

## 多次小剂量 STZ 诱导的成年鼠糖尿病指标的自发恢复

李如江<sup>1,\*</sup>, 邱曙东<sup>2</sup>, 田 宏<sup>2</sup>, 周生伟<sup>1</sup>

1. 潍坊医学院 山东省重点学科人体解剖与组织胚胎学实验室, 山东 潍坊 261053;

2. 西安交通大学医学院 人体解剖与组织胚胎学系 环境与疾病相关基因教育部重点实验室, 陕西 西安 710061

**摘要:** 多次小剂量链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的迟发型 1 型糖尿病成年小鼠 (MLD-STZ 成年鼠) 血糖水平可自发恢复正常。该文试图对该现象及发生该现象的 MLD-STZ 成年鼠糖尿病指标进行综合分析。造模后, 以放射免疫分析法、免疫荧光和 HE 染色等技术研究 MLD-STZ 鼠糖尿病各指标的变化。结果发现, 糖尿病发生后, MLD-STZ 鼠的摄食、饮水、体重、血糖和血清胰岛素水平等均随患病时间延长而逐渐加重, 在糖尿病第 20 周时最为严重, 此后, 上述指标、胰岛  $\beta$  细胞量及胰岛炎症等逐渐改善。在糖尿病第 36 周时, 尽管血糖水平正常的 MLD-STZ 鼠体重尚不及正常对照, 但其摄食、饮水、血糖和血清胰岛素水平等尽皆恢复正常, 且其胰岛内未见淋巴细胞浸润。上述结果说明 MLD-STZ 成年鼠糖尿病各指标可自发恢复至正常水平。

**关键词:** 链脲佐菌素; 1 型糖尿病; 血糖;  $\beta$  细胞量; 小鼠

**中图分类号:** Q493.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 0254-5853-(2013)03-0238-06

## Diabetes induced by multiple low doses of STZ can be spontaneously recovered in adult mice

Ru-Jiang LI<sup>1,\*</sup>, Shu-Dong QIU<sup>2</sup>, Hong TIAN<sup>2</sup>, Sheng-Wei ZHOU<sup>1</sup>

1. Department of Anatomy and Histo-Embryology, Laboratory of Key Discipline of Shandong, Weifang Medical University, Weifang 261053, China;

2. Department of Anatomy and Histo-Embryology, Key Laboratory of Environment and Genes Related to Disease, Ministry of Education, Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

**Abstract:** In a previous study, we observed that multiple low doses of streptozotocin (STZ) can induce spontaneous restoration of normoglycemia in adult mouse diabetes models. In the present study, we sought to identify when spontaneous recovery from diabetes occurs and to disclose the changes in the diabetic data of diabetic mice induced by multiple low doses of streptozotocin (MLD-STZ mice). After inducing type 1 diabetes mellitus, radioimmunoassay, indirect immunofluorescence and hematoxylin-eosin staining were used to determine the diabetic data of MLD-STZ mice. In MLD-STZ mice, the diabetic indicators, including food intake, water consumption, body weight, blood glucose level and serum insulin concentration, developed gradually until week 20. Thereafter, the symptoms of diabetes gradually improved. By the week 36, although body weight and  $\beta$  cell masses remained significantly different between the MLD-STZ mice and the age-matched control animals, food intake, water consumption, blood glucose levels and serum insulin concentrations had all returned to normal levels, and no lymphocytic infiltrations were observed in pancreatic islets. This data demonstrates that MLD-STZ can induce spontaneous recovery from diabetes mellitus in adult mice, suggesting further research into the processes by which normoglycemia is recovered.

**Keywords:** Streptozotocin; Type 1 diabetes mellitus; Blood glucose;  $\beta$  cell mass; Mouse

糖尿病是严重危害人类健康的常见病和多发病, 目前已成为继恶性肿瘤与心脑血管疾患之后的第三位慢性非传染性疾病, 主要分为 1 型及 2 型。

1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM), 即胰岛素依赖型糖尿病, 是由 T 细胞介导的针对胰岛  $\beta$  细胞的自身免疫性疾病。迄今为止, 对其发生、发

收稿日期: 2012-12-13; 接受日期: 2013-01-14

基金项目: 山东省自然科学基金 (2009ZRB019FB); 山东省高等学校科技计划项目 (J12LK05)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: lirujia@wfmuc.edu.cn

