DOI:10.12300/j.issn.1674-5817.2023.031

糖尿病小鼠模型的常见种类及其构建要素分析

王 雪[1]，呼永河[2]
(1. 成都中医药大学临床医学院，成都 610072；2. 中国人民解放军西部战区总医院，成都 610083)

[摘要] 糖尿病是一种以胰岛素绝对或相对缺乏导致高血糖为特征的疾病，其高发病率和并发症对患者生活产生极大的影响。动物模型被广泛运用于研究糖尿病及其并发症的发生机制及治疗方案。由于糖尿病类型的不同，其发病机制和发病特征也不同，导致治疗方案不同。动物实验除了考虑动物的遗传因素与生理特征（性别、年龄）外，还需要考虑实验方案及各种应对方案，这些因素对实验数据、实验结果的可重复性和稳定性有着重要影响。因此，糖尿病研究需要选择合适的动物模型进行实验：1型糖尿病以胰岛素绝对缺乏为特征，现有的1型糖尿病小鼠模型包括化学（STZ诱导）诱导型和自发性糖尿病模型（NOD小鼠）等；2型糖尿病以胰岛素抵抗和葡萄糖耐量受损为主，现有的2型糖尿病动物模型包括高脂饮食诱导型、自发性（包括单基因肥胖小鼠和多基因肥胖小鼠）模型和遗传修饰小鼠模型。本综述主要总结了糖尿病小鼠模型的常见种类和构建要素，以及选用时需考虑的关键因素，并探讨了这些因素对糖尿病研究的影响，以期为相关研究提供参考。

[关键词] 糖尿病；动物模型；建模因素；小鼠
[中图分类号] R587.1；R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2023)04-0415-07

Analysis of Common Types and Construction Elements of Diabetic Mouse Models

WANG Xue[1], HU Yonghe[2]
(1. School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China; 2. The General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083,China)
Correspondence to: HU Yonghe (ORCID: 0000-0001-5666-8577), E-mail: huyonghezyy@163.com

[ABSTRACT] Diabetes mellitus is a disease characterized by absolute or relative lack of insulin, which leads to hyperglycemia, and its high mobidity and complications have a great impact on the lives of patients. Animal models are widely used to study the pathogenesis and treatment of diabetes and its complications. Different types of diabetes, with different pathogenesis and pathognomonic features, have different treatment options. In animal experimental, in addition to considering the genetic factors and physiological characteristics of the animal (such as sex and age), it is also necessary to consider the experimental protocol and various response options, which have a great impact on the experimental data, the reproducibility and stability of the experimental results. Therefore, it is necessary to select suitable animal models for experiments in the study of diabetes. Type 1 diabetes is characterized by absolute insulin deficiency, and existing mouse models of type 1 diabetes include chemically (STZ-induced) induced and spontaneous diabetes model (NOD mice), etc. Type 2 diabetes, characterized by insulin resistance and impaired glucose tolerance, is established in both obese and non-obese animal models, including diet-induced (high-fat diet induced), spontaneous diabetes (including monogenic and polygenic obese mice) models, and genetically modified mouse models. In this review, we discussed the common types of diabetic mouse models and analyzed the elements of their construction, the key factors that should be considered in the selection of diabetic mouse models, and explore the impact of these factors on the research of diabetes.

[基金项目] 四川省科技计划重点研发项目“高糖环境对心肌细胞线粒体Maxi K通道改变的影响及其机制研究”(18ZDYF0492)、“超稳态空化效应重建糖尿病足微循环及神经网络的应用研究”(2020YFS0122)
[第一作者] 王 雪(1996—)，女，硕士，主要从事中医内科学研究。E-mail：WX_020@163.com
[通信作者] 呼永河(1968—)，男，博士，主任医师，主要从事中医内科学研究。E-mail：huyonghezyy@163.com。ORCID：0000-0001-5666-8577

[Key words] Diabetes mellitus; Animal Model; Modeling factors; Mouse

国际糖尿病联盟（The International Diabetes Federation，IDF）发布的第10版《IDF全球糖尿病地图》显示，全球有5.37亿成年人（20～79岁）患有糖尿病，预计到2030年糖尿病患者人数将增至6.43亿，2045年将增至7.84亿[1]。糖尿病（diabetes mellitus）是一种慢性疾病，以胰岛素的绝对或者相对缺乏为特点，涉及多个器官和系统，有复杂的病理生理学机制，可导致多种并发症，例如神经病变、血管病变和心脏病变，并增加患心血管疾病的发生风险。小鼠在葡萄糖动态平衡方面与人类相似，常被用于制作模拟人类糖尿病的动物模型。此外，转基因小鼠也常被用于分析正常和疾病状态下的分子机制通路研究。当进行实验设计前，必须考虑小鼠造模时的影响因素，以确保结果的稳定性和可重复性。本篇综述讨论了常用的糖尿病小鼠模型及其特点，以及选用时需要考虑的影响因素，希望供研究者参考。

