

# 糖尿病动物模型及研究进展

李聪然, 游雪甫, 蒋建东

(中国医学科学院中国协和医科大学 医药生物技术研究所 药理室, 北京 100050)

**【摘要】** 糖尿病是一种常见的具有遗传倾向的葡萄糖代谢和内分泌障碍,是由于绝对性或相对性胰岛素分泌不足引起的,近半个世纪来,糖尿病患病率和死亡率有明显上升趋势,在我国已成为继心血管疾病、肿瘤之后列第三位的常见病、多发病和慢性非传染性疾病。本文就各种类型的糖尿病动物模型进行了综述。

**【关键词】** 糖尿病; 模型; 动物; 基因打靶技术

**【中图分类号】** R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2005)01-0059-05

## Advance in Diabetes Animal Models

LI Cong-ran, YOU Xue-fu, JIANG Jian-dong

(Institute of Medicinal Biotechnology, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

**【Abstract】** Diabetes mellitus is a common genetic glucose metabolic and endocrinal disturbance caused by insulin deficiency absolutely or relatively. In the last half century, diabetes has the increasing rates of morbidity and mortality, and has become the third common, frequently occurring and chronic noninfectious disease after cardiovascular disease and cancer. Along with the research and production of diabetes drugs, the animal models are well developed.

**【Key words】** Diabetes; Models; animal; Gene targeting

### 1 实验性糖尿病动物模型

实验性糖尿病动物模型(experimental diabetes animal model)是指通过物理、生物、化学等致病因素人工诱发出的具有糖尿病特征的动物模型。具有耗时短,方法简便,易于掌握,重复性好的特点,短期内可诱导出大量模型。

#### 1.1 胰腺切除术

是最早的糖尿病动物模型复制方法。1890年, Mehring 和 Minkowski 报道,在切除狗胰腺后,出现多尿,多饮,多食和严重的糖尿现象<sup>1</sup>。一般选用较大的实验动物,如狗和家兔等,其次用大鼠。全部切除胰腺,可制成无胰性糖尿病动物模型,需补充外源性胰酶。如果希望动物保持良好的健康状况,需保留

部分胰腺组织。

#### 1.2 化学药物特异性破坏胰岛 细胞

1.2.1 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ): STZ通过自由基损伤 细胞,使 细胞功能受损,胰岛素合成减少,引发糖尿病<sup>2</sup>。同一种系中 STZ 致细胞损伤程度取决于 STZ 的量,低剂量诱导 细胞 INS-1 调亡,高剂量致 细胞坏死<sup>3</sup>。一次性大剂量注射 STZ(大鼠 60~80 mg/kg, iv 或 ip, 小鼠 100~200 mg/kg, iv 或 ip, 临用前溶于 0.1 mol/L 柠檬酸缓冲液中)可致 细胞坏死而无胰岛炎,制成无炎性 型糖尿病模型。注射 72 h 后,血糖可稳定升高,动物有多饮,多食,多尿。预测血糖在 11.1 mmol/L 以上即可选用。小鼠多次小剂量注射(40 mg/kg, 连续 5 d),可引发胰岛炎,制成免疫 型糖尿病模型, STZ 可能通过细胞介导的自身免疫反应起作用<sup>4</sup>。作用强度与性别有关,雄性鼠更敏感<sup>5</sup>。Anastasi 等用 LD(low-dose)-STZ 模型评价了胰岛素

[作者简介]李聪然(1979-),女,在读博士研究生,研究方向:微生物与生化药学。

对糖尿病的预防作用<sup>6</sup>。

8 周龄的 SD 大鼠高热量喂养 2 个月后给予小剂量的 STZ(15 mg/kg, iv) 可建立具有外周胰岛素抵抗和胰岛功能轻度受损的糖尿病动物模型, 与人 2 型糖尿病的发生、发展过程相似, 且 STZ 用量小, 减少了对其他组织的损害<sup>7</sup>。