第一作者简介: 李如江(1967-), 博士, 副教授, 研究方向为糖尿病学

展机制尚未完全清晰, 对其治疗亦无根治性措施。因此, T1DM 动物模型所处地位非常重要, 其模型已经成为现代医学研究 T1DM 无可替代的工具之一。

T1DM 动物模型主要分为诱发型和自发型。自发型 [如 NOD 小鼠 (nonobese diabetic mice)、BB 大鼠 (BioBreeding rats)] 可在生长过程中自发产生糖尿病症状、高血糖及胰岛炎症 (胰岛淋巴细胞浸润) 等 (Leiter et al, 1987; Zipris & Karnieli, 2002), 更接近人类 T1DM 发病过程。但此类动物价格昂贵, 对饲养条件要求高, 尚不能在国内普遍应用 (Bahr et al, 2011; Zhao et al, 2012)。诱发型常采用化学药物诱导形成, 目前, 多采用四氧嘧啶或链脲佐菌素 (STZ, 2-deoxy-2-(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose) 进行诱导。前者诱导的 T1DM 稳定性差, 常易自发恢复 (Dunn et al, 1944; Wang & Hai, 2011); 后者成功率高、稳定性好, 业已被国内、外学者广泛使用 (Wang & Hai, 2011)。

但我们在实验中发现, 多次小剂量 STZ 诱导的迟发型 T1DM 成年小鼠 (MLD-STZ 成年鼠) 血糖水平也可自发恢复正常。本研究试图对该现象及发生该现象的 MLD-STZ 成年鼠糖尿病指标进行综合分析和评价。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

链脲佐菌素 (STZ) 购自 Sigma 公司; 胰岛素测定试剂盒购自中国原子能科学研究院; 鼠抗胰岛素抗体购自武汉博士德生物工程有限公司; TRITC-羊抗小鼠 IgG 购自北京中杉金桥生物技术有限公司。SPF 级近交系雄性健康 C57BL/6J 小鼠由西安交通大学医学院动物中心提供 (合格证号: 陕医动字第 08-004), 4 月龄, 常规喂养。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 造模

取 C57BL/6J 雄性小鼠 70 只, 抽签法分为模型组 ( $n=50$ ) 和正常对照组 ( $n=20$ )。模型组禁食不禁水 12 h 后左下腹腔注射 STZ 40 mg/kg (STZ 临用前用 0.01 mol/L, pH 4.2 的枸橼酸缓冲液配成 2% STZ 溶液, 经 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜过滤除菌, 并于 10 min 内注射完毕), 1 次/d, 连续 5 d。正常对照组禁食不禁水 12 h 后腹腔注射等量枸橼酸缓冲液, 1 次/d, 连续 5 d。最后一次注射后 1 周内, 每天断尾取血,

以血糖仪 (罗氏乐康全血糖仪, 罗氏诊断有限公司) 测量血糖, 连续 3 d 血糖  $>16.7$  mmol/L 者为糖尿病小鼠, 并将该天定为糖尿病第 1 天。

#### 1.2.2 模型评价指标

##### (1) 体重、摄食量和饮水量的测定

糖尿病第 4、12、20、28 及 36 周测量并记录小鼠体重、摄食量及饮水量 (3 次/周)。

##### (2) 血糖及血清胰岛素测定

剪尾取血后, 用血糖仪直接读取小鼠血糖。将 MLD-STZ 糖尿病鼠空腹摘眼球取血, 并设同龄正常对照。采用放射免疫分析法测定血清胰岛素水平, 操作按试剂盒说明书进行。

##### (3) 病理学检查

取胰腺, 4% 多聚甲醛固定, 常规脱水、石蜡包埋并切片, HE 染色后光镜观察。

##### (4) 免疫荧光检测

取胰腺, 4% 多聚甲醛固定, 常规脱水、石蜡包埋并切片。以鼠抗胰岛素抗体 (1:100) 及 TRITC-羊抗小鼠抗体 (1:100) 常规免疫荧光检测胰岛  $\beta$  细胞。从每个胰腺中取 5 张胰岛素荧光染色切片 (断面间隔 100  $\mu$ m), 荧光显微镜下拍照。以 Image-Pro Plus 5.1 检测胰腺及胰岛  $\beta$  细胞总面积, 每个胰岛  $\beta$  细胞总量为: 胰岛  $\beta$  细胞总面积/胰腺总面积  $\times$  胰腺重量 (Meier et al, 2005)

