 (3): 244-248. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2018.03.013.
- [23] 朱华, 郭亚茜, 杜晓鹏, 等. 链脲菌素诱导糖尿病大鼠模型肠道菌群变化[J]. 中国实验动物学报, 2018, 26 (3): 349-356. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.03.013.
- [24] Zhu H, Guo YX, Du XP, et al. Analysis of gut microbiota in SD rat model of diabetes mellitus induced by streptozotocin [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2018, 42 (8): 592-597. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2018.08.007.
- [25] 孟祥宇, 周娜, 刘伟江, 等. 尾静脉注射链脲菌素构建幼龄小鼠 1 型糖尿病模型的实验研究[J]. 军事医学, 2018, 42 (8): 592-597. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2018.08.007.
- [26] Meng XY, Zhou N, Liu WJ, et al. Experimental research on establishment of young mouse type 1 diabetes mellitus model via STZ intravenous injection [J]. Mil Med Sci, 2018, 42 (8): 592-597. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2018.08.007.
- [27] 田忠. 糖尿病小型猪急性心肌缺血代谢组学研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [28] Tian Z. Metabolomics study of acute myocardial ischemia in diabetic miniature pigs [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2013.
- [29] 崔永春, 李凯, 张宏, 等. 一次性静脉注射高剂量链脲菌素建立 1 型糖尿病小型猪模型[J]. 中国实验动物学报, 2014, 22 (4): 12-15. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2014.04.003.
- [30] Cui YC, Li K, Zhang H, et al. Establishment of a miniature pig model of type 1 diabetes by single intravenous injection of high dose streptozotocin [J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2014, 22 (4): 12-15. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2014.04.003.
- [31] 庄儒麟, 周晓慧. 干预炎症反应改善糖尿病心脏病的作用研究进展[J]. 中国循环杂志, 2018, 33 (11): 1128-1130. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.11.020.
- [32] Zhuang RL, Zhou XH, Fan HM, et al. Advances in the role of interventional inflammatory response in the improvement of diabetic cardiomyopathy [J]. Chin J Circ, 2018, 33 (11): 1128-1130. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.11.020.
- [33] Tanaka N, Yonekura H, Yamagishi S, et al. The receptor for advanced glycation end products is induced by the glycation products themselves and tumor necrosis factor- α through nuclear factor- κ B, and by 17 β -estradiol through Sp-1 in human vascular endothelial cells [J]. J Biol Chem, 2000, 275 (33): 25781-25790. DOI: 10.1074/jbc.M001235200.
- [34] Liu H, Liu ZH, Chen ZH, et al. Triptolide: a potent inhibitor of NF- κ B in T-lymphocytes [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2000, 21 (9): 782-786. DOI: 10.1007/s10593-006-0159-2.
- [35] 冯敏, 黄国良. 糖基化终产物及其受体系统与糖尿病肾病[J]. 医学综述, 2009, 15 (23): 3623-3626. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2009.23.035.
- [36] Feng M, Huang GL. Advanced glycation end products and its receptor system and diabetic nephropathy [J]. Med Rec, 2009, 15 (23): 3623-3626. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2009.23.035.
- [37] 王鑫焱. 解毒通络方对实验性糖尿病心脏病大鼠 PPAR γ -NF- κ B-炎症因子信号通路的干预研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2017.
- [38] Wang XY. Intervention study of Jiedutongluo Recipe on PPAR γ -NF- κ B-inflammatory factor signaling pathway in experimental diabetic cardiomyopathy rats [D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2017.
- [39] Liang JL, Xiao DZ, Liu XY, et al. High glucose induces apoptosis in AC16 human cardiomyocytes via macrophage migration inhibitory factor and c-Jun N-terminal kinase [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010, 37 (10): 969-973. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2010.05420.x.
- [40] 周开珩, 张明. 姜黄素对糖尿病心脏病大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 医药导报, 2017, 36 (11): 1264-1267. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.11.012.
- [41] Zhou KH, Zhang M. Effect of Curcumin on the apoptosis of myocardial cell in rats of diabetic cardiomyopathy [J]. Herald Med, 2017, 36 (11): 1264-1267. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.11.012.

(收稿日期: 2019-08-19)