1.2.2 四氧嘧啶 (alloxan)<sup>2</sup>: 四氧嘧啶产生超氧自由基而破坏 细胞, 导致胰岛素合成减少, 胰岛素缺乏。其作用可能与干扰锌的代谢有关。豚鼠具有抗药性。四氧嘧啶引起的血糖反应分三个时相, 开始血糖升高, 持续约 2 h, 继而因 细胞残存的胰岛素释放引起低血糖约 6 h, 12 h 后开始持久的高血糖。动物禁食对四氧嘧啶诱发高血糖较为敏感。给药剂量依动物及给药途径不同而异(均需临用前配), 大鼠 150~200 mg/kg(ip), 40~60 mg/kg(iv); 小鼠 200 mg/kg(ip), 85~100 mg/kg(iv)。

两种方法相比, STZ 优于四氧嘧啶<sup>8</sup>, 因其造模稳定, 快速, 种属选择性不强(豚鼠只能用 STZ 造模), 复制前不需禁食, 组织毒性相对较小等。不足之处是价格较四氧嘧啶贵。

### 1.3 手术及药物联合制作糖尿病模型<sup>9</sup>

通过手术切除实验动物较易切除的胰腺钩突及体尾部, 然后局部或全身应用胰腺 细胞毒性药物, 以破坏残留胰腺的 细胞, 使其丧失功能, 造成实验动物体内胰岛素缺乏, 从而诱发实验动物出现糖尿病的临床征象。克服了全胰切除所致的严重创伤和胰腺外分泌障碍的缺点, 也避免了大剂量应用胰腺 细胞毒性剂给其他组织器官带来的严重损伤。

### 1.4 病毒诱导方法

柯萨奇病毒(Coxsackie virus)多感染儿童, 主要经肠道传播, 引发胰腺炎, 导致淋巴细胞浸润, 细胞坏死, 可使新生的小白鼠、田鼠等致病, 对成年鼠不致病<sup>10</sup>。

选用 DBA/2 雌性小鼠, 皮下接种脑炎、心肌炎病毒 M 型变异株, 4~7 d 后出现明显的高血糖, 伴有血中及胰腺中胰岛素含量降低。其高血糖为特发性, 伴有明显低胰岛素血症。在某些小鼠中可自然缓解, 但糖耐量异常及高血糖在恢复期中仍将存在<sup>8</sup>。

## 2 自发性糖尿病动物模型

自发性动物模型(spontaneous diabetes animal model)是动物自然发生的疾病, 与人类某种疾病有

相似之处, 或通过遗传育种培养而保留下来的疾病动物。

### 2.1 KK 小鼠

是日本学者培育的一种轻度肥胖型 2 型糖尿病动物。后与 C57BL/6J 小鼠杂交, 并进行近亲繁殖, 得 Toronto(Tkk)小鼠<sup>2</sup>。将黄色肥胖基因(即 A<sup>y</sup>)转至 KK 小鼠, 得 KK-A<sup>y</sup> 鼠, 与 KK 小鼠相比, 有明显的肥胖和糖尿病症状。从 5 周龄起, 血糖、血循环中的胰岛素水平以及 HbA<sub>1c</sub> 水平逐步升高。细胞有脱颗粒和糖原浸润, 随后出现胰岛肥大和中心气泡。肝脂肪化和脂肪组织增多。脂肪组织的胰岛素敏感性降低比 KK 小鼠明显, 且到 16 周龄时完全丧失。肾脏病变发生早, 发展迅速, 肾小球基底膜增厚。用 KK-A<sup>y</sup> 鼠可评价抗糖尿病药物的胰腺外作用<sup>1</sup>。