#### 1.2.3 统计学处理

数据均以  $\text{mean} \pm \text{SE}$  表示。用 SPSS 13.5 版统计软件进行单因素方差分析, 组间比较采用  $t$ -test 检验。

## 2 结 果

### 2.1 MLD-STZ 鼠血糖水平

糖尿病发生后, 6 个个体在第 20~27 周死亡, 其他 MLD-STZ 鼠个体血糖水平随时间不断变化。初期持续升高, 在第 20 周时达到高峰, 随后缓慢恢复 (图 1); 第 4 周时, 54% 的个体血糖  $>33.3$  mmol/L (该血糖仪无法检测  $>33.3$  mmol/L 的血糖,  $>33.3$  mmol/L 显示为 HI); 第 20 周时, 90% 的个体血糖  $>33.3$  mmol/L; 第 28 周时, 68% 的个体血糖  $>33.3$  mmol/L, 且 6% 的个体血糖恢复至 10~16.7 mmol/L; 第 36 周时, 仅 2% 的个体血糖  $>33.3$  mmol/L, 且 32% 的个体血糖已恢复至  $<10$  mmol/L, 与同龄正常对照间已无显著性差异 [(9.13 $\pm$ 0.27) mmol/L,  $n=10$ ; (9.09 $\pm$ 0.32) mmol/L,  $n=10$ ]。

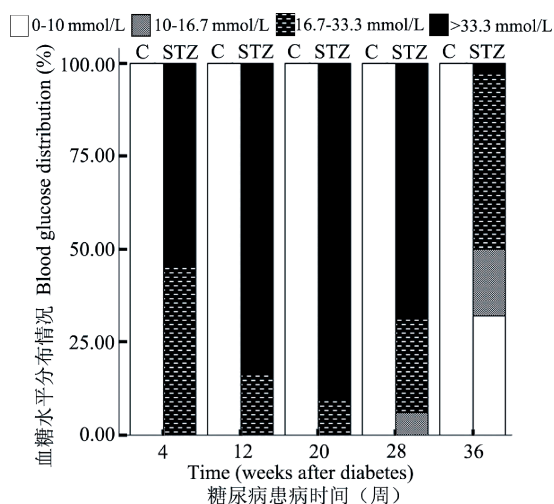


图1 糖尿病发生后 MLD-STZ 鼠血糖水平

Figure 1 Changes to blood glucose levels in control and MLD-STZ mice over the course of diabetes

C: 同龄正常对照 ( $n=20$ ); STZ: MLD-STZ 鼠 ( $n=50$ ).

C: age-matched control mice ( $n=20$ ); STZ: MLD-STZ mice ( $n=50$ ).

## 2.2 MLD-STZ 鼠体重变化

实验期间,MLD-STZ 鼠体重无显著性改变 (图 2),在第 36 周时,血糖水平恢复正常的原糖尿病小鼠较同龄糖尿病小鼠体重略有增加,但亦无显著性改变[(23±3.2) g, (21±2.7) g,  $P>0.05$ ,  $n=10$ ].但是,MLD-STZ 鼠较同龄正常鼠在糖尿病第 20~36 周时体重显著降低(图 2)。

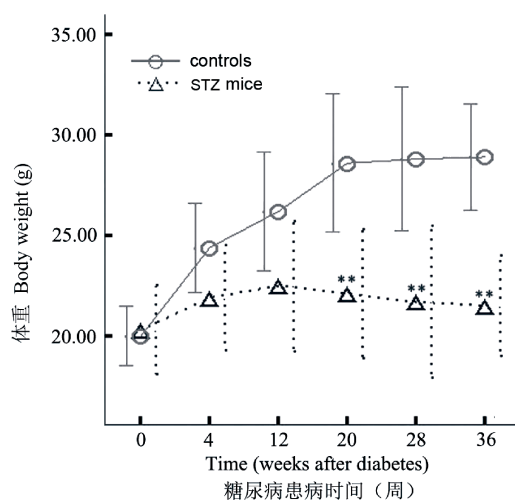


图2 糖尿病发生后 MLD-STZ 鼠体重变化

Figure 2 Body weight in control and MLD-STZ mice over the course of diabetes

\*\* $P<0.01$ ,  $n=10$ .