1 1型糖尿病模型的构建方法及考虑因素

1型糖尿病是自身免疫性疾病，常见于儿童和青少年，由β细胞被破坏导致胰岛素分泌不足引起。1型糖尿病小鼠模型经常通过破坏β细胞实现，包括化学诱导模型和自发性模型。下文通过文献分析，总结这两种1型糖尿病小鼠模型的构建方法及考虑因素。

1.1 化学诱导模型

化学诱导的1型糖尿病小鼠模型通过破坏胰岛β细胞使内源性胰岛素减少，导致小鼠血糖增高和体重减轻。四氧嘧啶（alloxan）和链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）是最常用于诱发糖尿病的两种化合物[2]。虽然两者都用于诱导高血糖，但STZ的低种属选择性及低毒性使得其更受欢迎，常被用于各种糖尿病动物造模[2]。STZ通过腹腔或静脉注射给药，可单次高剂量注射（100～200 mg/kg）或多次低剂量注射（20～40 mg/kg）[3]。STZ给药通常是1型糖尿病快速造模的首选方法。小鼠一般在高剂量注射STZ 48 h后出现高血糖，72 h后出现多饮、多食、多尿等症状。但是，此种造模方法建立的模型稳定性较低，需要在实验后确认高血糖诱导是否成功。大多数研究者选择在注射STZ后5～7 d对小鼠血糖水平进行观察。需要说明，单次高剂量注射STZ只破坏胰岛β细胞但不导致胰腺炎，这种方法诱导的糖尿病模型为无炎性1型糖尿病模型；多次低剂量注射STZ能成功诱导炎性1型糖尿病模型，更接近人类的慢性胰岛炎和胰岛素缺乏，但是并未完全使胰岛素缺乏，所以需要建立对照组，以便更准确地描述药物的治疗作用[4-5]。此外，高剂量注射STZ比低剂量注射STZ能更快速、更可靠地诱发小鼠高血糖，但有较高的死亡率，需监测小鼠的健康状况或体重变化[6]。

在使用STZ诱导1型糖尿病时需考虑STZ试剂的使用、毒性、易感性及应对措施。STZ化学结构与葡萄糖相似，二者可以相互竞争，因此往往对动物禁食12 h后注射STZ，此时敏感性更高，能显著提高造模成功率。由于小鼠是夜间进食并活动的动物，若在夜间对小鼠禁食，那么禁食的时间会远远多于12 h，因此建议小鼠禁食时间为凌晨4点至下午6点[4]。STZ容易挥发，需要避光冷藏，应在低温条件下配制STZ溶液，并即配即用。注射STZ之前，适应性喂养1周可以最大限度地减少或消除饮食变量引起的葡萄糖代谢差异[7]。小鼠对STZ的易感性随小鼠的品系不同而不同，在选择STZ诱导糖尿病之前要考虑小鼠品系和给药方案。有研究发现，对常用的非胰岛素依赖型糖尿病ddY、BALB/c和C57BL/6等不同品系的小鼠进行STZ诱导时，ddY小鼠最敏感，[8]。雌性小鼠对STZ的敏感性比雄性小鼠更低，可能与雌激素的释放有关。总体而言，建议使用敏感品系的雄性小鼠，而非增加STZ的剂量，因为STZ存在非特异性毒性的风险。一天中不同时间使用STZ也会影响糖尿病诱导的效果，例如雌性C3H/HeN（C3H）小鼠的最高诱导率出现在下午4点，最低诱导率出现在上午8点[9]。还有一个重要的考虑因素是STZ对胰岛β细胞以外的器官和组织可能是有毒的，如肝毒性和肾毒性[10]。一些动物在注射STZ后的48 h内，出现大量的胰岛β细胞坏死和胰岛素突然释放，导致低血糖，从而迅速死亡。为了防止这种情况发生，可以在STZ诱导后常规给动物提供10%的蔗糖水。

1.2 自发性小鼠模型

目前，最常用的1型糖尿病小鼠自发性模型是非肥胖糖尿病（non-obese diabetes，NOD）小鼠。NOD小鼠在3～4周龄会出现自发性胰腺炎，12～14周龄有明显高血糖[10]。NOD小鼠与人类1型糖尿病中的自身免疫反应有许多相似之处，包括胰岛特异性自身抗体