### 2.2 NOD 小鼠

NOD 小鼠(nonobese diabetes mouse)是 JCL-ICR 品系小鼠衍生的 CTS(白内障易感亚系)糖尿病小鼠近亲杂交而来<sup>1</sup>, 其发病多突然, 表现明显多饮、多尿、消瘦, 血糖显著升高, 不用胰岛素治疗, 动物存活不了一个月, 通常死于酮血症。NOD 小鼠是自发性自身免疫 1 型糖尿病的一个很好的模型, 是由 T 细胞(包括 CD4 和 CD8 细胞)介导的, 其发展受控于一系列 T 细胞的调节<sup>11</sup>。细胞损伤继发于自身免疫过程, 引起低胰岛素血症<sup>12</sup>。免疫调节剂, 可溶性白介素-1 受体, 可溶性 TNF 受体 p55, 高果糖饮食等可预防 NOD 小鼠糖尿病发作<sup>13-16</sup>。NOD 小鼠的糖尿病发病率与性别有关, 雌性鼠发病率显著高于雄性鼠, 且发病早<sup>17</sup>。

### 2.3 ob/ob 小鼠

2 型糖尿病动物模型, 属常染色体隐性遗传。纯合体动物表现为肥胖, 高血糖及高胰岛素血症。症状的轻重取决于遗传背景, ob/ob 小鼠(obese mouse)与 C57BL/KsJ 交配的子代症状严重, 而 ob/ob 与 C57BL/6J 交配的子代症状则较轻, 后者是杂合体<sup>3</sup>。ob/ob 小鼠 leptin(ob 基因产物)缺乏, 引起肝脂肪生成和肝糖原异生, 高血糖又刺激胰岛素分泌, 引起胰岛素抵抗的恶性循环<sup>18</sup>。糖尿病 ob/ob 小鼠肝 PPAR 2 表达水平升高与胰岛素抵抗有关, 可能作为一种补偿机制, 试图保持胰岛素的敏感性<sup>19</sup>。口服雌酮硫酸盐(estrone sulfate)可降低 ob/ob 小鼠肝葡萄糖-6 磷酸酶的活性和酶蛋白的水平, 从而使血糖正常<sup>20</sup>。

### 2.4 db/db 小鼠

db/db 小鼠(diabetes mouse)由 C57BL/KsJ 近亲交

配株常染色体隐性遗传衍化而来,属 2 型糖尿病模型。动物在一个月时开始贪食及发胖,继而产生高血糖、高血胰岛素,胰高血糖素也升高。一般在 10 个月内死亡<sup>3</sup>。糖尿病小鼠(C57BL/6J db/db)发生严重的糖尿病症状,类似 C57BL/KsJ ob/ob 小鼠,即早发的高胰岛素血症,体重下降和早死。db/db 小鼠与 ob/ob 小鼠不同,可发生明显的肾病<sup>2</sup>。

### 2.5 NSY 小鼠<sup>21</sup>

NSY(Nagoya-Shibata-Yasuda)小鼠是一近交系自发性糖尿病模型,是从远交 JCL:ICR 小鼠中选择糖耐量异常株培育而成的。其糖尿病发生具有年龄依赖性。24 周龄时胰岛素分泌功能严重受损,48 周的累积发病率雄性为 98%,雌性为 31%。此鼠在任何年龄阶段都不表现严重肥胖和显著的高胰岛素血症,胰岛也无肿大或炎性变化。胰岛细胞分泌胰岛素功能受损和胰岛素抵抗可能是 NSY 小鼠发生 NIDDM 的机制,与人的 NIDDM 发病机理相似。

### 2.6 BB 糖尿病大鼠

是从 Wistar 大鼠中筛选出来的一种自发性,遗传性 1 型糖尿病动物模型。其发病和自身免疫性破坏胰腺细胞引发胰腺炎及胰岛素缺乏有关。大鼠糖尿病发作是突然的,大约在 60~120 日龄时发病,数天后,糖尿病动物出现严重的高血糖,低胰岛素和酮血症<sup>2</sup>。免疫抑制剂<sup>22</sup>,将新生鼠胸腺切除<sup>3</sup>等可预防糖尿病的发生,说明自身免疫参与发病。