## 2.3 MLD-STZ 鼠饮水量变化

糖尿病发生后,MLD-STZ 鼠每天的饮水量较

同龄正常对照显著增加,在糖尿病第 12 及 20 周时达到高峰,随后逐渐下降,直至糖尿病第 36 周,仍与正常对照之间差异显著(图 3)。值得注意的是:糖尿病第 36 周时血糖水平恢复正常的 MLD-STZ 小鼠较同龄正常鼠,其饮水量已无显著差异[(5.6±1.5) mL, (6.2±1.3) mL,  $P>0.05$ ,  $n=10$ ].

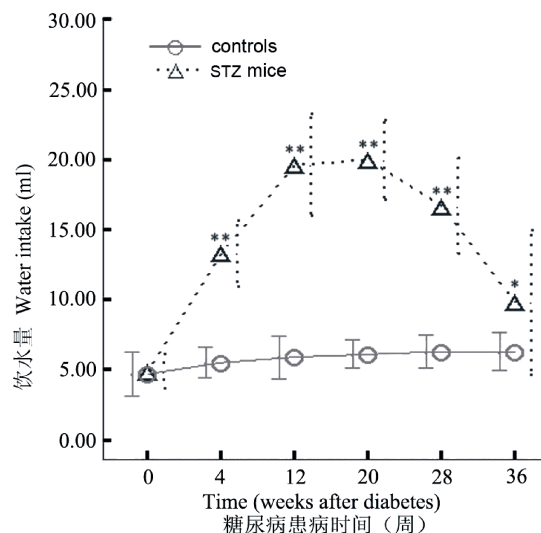


图3 糖尿病发生后 MLD-STZ 鼠每天饮水量变化

Figure 3 Water intake per day by controls and MLD-STZ mice over the course of diabetes

\*\* $P<0.01$ , \* $P<0.05$ ,  $n=10$ .

## 2.4 MLD-STZ 鼠摄食变化

糖尿病发生后,MLD-STZ 鼠每天的摄食量较同龄正常对照鼠逐渐增加,在糖尿病第 12 及 20 周时达高峰,此时与同龄正常鼠比较存在显著差异,以后 MLD-STZ 鼠的摄食量虽较正常对照鼠为高,但呈逐渐降低的趋势(图 4)。在糖尿病第 36 周时血糖水平恢复正常的 MLD-STZ 鼠较同龄正常鼠,其摄食量已无显著差异[(3.1±0.2) g,  $n=10$ ; (3.2±0.4) g;  $P>0.05$ ,  $n=10$ ].

## 2.5 MLD-STZ 鼠血清胰岛素水平

糖尿病发生后,MLD-STZ 鼠血清胰岛素水平随时间不断变化:初期持续降低,在糖尿病第 12 及 20 周时到达低谷。第 36 周时糖尿病鼠血清胰岛素水平已有所回升,但与正常对照鼠比较仍差异显著,但是,此时血糖水平恢复正常的 MLD-STZ 鼠(RM9)血清胰岛素水平与正常对照鼠(CM9)之间差异不显著(图 5)。

## 2.6 胰腺组织病理

MLD-STZ 糖尿病鼠胰岛数量减少,胰岛内分

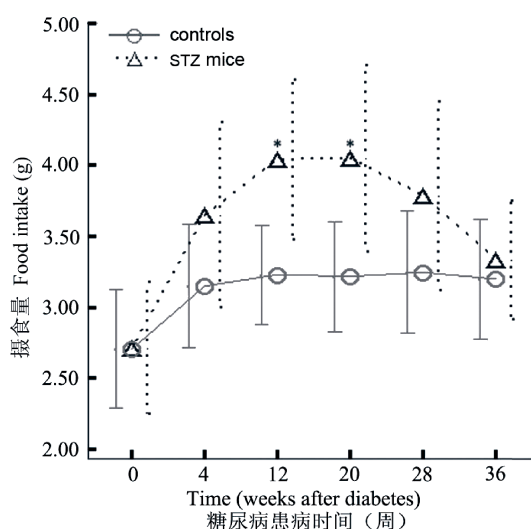


图4 糖尿病发生后 MLD-STZ 鼠每天摄食量变化  
Figure 4 Food intake per day by control and MLD-STZ mice over the course of diabetes

\*:  $P < 0.01$ ,  $n = 10$ .