的产生及胰岛细胞被CD4⁺和CD8⁺ T细胞浸润[11]。此外，NOD小鼠表达的主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）-Ⅱ类分子在结构上与人类相似，赋予NOD小鼠与人类相似的对疾病的抵抗力和易感性，这对于剖析1型糖尿病背后的一些机制和治疗途径非常有用[12]。1型糖尿病有自身免疫缺陷，容易被环境影响。NOD小鼠也容易患上其他免疫性疾病，包括免疫性甲状腺炎、唾液腺炎等[13]。虽然NOD小鼠模型与1型糖尿病有众多相似之处，但也有不同的地方。NOD动物模型对胰岛的浸润范围广，甚至涉及整个胰岛，但在人类患者中没有观察到这些特征，或仅在部分胰岛中观察到，并且并非在所有情况下都能观察到对胰岛的浸润[14]。实验发现一些药物对NOD小鼠效果显著，但对人类效果不明显，这表明药物在动物模型与人类之间的转换是有限的。这种现象可能与干预的时间点有关，实验中通常在NOD小鼠发生糖尿病的早期阶段进行药物干预[15]。自身抗原特异性免疫耐受是治疗1型糖尿病的核心目标，因此研究NOD小鼠模型是探究自身抗原对自身免疫性疾病调节的有效手段。此外，NOD小鼠也可用于自身免疫的复发模型，在无胰岛素的NOD供体小鼠体内制备胰岛，并移植到糖尿病NOD小鼠的肾囊，可使实验模型在最多15 d内再次患糖尿病[16]。

使用NOD小鼠虽然不需要再进行糖尿病造模，但仍需考虑环境、性别以及小鼠状态，这有助于提高实验数据的稳定性和结果的可靠性。NOD小鼠的糖尿病发病率与微生物暴露呈负相关，因此NOD小鼠需要保持在无特定病原体（specific pathogen-free，SPF）环境下以维持糖尿病发病率[13]。NOD小鼠不可预测的疾病发病率也是一个难题，雌性小鼠的发病率在60%～90%，而雄性小鼠的发病率在10%～30%[17]。实验期间，NOD小鼠严重的高血糖和体重减轻症状在给药后很快得到缓解，但给病人治疗却未达到效果，因此如何将药物从小鼠给药剂量转换成人类使用剂量也是一个需要解决的问题。与化学诱导胰腺炎模型相比，NOD模型与人类遗传所致1型糖尿病的发病机制更接近，但维护成本更高，花费更多。虽然NOD小鼠模型有局限性，但目前仍被广泛使用，因为它与人类1型糖尿病中的自身免疫反应有许多相似之处，并且帮助确定了许多可能导致1型糖尿病的遗传因素和信号通路。

2 2型糖尿病模型的构建方法及考虑因素

2型糖尿病小鼠模型主要模拟人类胰岛素抵抗和葡萄糖耐量受损。2型糖尿病的动物模型是以肥胖为主，反映了肥胖与2型糖尿病密切相关的人类疾病状况。最常用的2型糖尿病小鼠模型包括单基因肥胖小鼠模型和饮食所致肥胖小鼠模型。下文通过文献分析，总结这两种2型糖尿病小鼠模型的构建方法及考虑因素。

2.1 自发性小鼠模型

人类肥胖很少是由单基因突变引起，但肥胖单基因突变通常被用于2型糖尿病的研究。小鼠肥胖性2型糖尿病模型的构建主要是使瘦素信号转导缺乏。瘦素是一种脂肪衍生激素，主要通过激活厌食性神经元通路以及靶细胞上的受体来调节能量平衡，瘦素信号转导在控制饱腹感方面十分重要，动物体内缺乏瘦素会导致暴食和肥胖[18]。这些小鼠模型包括：瘦素缺乏型小鼠（ob/ob小鼠）和瘦素受体缺乏型小鼠（db/db小鼠）[19]。

ob/ob小鼠是使C57BL/6J小鼠体内瘦素基因突变，导致其瘦素缺乏以获得相关表型。该小鼠体重在2周龄时开始增加，并且出现高胰岛素血症；到4周龄时，高血糖明显，血糖浓度持续上升；3～5个月龄时，血糖浓度达到高峰；之后随着小鼠年龄的增长而下降[20]。ob/ob小鼠模型并未使β细胞完全衰竭，能够代偿胰岛素抵抗，并且仅发生与胰腺肥大和增生相关的轻度短暂性高血糖，不能完全代表人类2型糖尿病。当使用C57BLKS/J小鼠进行ob/ob小鼠造模时，出现胰腺退化、早期死亡率高和严重的糖尿病[21]。

db/db小鼠通常用C57BLKS/J小鼠建模，一般患有高血压症、肥胖症、高胰岛素血症和高血糖，其中肥胖从3～4周龄开始明显，高胰岛素血症在2周龄左右开始明显，高血糖在4～8周龄开始出现[22]。用C57BLKS/J小鼠进行db/db小鼠建模时，胰腺组织萎缩导致胰岛素分泌下降和严重高血糖，出现明显的葡萄糖耐量受损情况，β细胞衰竭会导致酮症酸中毒，从而缩短小鼠寿命（只有8～10个月）[23]。