### 2.7 Zucker fa/fa 大鼠

是典型的高胰岛素血症肥胖模型。隐性基因名称为 fa,动物有轻度糖耐量异常,高胰岛素血症和外周胰岛素抵抗,无酮症表现,类似人的非胰岛素依赖型糖尿病,血糖正常或轻度升高<sup>2,3</sup>。用 Zucker 糖尿病肥胖大鼠证明胰岛素敏感性与 IMCL (intramyocellular lipid) 含量负相关<sup>23</sup>。Hua-Qiong Shen 等用 Zucker 肥胖大鼠研究了类葡萄糖多肽对胰岛素分泌的促进作用<sup>24</sup>。

### 2.8 LEW. 1ARI/ztnr iddm 大鼠<sup>25</sup>

是 Lewis 大鼠 MHC 单倍型自发突变株,自发性自身免疫 1 型糖尿病动物模型。58 d 左右发病,发病率为 20%,性别不影响发病率。特点是高血糖、糖尿、酮尿和多尿。胰岛被炎性细胞(B 淋巴细胞,T 淋巴细胞,巨噬细胞,NK 细胞)浸润。发生胰腺炎的部位细胞迅速调亡。

### 2.9 EDS 群体<sup>26</sup>

EDS 群体(early-onset diabetes in suncus)是 musk

shrew 中具有高自发性糖尿病发病率的一个群体,与其他非肥胖 NIDDM 啮齿类糖尿病模型相比,显著特点是早发性严重高血糖和糖耐量异常。糖尿病个体表现为糖尿,多尿,高血糖,糖耐量异常和胰岛素分泌减少,敏感性下降。3 月龄前发病,累计发病率雄性为 64.1%,雌性 27.8%,3 月龄后不再升高。糖尿病个体生长不受影响,也无肥胖。胰岛无肿大及炎性细胞浸润。

其他的自发性糖尿病动物模型还有中国地鼠(Chinese hamster),嗜沙肥鼠(Psammmys obesus,PO)等。

## 3 转基因糖尿病模型(transgenic diabetes model)

转基因动物技术是 20 世纪 80 年代初发展起来的生物高新技术,对生命科学的发展起到了重大的推动作用。总的来说,有两种方法<sup>27</sup>,(1)传统的转基因方法,即新基因信息的转入和在动物体内的表达。(2)基因打靶方法,即将特定的内源性基因断裂或以其他基因代替。

胰岛素信号转导是一个复杂的过程,包括胰岛素与受体的结合,受体(IR,insulin receptor)自身磷酸化,受体底物(IRS,insulin receptor substrate)磷酸化等,磷酸化的受体底物与 PI3K(phosphatidylinositol-3-kinase)或其他信号转导蛋白结合将其激活启动下游级联反应,引起糖原合成酶激酶(GSK-3, glycogen synthase kinase-3)活性降低,糖原合成减少;葡萄糖转运载体(GLUT4,glucose transporter)从胞内移至质膜,摄取葡萄糖入细胞。自身磷酸化的受体配基复合物也可进入核内体,在其中聚集磷酸化其中的底物。据此,将胰岛素信号转导通路中的某个基因敲除,有望得到理想的糖尿病动物模型。此外,用 Cre/LoxP 系统与基因打靶技术相结合,可以得到组织或细胞特异性靶基因被敲除的动物模型。举例如下:

### 3.1 2 型糖尿病模型<sup>28</sup>

2 型糖尿病有两个主要特征:周围胰岛素抵抗和细胞分泌胰岛素功能受损。轻度胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能轻度缺陷的小鼠,杂交后后代可产生 2 型糖尿病症状。

3.1.1 GK/IRS-1 双基因剔除小鼠:IRS-1<sup>-/-</sup>小鼠表现为胰岛素抵抗,但由于细胞代偿性增生,胰岛素分泌增多,糖耐量正常。细胞特异 GK 表达降低的小鼠,显示轻度糖耐量异常。两者杂交产生的 GK/IRS-1 双基因剔除小鼠,表现 2 型糖尿病症状,既有