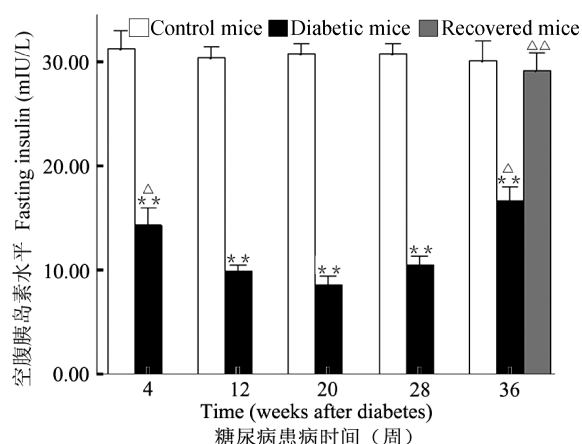


图5 糖尿病发生后 MLD-STZ 鼠血清胰岛素水平  
Figure 5 Serum insulin levels in control and MLD-STZ mice over the course of diabetes

与同龄正常对照鼠比较, \*\*:  $P < 0.01$ ; 与第 20 周糖尿病鼠比较,  $\Delta$ :  $P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta$ :  $P < 0.01$ .  $n = 5$ .

\* \*:  $P < 0.01$  vs. age-matched control mice,  $\Delta$ :  $P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta$ :  $P < 0.01$  vs. diabetic mice after 20 weeks of diabetes.  $n = 5$ .

泌细胞排列紊乱,其间可见淋巴细胞浸润。糖尿病第 36 周,血糖水平恢复正常的原糖尿病鼠胰岛内未见淋巴细胞浸润,胰岛内分泌细胞呈索条状或团状排列,与正常对照无明显差别(图 6)。

## 2.7 胰岛素免疫荧光检测

自糖尿病第 20 周起,MLD-STZ 鼠胰岛  $\beta$  细胞量呈增长趋势。尽管在糖尿病第 36 周时血糖水平恢复正常的原糖尿病鼠胰腺 Insulin 阳性细胞量未

及正常对照水平,但较第 20 周时已显著增加,为第 20 周时糖尿病鼠的 7.1 倍(图 7,图 8)

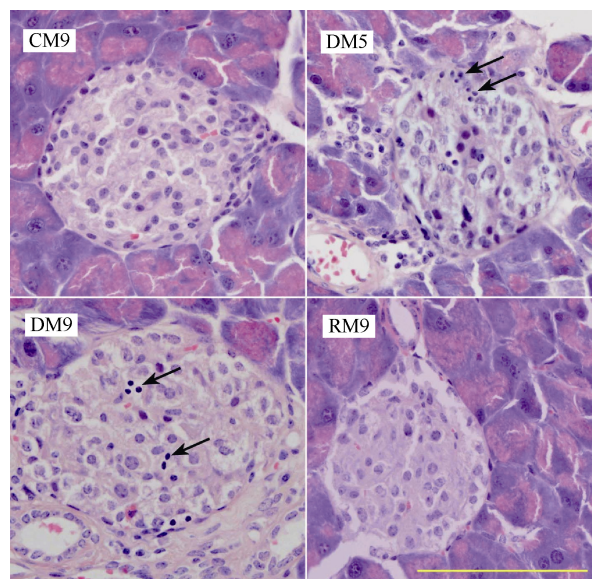


图6 正常鼠及 MLD-STZ 鼠胰腺 HE 染色  
Figure 6 Pancreas in control and MLD-STZ mice with Hematoxylin-eosin staining

箭头显示 MLD-STZ 糖尿病鼠胰岛内的少量淋巴细胞浸润; CM9: 糖尿病第 36 周同龄正常对照鼠; DM5: 糖尿病第 20 周 MLD-STZ 糖尿病鼠; DM9: 糖尿病第 36 周 MLD-STZ 糖尿病鼠; RM9: 糖尿病第 36 周,血糖恢复正常的 MLD-STZ 鼠。  $n = 5$ , Bar = 100  $\mu\text{m}$ 。

Arrows indicate lymphocytes. CM9: matched control of diabetic mice after 36 weeks of diabetes; DM5: diabetic mice after 20 weeks of diabetes; DM9: diabetic mice after 36 weeks of diabetes; RM9: recovered MLD-STZ mice after 36 weeks of diabetes.  $n = 5$ . Bar = 100  $\mu\text{m}$ .