与单基因模型相比，多基因模型能够更准确地模拟人类2型糖尿病。目前，肥胖、葡萄糖耐受不良和高血糖的多基因小鼠模型已十分成熟，可以观察疾病的不同基因型及易感性。但是，多基因模型多为雄性小鼠，在模拟人类女性2型糖尿病方面略显不足，这些模型主要包括KK-Ay小鼠、Tallyho/Jng小鼠和TSOD小鼠。

KK小鼠是从日本ddY小鼠（远亲杂交系小鼠，为自发性IgA肾病小鼠）衍生而来，患有严重的高胰岛

素血症，表现出胰岛素抵抗表型。将黄色肥胖基因（Ay基因）转移到KK小鼠即可得到KK-Ay小鼠，与KK小鼠相比，此种模型表现出明显的肥胖和葡萄糖耐量降低[24]。KK-Ay小鼠在10周龄时胰岛细胞肥大，到了14周龄时出现明显的胰岛改变和更严重的高胰岛素血症。当保持正常饮食25周或更长时间时，KK-Ay小鼠的葡萄糖耐量会出现年龄依赖性改善，故使用这种模型时需要注意饮食的影响[25]。

Tallyho/Jng小鼠是Theler原始小鼠的近交群体，雄性和雌性都出现体重及脂肪质量增加、高瘦素血症、高胰岛素血症和高脂血症，但葡萄糖耐受不良和高血糖仅见于雄性[26]。Tallyho/Jng小鼠在10～14周龄时出现明显肥胖，以及血浆中三酰甘油、胆固醇和游离脂肪酸水平升高[27]。尽管已经有研究者使用这个模型来研究2型糖尿病的冠状动脉微血管病变，但仅应用Tallyho/Jng小鼠并不能完全表现出糖尿病并发症的发病特征，故不建议用于糖尿病并发症的研究。

TSOD小鼠是通过对肥胖的ddY品系雄性小鼠进行选择性育种而建立，以胰岛素抵抗为主要特征[28]。TSOD雄性小鼠表现为暴饮暴食和逐渐肥胖，在5周龄时发生肥胖和高胆固醇血症，但血糖并未升高；11周龄时具有2型糖尿病症状，包括葡萄糖耐量受损、肥胖、高胆固醇血症和高血糖症[29]。

2.2 饮食所致肥胖小鼠模型

高脂肪饮食诱导的小鼠肥胖模型和胰岛素抵抗模型是由环境造成，而非基因引起，常用于更准确地模拟人类2型糖尿病。高脂饮食喂养可导致小鼠出现肥胖、高胰岛素和高血糖。幼鼠常喂以高脂饲料（high-fat diet，HFD）或高脂-高糖饲料（high-fat-high-sugar，HFHS）约12～16周进行肥胖模型造模。胰岛素抵抗型小鼠在饮食诱导1周时就出现葡萄糖耐受和胰岛素抵抗[30]。与单基因肥胖型小鼠不同的是，高脂饮食诱导模型小鼠的高血糖并不明显。对小鼠进行连续血糖监测发现，HFD喂养雄性小鼠的血糖浓度只比正常食物喂养的小鼠血糖浓度高0.4 mmol/L［（7.6±0.2）mmol/L *vs*（7.2±0.2）mmol/L］[31]。雄性和雌性小鼠在喂以HFD或HFHS后的1～2周内都会出现糖耐量异常，但敏感度存在显著的性别差异，雄性小鼠出现更加明显的肥胖、胰岛素抵抗和葡萄糖耐量受损表型[32]。不同品系之间也有差异，C57BL/6J和AKR/J小鼠容易饮食诱导肥胖，但C57BL/6J小鼠比AKR/J小鼠对胰岛素更敏感，更容易出现高血糖[33]。

目前，常通过高脂喂养与STZ注射联合运用以诱导2型糖尿病。这种造模方法是将小鼠先用HFD喂养以诱导胰岛素抵抗、葡萄糖耐受和高胰岛素血症，随后给予多次低剂量STZ注射（30～40 mg/kg）以损伤β细胞，最终诱导出2型糖尿病[6]。该模型的优点是可以定制高脂肪饮食和STZ给药方案，能更好地模拟2型糖尿病发病期间发生的代谢特征的变化。

选择合适的HFD是一个重要的考虑因素，因为饲料的脂肪含量、脂肪来源和蔗糖含量不同，都会对最终模型的研究结果产生影响。60%或45%脂肪含量的饲料在目前最常用，60%脂肪的HFD可以更快的速度导致更严重的肥胖，但是45%脂肪的HFD更能代表人类的脂肪摄入量[34]。鉴于蔗糖在新陈代谢中的作用，故蔗糖含量也应考虑。脂肪含量会影响蔗糖含量，60%脂肪的高脂饮食通常比45%脂肪的高脂饮食含有更少的蔗糖。在进行HFHS喂养时，有研究者通过将蔗糖溶解在动物饮用水中来增加喂养量中的蔗糖[35]。与固体糖摄入相比，液态蔗糖摄入会导致体内脂肪增加，但以这种方式摄入的蔗糖量无法控制，只能通过监测饮水量来衡量。此外，蔗糖溶液可能会粘在动物的皮毛上，导致皮炎，容易产生动物福利问题。