胰岛素抵抗又有糖耐量异常。

3.1.2 IR<sup>+/-</sup>/IRS-1<sup>+/-</sup> 双基因剔除杂合体小鼠: IR<sup>+/-</sup> 和 IRS-1<sup>+/-</sup> 单个基因剔除的杂合体小鼠无明显的临床症状。而 IR<sup>+/-</sup>/IRS-1<sup>+/-</sup> 小鼠肝和肌肉中 IR 和 IRS-1 表达水平下降 60%, 由胰岛素介导的 IR 自动磷酸化, IRS-1 和 IRS-2 的酪氨酸磷酸化, PI3-激酶的 p85 亚基与 IRS-1 的结合都减少。4~6 月前血糖正常, 2 月时胰岛素水平升高, 4~6 月时, 发生明显的胰岛素抵抗(表现为血胰岛素水平显著升高和对外源性胰岛素不敏感), 6 月时, 40% 的杂合体双突变鼠表现糖尿病症状。

3.1.3 IRS-2<sup>-/-</sup> 小鼠: IRS-2<sup>-/-</sup> 小鼠表现为胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足(不能引起 细胞代偿性增生, 无法对抗胰岛素抵抗), 从而引发 2 型糖尿病。但 IRS-2<sup>-/-</sup> 小鼠单个 细胞胰岛素分泌正常甚至升高。

### 3.2 MODY3 模型<sup>29</sup>

MODY(maturity-onset diabetes of the young), 即青幼年发病的成年型糖尿病, 是 2 型糖尿病的一个亚型, 有 5 种蛋白质的基因缺失或突变可以导致 MODY, 分别是肝细胞核因子 4 (HNF-4 /MODY1), 葡萄糖激酶 (GK/MODY2), 肝细胞核因子 1 (HNF-1 / MODY3), 胰岛素启动因子 (IPF-1/MODY4), 肝细胞核因子 1 (HNF-1 / MODY5)。

细胞特异 HNF-1 (hepatocyte nuclear factor-1, 肝细胞核因子-1) 突变的转基因动物, 可特异抑制细胞 HNF-1 的功能, 雄性表达突变蛋白者在 6 周龄时出现糖尿病症状, 胰岛素分泌功能受损, 雌性糖耐量异常。糖尿病鼠胰岛内胰岛素水平显著下降, 高血糖素水平升高。动物出生后胰岛生长方式改变(细胞/细胞比值升高), 细胞超微结构显示包括线粒体肿大在内的 细胞严重损伤。

### 3.3 GDM(妊娠糖尿病)模型

妊娠期胰岛素抵抗可引起妊娠糖尿病, 患者胎儿典型特征是巨大, 而成年后患肥胖和 2 型糖尿病的概率上升。杂合体 Leptin 受体缺乏 (Lepr<sup>db/+</sup>) 小鼠发生 GDM 症状, 其子代特征与 GDM 母亲所生胎儿症状相似<sup>30</sup>。杂合体 C57BL/KsJ<sup>-db/+</sup> 小鼠<sup>31</sup> 也发生 GDM, 妊娠引起 PI3K 与 IRS-1 解离, 与 IR 结合活性增加, 胰岛素介导的酪氨酸磷酸化增多而 IRS-1 表达及其酪氨酸磷酸化减少从而使 IRS-1 结合及激活 PI3K 能力下降, 胰岛素功能不能发挥, 出现胰岛素抵抗。

### 3.4 线粒体糖尿病<sup>32</sup>

细胞 Tfam(mitochondrial transcription factor A) 突变的小鼠, 大约 5 周龄时发生糖尿病, 表现为严重的 mtDNA 耗竭, 氧化磷酸化不足和 7~9 周时胰岛内观察到异常的线粒体。