## 3 讨论

STZ 是链霉素菌来源的毒性物质,可通过其葡萄糖结构为胰岛  $\beta$  细胞表面的葡萄糖转运蛋白 GLUT2 所转运,从而特异性损伤胰岛  $\beta$  细胞,并诱导多种动物 T1DM 的发生 (Elsner et al, 2000)。一次大剂量 STZ 可直接损伤大量胰岛  $\beta$  细胞,使糖尿病迅速发生,短期内即达到 T1DM 的临床症状期,但此模型无胰岛炎症,与 T1DM 病人的实际病理特征尚有差距 (Elsner et al, 2000)。多次小剂量 STZ (MLD-STZ)虽仅损伤少量胰岛  $\beta$  细胞,但可诱发针对胰岛  $\beta$  细胞的细胞免疫,从而诱发迟发型 T1DM,且该模型病理改变和临床表现等均类似于人的 T1DM,是目前研究 T1DM 最常用的理想模型之一 (Karabatas et al, 2005)。

在本实验中,我们复制了 MLD-STZ 诱导的 T1DM 模型 (Like & Rossini, 1976; Karabatas et al, 2005)。造模成功后,小鼠血糖升高,逐渐出现多饮、

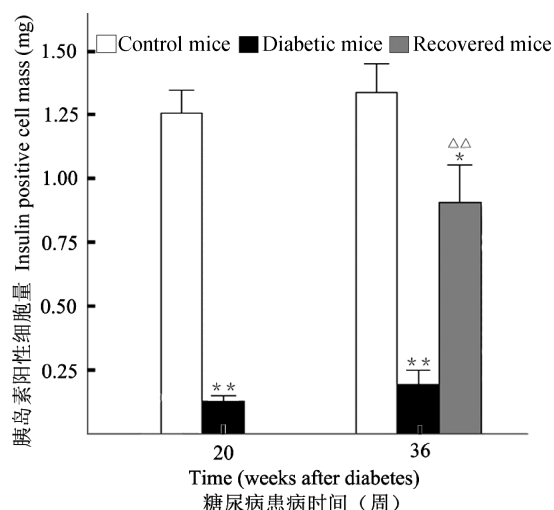


图7 MLD-STZ 鼠在血糖水平恢复过程中胰腺 Insulin 阳性细胞量的变化

Figure 7 Changes to insulin-positive cell mass in MLD-STZ mice during recovery from hyperglycemia

与同龄正常对照鼠比较, \*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ ; 与第20周糖尿病鼠比较, △△:  $P < 0.01$ .  $n=5$ .

\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$  vs. age-matched control mice; △△:  $P < 0.01$  vs. diabetic mice after 20 weeks of diabetes.  $n=5$ .

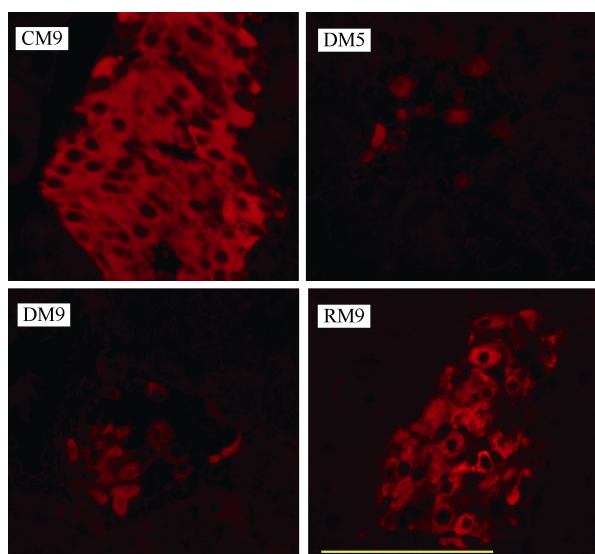


图8 正常对照和 MLD-STZ 鼠胰腺 Insulin 免疫荧光染色  
Figure 8 Immunofluorescent staining of insulin in pancreata from control and MLD-STZ mice

CM9: 糖尿病第36周同龄正常对照鼠; DM5: 糖尿病第20周 MLD-STZ 糖尿病鼠; DM9: 糖尿病第36周 MLD-STZ 糖尿病鼠; RM9: 糖尿病第36周, 血糖恢复正常的 MLD-STZ 鼠。胰岛素: TRITC 标记 (红色),  $n=5$ , Bar=100  $\mu\text{m}$ 。

CM9: matched control of diabetic mice after 36 weeks of diabetes; DM5: diabetic mice after 20 weeks of diabetes; DM9: diabetic mice after 36 weeks of diabetes; RM9: recovered MLD-STZ mice after 36 weeks of diabetes. Insulin: labeled by TRITC (red),  $n=5$ . Bar=100  $\mu\text{m}$ .