3 遗传修饰小鼠模型的构建方法及考虑因素

研究1型和2型糖尿病的特定基因或蛋白时，常常用到遗传修饰小鼠，例如用于研究人胰岛淀粉样蛋白多肽对2型糖尿病影响的HIAPP小鼠，排除种属差异直接进行人类免疫研究的1型糖尿病人源化NOD小鼠，HU-PBMC-NOD/SCID小鼠（将成熟淋巴细胞经腹腔或静脉注射到NOD/SCID小鼠体内进行造模）和人源化SIRT6转基因小鼠（对内皮细胞SIRT6进行转基因诱导获得）[36-38]。遗传修饰小鼠是研究糖代谢和糖尿病发病机制的关键模型，通过全基因敲除或敲入可用于测量小鼠在新陈代谢、生育率、发病率和死亡率方面的变化[39]。对小鼠进行组织特异性基因敲除的造模方法已被证明在研究胰岛素信号通路时具有重要作用，例如脂肪或肝脏的组织特异性基因敲除可以用于研究其对β细胞功能的间接影响[40]。需要注意的是，在特定组织内的基因功能可能会被来自其他组织的间接表型效应所覆盖，导致一个基因的作用被忽略，或者一个基因的相对重要性被高估。选择不同品种品系的小鼠也对转基因模型的构建有影响，85%的C57BL/6小鼠在6个月时出现明显糖尿病症状，而129Sv和DBA小鼠的发病率则低得多，分别为2%和6.4%[41]。

尽管遗传修饰小鼠的选择越来越多，但在使用前仍需要对动物品系进行适当的调查及谨慎选择。在对实验数据解释时，要考虑到转基因小鼠因为品系、品种的不同导致的肥胖和血糖稳态改变不同。此外，还需要考虑同一品系同一基因的改变也会导致不同的实验结果。例如对于胰腺启动子，有研究者提出RIP-Cre小鼠为胰腺组织特异性小鼠，本身有糖耐量障碍[42]；但另一项研究指出，并没有在RIP-Cre小鼠中发现任何代谢异常[43]。据推测，这可能与遗传差异有关，因此现在多以C57BL/6小鼠作为遗传修饰造模小鼠，同时将RIP-Cre小鼠纳入实验也很有必要。

4 结论

本文总结了目前我国常用的1型糖尿病和2型糖尿病小鼠模型的特点、动物品种品系、适用范围及选择模型时的考虑因素（表1）。

选择1型或2型糖尿病小鼠模型进行实验时需要考虑的因素主要与研究目的有关，可选择多种不同的模型来代表人类糖尿病的多样性。在1型糖尿病中，选择小鼠动物模型的主要决定因素是自身免疫性；对于2型糖尿病，则重点考虑高血糖以及疾病相关机制，包括胰岛素抵抗和β细胞衰竭。2型糖尿病小鼠模型以肥胖模型为主，无论是源于遗传还是饮食，通常伴随着各种相关的病理变化（如血脂异常和动脉硬化），虽然这些并发症在2型糖尿病患者中很常见，但它只代表了糖尿病人群的一部分。应该注意的是，并非所有的糖尿病小鼠模型都会出现糖尿病并发症，如果实验需要研究的是糖尿病并发症，如神经病变、血管病变和心脏病变，则需要谨慎选择合适的模型。

表1 1、2型糖尿病小鼠模型的主要特征和适用范围汇总

Table 1 Summary of key features and applicability of mouse models of type 1 and 2 diabetes mellitus

疾病模型种类 Disease model type	构建小鼠 Modeling mice	主要特征 Main characteristic	适用范围 Scope of application
化学诱导1型糖尿病模型 Chemically induced T1DM	单次高剂量STZ诱导小鼠	单纯性高血糖	开发新型治疗1型糖尿病胰岛素
	多次低剂量STZ诱导小鼠	诱导性胰腺炎，高血糖	β细胞功能受损的1型糖尿病的治疗
自发性1型糖尿病模型 Spontaneous T1DM	NOD小鼠	胰岛被白细胞浸润，β细胞受损	自身免疫系统受损所致1型糖尿病的治疗
自发性2型糖尿病模型 Spontaneous T2DM	ob/ob小鼠	一过性高血糖（4周龄～20周龄），低代谢，食欲旺盛	肥胖为主、高血糖不严重的2型糖尿病及Ⅰ、Ⅱ期肥胖症的治疗
	db/db小鼠	严重的高胰岛素血症、高血糖和肥胖	β细胞功能受损的2型糖尿病及其并发症的治疗
	KK小鼠	2～3月龄开始肥胖，食欲旺盛，高胰岛素血症	非胰岛素依赖型2型糖尿病的治疗
	KK-Ay小鼠	8周龄开始肥胖，30周龄出现高血糖	肥胖为主非胰岛素依赖型2型糖尿病，糖尿病肾病及脑病等并发症的治疗
	Tallyho/Jng小鼠	高血糖，胰岛肥大，葡萄糖耐受不良，高胰岛素血症较轻微	基因所致肥胖型2型糖尿病的治疗
	TSOD小鼠	严重的高胰岛素血症、高血糖和肥胖	自发性肥胖型2型糖尿病的治疗
饮食诱导2型糖尿病模型 Diet-induced T2DM	高脂饮食所致肥胖小鼠	高血糖不明显，喂养持续时间久	改善胰岛素的治疗方法