随着转基因技术的发展和糖尿病发病机理的逐步阐明, 必将有更多更好的接近人类糖尿病的转基因动物模型出现, 促进对糖尿病的研究和糖尿病防治药物的开发。

#### 参考文献:

- 1] 杜冠华, 李学军, 张永祥, 等译. 药理学实验指南—新药发现和药理学评价 T. 北京: 科学出版社, 2001. 698 - 712.
- 2] 张均田, 主编. 现代药理学实验方法 M. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1998. 981 - 988.
- 3] Saini KS, Thompson C, Winterford CM, et al. Streptozotocin at low doses induces apoptosis and at high doses causes necrosis in a murine pancreatic beta cell line, INS-1J. Biochem Mol Biol Int, 1996, 39 (6): 1229 - 1236.
- 4] Like AA, Rossini AA. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus J. Science, 1976, 193: 415 - 417.
- 5] Rossini AA, Williams RM, Appel MC, et al. Sex difference in the multiple-dose streptozotocin model of diabetes J. Endocrinology, 1978, 103: 1518 - 1520.
- 6] Anastasi E, Dotta F, Tiberti C, et al. Insulin prophylaxis down-regulates islet antigen expression and islet autoimmunity in the low-dose Stz mouse model of diabetes J. Autoimmunity, 1999, 29: 249 - 256.
- 7] 张芳林, 李果, 刘优萍, 等. 2 型糖尿病大鼠模型的建立及其糖代谢特征分析 J. 中国实验动物学报, 2002, 10(1): 16 - 20.
- 8] 施新猷, 主编. 现代医学实验动物学 M. 北京: 人民军医出版社, 2000. 9: 482 - 484.
- 9] 汪谦, 主编. 现代医学实验方法 M. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 926 - 931.
- 10] 关子安, 孙茂欣, 关大顺, 等. 现代糖尿病学 M. 天津: 天津科学技术出版社, 2001. 63 - 68, 56 - 59.
- 11] Bach JF. Immunotherapy of type 1 diabetes: lessons for other autoimmune diseases J. Arthritis Res, 2002, Suppl 3: S1 - S15.
- 12] Shimada A, Charlton B, Taylor-Edwards C, et al. Beta-cell destruction may be a late consequence of the autoimmune process in nonobese diabetes mice J. Diabetes, 1996, 45 (8): 1063 - 1067.
- 13] Baeder WL, Sredy J, Sehgal SN, et al. Rapamycin prevents the onset of insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) in NOD mice J. Clin Exp Immunol, 1992, 89: 174 - 178.
- 14] Nicoletti F, Di Marco R, Barcellini W, et al. Protection from experimental autoimmune diabetes in the nonobese diabetic mouse with soluble interleukin-1 receptor J. Eur J Immunol, 1994, 24: 1843 - 1847.
- 15] Hunger RE, Carnaud C, Garcia I, et al. Prevention of autoimmune diabetes mellitus in NOD mice by transgenic expression of soluble tu-

- mor necrosis factor receptor p55 J . Eur J Immunol ,1997 ,27 (1) : 255 - 261.
- 16 Orban T, Landaker E, Ruan Z, et al. High-fructose diet preserves cell mass and prevents diabetes in nonobese diabetic mice: A potential role for increased insulin receptor substrate-2 expression J . Metabolism ,2001 ,50(11) :1369 - 1376.
- 17 蒋虹,王艳蓉,张永蓉,等. NOD 小鼠糖尿病病症的初步观察 J . 中国实验动物学杂志 ,1998 , (8) 3 :157 - 159.
- 18 Wolf G. Insulin resistance associated with leptin deficiency in mice: a possible model for noninsulin-dependent diabetes mellitus J . Nutr Rev , 2001 , 59(6) : 177 - 179.
- 19 Rahimian R, Masitir Khan E, Lo M, et al. Hepatic over-expression of peroxisome proliferator activated receptor gamma 2 in the ob/ob mouse model of non-insulin dependent diabetes mellitus J . Mol Cell Biochem , 2001 , 224(1 - 2) : 29 - 37.
- 20 Borthwick EB, Houston MP, Coughtrie MW, et al. The antihyperglycemic effect of estrone sulfate in genetically obese-diabetic (ob/ob) mice is associated with reduced hepatic glucose-6-phosphatase J . Horm Metab Res , 2001 , 33(12) : 721 - 726.
- 21 Ueda H, Ikegami H, Yamato E, et al. The NSY mouse: a new animal model of spontaneous NIDDM with moderate obesity J . Diabetologia , 1995 , 38(5) : 503 - 508.
- 22 Hao L, Chan SM, Lafferty KJ, et al. Mycophenolate mofetil can prevent the development of diabetes in BB rats J . Ann NY Acad Sci , 1993 , 969 :328 - 332.
- 23 Kuhlmann J, Neumann-Haefelin C, Belz U, et al. Intramyocellular lipid and insulin resistance: a longitudinal in vivo <sup>1</sup>H spectroscopic study in Zucker diabetic fatty rats J . Diabetes ,2003 , 52 (1) :138 - 144.
- 24 Shen HQ, Mark D, Richard G. The effect of glucagon-like peptide-1 stimulation on insulin release in the perfused pancreas in a non-insulin-dependent diabetes mellitus animal model J . Metabolism ,1998 , 47 :1042 - 1047.
- 25 Lenzen S, Tiedge M, Elsner M, et al. The LEW. 1Arl/Zimiddm rat: a new model of spontaneous insulin-dependent diabetes mellitus J . Diabetologia , 2001 ,44 (9) :1189 - 1196.
- 26 Ohno T, Yoshida F, Ichikawa Y, et al. A new spontaneous animal model of NIDDM without obesity in the musk shrew J . Life Sci , 1998 ,62(11) :995 - 1006.
- 27 Møller DE. Transgenic approaches to the pathogenesis of NIDDM J . Diabetes ,1991 ,43(12) :1394 - 1401.
- 28 Takashi Kadowaki. Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models J . J Clin Invest , 2000 , 106 (4) : 459 - 465.
- 29 Hagenfeldt-Johansson KA, Herrera PL, Wang H, et al. Beta-cell-targeted expression of a dominant-negative hepatocyte nuclear factor-1 alpha induces a maturity-onset diabetes of the young (MODY) 3-like phenotype in transgenic mice J . Endocrinology , 2001 ,142 (12) : 5311 - 5320.
- 30 Yamashita H, Shao JH, Qiao LP, et al. Effect of spontaneous gestational diabetes on fetal and postnatal hepatic insulin resistance in Lepr (db/+) mice J . Pediatr Res , 2003 , 53 (3) : 411 - 418.
- 31 Shao JH, Yamashita H, Qiao LP, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase redistribution is associated with skeletal muscle insulin resistance in gestational diabetes mellitus J . Diabetes ,2002 ,51 (1) : 19 - 29.
- 32 Silva JP, Kohler M, Craff C, et al. Impaired insulin secretion and beta-cell loss in tissue-specific knockout mice with mitochondrial diabetes J . Nat Genet , 2000 ,26 (3) : 336 - 340.

(收稿日期) 2003-11-10

## 《实验动物科学基础知识问答》征订

《实验动物科学基础知识问答》由江苏省实验动物协会组织有关实验动物和动物实验学方面的专家编写,李厚达主编,肖杭、恽时锋、刘双年主编,由江苏科技出版社出版。该书采用问答的形式,将实验动物科学的基本内容明确、简洁地表达出来。全书共分 6 部分:“实验动物科学的基本概念和概况”、“实验动物管理体系和法规”、“实验动物质量控制”、“常用实验动物的特性及饲养管理”、“动物实验基础知识”及“实验动物防疫与疾病的控制”。该书由江苏省实验动物协会代理销售,每本售价 20 元(不含邮寄费)。

汇款地址:江苏省生产力促进中心,南京市锁金村 73 号,邮编 210042

联系人:任海玲 吴乐

开户行:农业银行锁金村分理处,银行帐号:033031035040001383