注：T1DM，1型糖尿病；T2DM，2型糖尿病；STZ，链脲佐菌素。

Note: T1DM, diabetes mellitus type 1; T2DM, diabetes mellitus type 2; STZ, streptozotocin.

[作者贡献 Author Contribution]

王雪提出写作方案、思路，并负责文献检索、整理分析及初稿撰写；

呼永河负责论文架构及全文的修改指导和定稿。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

[1] HASSANEIN M, AFANDI B, AHMEDANI M Y, et al. Diabetes and Ramadan: practical guidelines 2021[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 185:109185. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109185.

[2] RADENKOVIĆ M, STOJANOVIĆ M, PROSTRAN M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: the current state of the art[J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2016, 78: 13-31. DOI: 10.1016/j. vascn. 2015.

11.004.

[3] 易承学, 闫曼, 钱欣. 链脲佐菌素联合高脂饮食制备糖尿病小鼠模型研究[J]. 镇江高专学报, 2021, 34(4):67-69. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8148.2021.04.016.
YI C X, YAN M, QIAN X. A study on the preparation of diabetic mouse model with streptozotocin and high fat diet[J]. J Zhenjiang Coll, 2021, 34(4): 67-69. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-8148.2021.04.016.

[4] FURMAN B L. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats[J]. Curr Protoc, 2021, 1(4): e78. DOI: 10.1002/cpz1.78.

[5] DIENER J L, MOWBRAY S, HUANG W J, et al. FGF21 normalizes plasma glucose in mouse models of type 1 diabetes and insulin receptor dysfunction[J]. Endocrinology, 2021, 162(9): bqab092. DOI: 10.1210/endocr/bqab092.

[6] LIU S, MA L L, REN X Y, et al. A new mouse model of type 2 diabetes mellitus established through combination of high-fat diet, streptozotocin and glucocorticoid[J]. Life Sci, 2021, 286:120062. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120062.

[7] LAFFERTY R A, MCSHANE L M, FRANKLIN Z J, et al. Sustained glucagon receptor antagonism in insulin-deficient high-fat-fed mice[J]. J Endocrinol, 2022, 255(2): 91-101. DOI: 10.1530/JOE-22-0106.

[8] HAYASHI K, KOJIMA R, ITO M. Strain differences in the diabetogenic activity of streptozotocin in mice[J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(6):1110-1119. DOI: 10.1248/bpb.29.1110.

[9] DEEDS M C, ANDERSON J M, ARMSTRONG A S, et al. Single dose streptozotocin-induced diabetes: considerations for study design in islet transplantation models[J]. Lab Anim, 2011, 45(3):131-140. DOI: 10.1258/la.2010.010090.

[10] ANDERSON M S, BLUESTONE J A. THE NOD MOUSE: a model of immune dysregulation[J]. Annu Rev Immunol, 2005, 23:447-485. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115643.

[11] YU F, ZHOU X, JIN X, et al. Rational construction of controllable autoimmune diabetes model depicting clinical features[J]. PLoS One, 2022, 17(1): e0260100. DOI: 10.1371/journal.pone.0260100.

[12] MCNEILLY A D, MCCRIMMON R J. Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab[J]. Diabetologia, 2018, 61(4): 743-750. DOI: 10.1007/s00125-018-4548-8.

[13] AUBIN A M, LOMBARD-VADNAIS F, COLLIN R, et al. The NOD mouse beyond autoimmune diabetes[J]. Front Immunol, 2022, 13:874769. DOI: 10.3389/fimmu.2022.874769.

[14] VELD P I. Insulitis in human type 1 diabetes: a comparison between patients and animal models[J]. Semin Immunopathol, 2014, 36(5):569-579. DOI: 10.1007/s00281-014-0438-4.

[15] HARRISON L C . The dark side of insulin: a primary autoantigen and instrument of self-destruction in type 1 diabetes[J]. Mol Metab, 2021, 52: 101288. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101288.

[16] TOKUDA K, IKEMOTO T, YAMASHITA S, et al. Syngeneically transplanted insulin producing cells differentiated from adipose derived stem cells undergo delayed damage by autoimmune responses in NOD mice[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 5852. DOI: 10.1038/s41598-022-09838-x.

[17] ALDRICH V R, HERNANDEZ-ROVIRA B B, CHANDWANI A, et al. NOD mice-good model for T1D but not without limitations [J]. Cell Transplant, 2020, 29:963689720939127. DOI: 10.1177/0963689720939127.

[18] GENCHI V A, D'ORIA R, PALMA G, et al. Impaired leptin signalling in obesity: is leptin a new thermolipokine?[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12):6445. DOI: 10.3390/ijms22126445.

[19] GAULT V A, KERR B D, HARRIOTT P, et al. Administration of an acylated GLP-1 and GIP preparation provides added beneficial glucose-lowering and insulinotropic actions over single incretins in mice with Type 2 diabetes and obesity[J]. Clin Sci (Lond), 2011, 121(3):107-117. DOI: 10.1042/CS20110006.

[20] DUONG M, UNO K, NANKIVELL V, et al. Induction of obesity impairs reverse cholesterol transport in ob/ob mice[J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0202102. DOI: 10.1371/journal.pone.0202102.

[21] MARCHETTI P. Islet inflammation in type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2016, 59(4): 668-672. DOI: 10.1007/s00125-016-3875-x.

[22] WANG F, ZHANG C, DAI L N, et al. Bafilomycin A1 accelerates chronic refractory wound healing in db/db mice[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:6265701. DOI: 10.1155/2020/6265701.

[23] GOOSSENS G H, BLAAK E E. Unraveling the pathophysiology of obesity-related insulin resistance-a perspective on adipose tissue inflammation is directly linked to obesity-induced insulin resistance, while gut dysbiosis and mitochondrial dysfunction are not required[J]. Function (Oxf), 2020, 1(2): zqaa021. DOI: 10.1093/function/zqaa021.

[24] CHAKRABORTY G, THUMPAYIL S, LAFONTANT D E, et al. Age dependence of glucose tolerance in adult KK-Ay mice, a model of non-insulin dependent diabetes mellitus[J]. Lab Anim (NY), 2009, 38(11):364-368. DOI: 10.1038/laban1109-364.

[25] OHTOMO T, INO K, MIYASHITA R, et al. Chronic high-fat feeding impairs adaptive induction of mitochondrial fatty acid combustion-associated proteins in brown adipose tissue of mice[J]. Biochem Biophys Rep, 2017, 10:32-38. DOI: 10.1016/j.bbrep.2017.02.002.

[26] DENVIR J, BOSKOVIC G, FAN J, et al. Whole genome sequence analysis of the TALLYHO/Jng mouse[J]. BMC Genom, 2016, 17(1):1-15. DOI: 10.1186/s12864-016-3245-6.

[27] PARKMAN J K, SKLIOUTOVSKAYA-LOPEZ K, MENIKDIWELA K R, et al. Effects of high fat diets and supplemental tart cherry and fish oil on obesity and type 2 diabetes in male and female C57BL/6J and TALLYHO/Jng mice[J]. J Nutr Biochem, 2021, 94:108644. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2021.108644.

[28] SHAO W H, JARGALSAIKHAN O, ICHIMURA-SHIMIZU M, et al. Spontaneous occurrence of various types of hepatocellular adenoma in the livers of metabolic syndrome-associated steatohepatitis model TSOD mice[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19):11923. DOI: 10.3390/ijms231911923.

[29] ISHIBASHI K, TAKEDA Y, NAKATANI E, et al. Activation of PPARγ at an early stage of differentiation enhances adipocyte differentiation of MEFs derived from type II diabetic TSOD mice and alters lipid droplet morphology[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(6): 852-859. DOI: 10.1248/bpb. b17-00030.

[30] NAGY C, EINWALLNER E. Study of in vivo glucose metabolism in high-fat diet-fed mice using oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin tolerance test (ITT)[J]. J Vis Exp, 2018(131):56672. DOI: 10.3791/56672.
[31] INGVORSEN C, KARP N A, LELLIOTT C J. The role of sex and body weight on the metabolic effects of high-fat diet in C57BL/6N mice[J]. Nutr Diabetes, 2017, 7(4): e261. DOI: 10.1038/nutd.2017.6.
[32] GUERRA-CANTERA S, FRAGO L M, COLLADO-PÉREZ R, et al. Sex differences in metabolic recuperation after weight loss in high fat diet-induced obese mice[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:796661. DOI: 10.3389/fendo.2021.796661.
[33] DROZ B A, SNEED B L, JACKSON C V, et al. Correlation of disease severity with body weight and high fat diet in the FATZO/Pco mouse[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179808. DOI: 10.1371/journal.pone.0179808.
[34] SPEAKMAN J R. Use of high-fat diets to study rodent obesity as a model of human obesity[J]. Int J Obes, 2019, 43(8):1491-1492. DOI: 10.1038/s41366-019-0363-7.
[35] CHAIX A, DEOTA S, BHARDWAJ R, et al. Sex- and age-dependent outcomes of 9-hour time-restricted feeding of a Western high-fat high-sucrose diet in C57BL/6J mice[J]. Cell Rep, 2021, 36(7):109543. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109543.
[36] ROHAM P H, SAVE S N, SHARMA S. Human islet amyloid polypeptide: a therapeutic target for the management of type 2 diabetes mellitus[J]. J Pharm Anal, 2022, 12(4):556-569. DOI: 10.1016/j.jpha.2022.04.001.
[37] KING M, PEARSON T, SHULTZ L D, et al. Development of new-generation HU-PBMC-NOD/SCID mice to study human islet alloreactivity[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1103:90-93. DOI: 10.1196/annals.1394.011.
[38] RIGOLLI M, WHALLEY G A. Heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Geriatr Cardiol, 2013, 10(4):369-376. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.04.011.
[39] MIYACHI Y, MIYAZAWA T, OGAWA Y. HNF1A mutations and beta cell dysfunction in diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3222. DOI: 10.3390/ijms23063222.
[40] SMITH L I F, HILL T G, BOWE J E. Generating beta-cell-specific transgenic mice using the cre-lox system[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2128:181-205. DOI: 10.1007/978-1-0716-0385-7_13.
[41] MILLERSHIP S J, TUNSTER S J, VAN DE PETTE M, et al. Neuronatin deletion causes postnatal growth restriction and adult obesity in 129S2/Sv mice[J]. Mol Metab, 2018, 18:97-106. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.09.001.
[42] SINGHA A, PALAVICINI J P, PAN M X, et al. Leptin receptors in RIP-Cre25Mgn neurons mediate anti-dyslipidemia effects of leptin in insulin-deficient mice[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11:588447. DOI: 10.3389/fendo.2020.588447.
[43] FEX M, WIERUP N, NITERT M D, et al. Rat insulin promoter 2-Cre recombinase mice bred onto a pure C57BL/6J background exhibit unaltered glucose tolerance[J]. J Endocrinol, 2007, 194(3):551-555. DOI: 10.1677/JOE-07-0161.

（收稿日期：2023-02-28 修回日期：2023-05-08）
（本文编辑：张俊彦，富群华，丁宇菁，洪怡）

[引用本文]
王雪, 呼永河. 糖尿病小鼠模型的常见种类及其构建要素分析[J]. 实验动物与比较医学, 2023, 43(4): 415-421. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.031.
WANG X, HU Y H. Analysis of common types and construction elements of diabetic mouse models[J]. Lab Anim Comp Med, 2023, 43(4): 415-421. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.031.

****

《实验动物与比较医学》有关更正与撤稿的政策说明

一般情况下，在线发表或印刷出版的文章均被视为最终版本。本刊一般不对已发表的文章进行更正或撤稿。在确有必要的情况下，方可更正或撤稿。具体说明如下：

1. 更正：如果文章内存在无意的科学性错误，并且不会对文章的结果和结论造成重大影响，作者提交更正申请（写明更正篇目、错误原因及内容、更正后正确内容，所有作者签名）后，编辑部会尽快在期刊上发表更正启事，详细说明对原文所做的更改，并注明文章的出处。

必要时，本刊可能会发布更正后的新版本的论文，并在新版中详细说明对原文章的改动，注明更新日期。更改前的版本也会存档，读者可以直接获取，但引用时应取最新版本的文章。

2. 撤稿：在以下情况下，编辑部会对文章进行撤稿处理并发表撤稿声明。（1）当文章内有严重的科学性错误，以至于文章的结果和结论不可靠。（2）对于涉嫌抄袭、数据或材料造假等学术不端行为的文章，编辑部会协同相关单位的科研管理部门启动调查，并发表声明告知读者该文章存在风险。调查结束后，结果将被公开。如果确认该文章存在学术不端行为，编辑部会采取撤稿措施，并发表撤稿声明。

撤稿流程及说明：

1）调查流程完成后，将结果告知作者。
2）作者向编辑部提交撤稿申请文件（PDF），说明撤稿篇目及撤稿原因，所有署名作者亲笔签名，第一作者单位盖章。
3）编辑部在最新一期刊物上发布撤稿声明。
4）期刊官网撤销该文献的数字版本，同时提请中国知网、DOAJ等数据库下线该数字文献。
5）视情节严重程度，相关作者和单位会被列入本刊灰名单（新投稿将被重点审查），甚至黑名单（通告批评+拒稿）。
6）已产生的审稿费和版面费等不予退还。

《实验动物与比较医学》编辑部