多食及体重减轻等典型糖尿病症状, 胰腺病理分析发现胰岛出现淋巴细胞浸润。即多次小剂量 STZ 诱导的糖尿病与人类 1 型糖尿病在胰岛病变及临床症状等方面存在诸多相似之处, 这与前人的研究结果相一致 (Karabatas et al, 2005)。

一般认为, STZ 诱导的新生鼠糖尿病, 其血糖可随胰岛  $\beta$  前体细胞的增生而逐渐恢复正常 (Hartmann et al, 1989; Wang et al, 1994), 但对成年鼠, STZ 诱导形成糖尿病后, 由于胰岛  $\beta$  细胞增生能力有限, 糖尿病鼠通常因持续高血糖而死亡 (Li et al, 2003; Bouwens & Rooman, 2005)。然而许多实验已经表明, STZ 诱导的成年鼠糖尿病, 其血糖水平也可恢复正常, 不过这些模型鼠糖尿病为 STZ 大剂量注射所致, 其胰岛内或无炎性浸润, 病理改变与人类 1 型糖尿病差距较大 (Song et al, 2007; Su et al, 2000)。

在本实验中, 多次小剂量 STZ 诱导的糖尿病小鼠血糖水平也可自行恢复正常。该 MLD-STZ 鼠的血糖值在糖尿病第 20 周时达到高峰, 此后缓慢恢复, 至第 28 周时已有 6% 的个体血糖恢复至 10~16.7 mmol/L, <16.7 mmol/L 的糖尿病诊断标准; 至第 36 周时, 有 32% 的个体血糖恢复至 <10 mmol/L, 与同龄正常对照比较已无显著差异, 说明其血糖值已恢复至正常范围。

同时, 我们在实验中还发现, 尽管 MLD-STZ 鼠体重随血糖水平的正常化无明显增加, 但其摄食量及饮水量均伴随血糖水平恢复逐渐改善, 至糖尿病 36 周时已与正常对照间无显著差异, 此结果说明多次小剂量 STZ 诱导的糖尿病小鼠, 不仅其血糖水平可自行恢复, 其糖尿病症状也可逐渐消失。另外, 血糖水平恢复正常的原糖尿病小鼠胰岛内已无淋巴细胞浸润, 胰岛内分泌细胞也呈索状团状排列, 血清胰岛素水平也已恢复正常。以上诸多结果皆说明多次低剂量 STZ 诱导的 1 型糖尿病小鼠随患病时间延长逐渐进入糖尿病康复期, 至第 36 周时已有部分糖尿病小鼠完全康复, 至少是临床性完全康复。因此, 多次小剂量 STZ 诱导的糖尿病小鼠不仅为 1 型糖尿病的发生、发展提供了研究模型, 更重要的是也为 1 型糖尿病的康复性研究、甚至为糖尿病的有效治疗提供了研究支撑。

## 参考文献:

- Bahr J, Klöting N, Klöting I, Follak N. 2011. Transplantation of adipose tissue protects BB/OK rats from type 1 diabetes development. *Transplant Immunology*, **24**(4): 238-240.
- Bouwens L, Rooman I. 2005. Regulation of pancreatic beta-cell mass. *Physiological Reviews*, **85**(4): 1255-1270.
- Dunn JS, Duffy E, Gilmour MK, Kirkpatrick J, McLetchie NG. 1944. Further observations on the effects of alloxan on the pancreatic islets. *The Journal of Physiology*, **103**(2): 233-243.
- Elsner M, Guldbakke B, Tiedge M, Munday R, Lenzen S. 2000. Relative importance of transport and alkylation for pancreatic beta-cell toxicity of streptozotocin. *Diabetologia*, **43**(12): 1528-1533.
- Hartmann K, Besch W, Zühlke H. 1989. Spontaneous recovery of streptozotocin diabetes in mice. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **93**(2-3): 225-230.
- Karabatas LM, Pastorale C, de Bruno LF, Maschi F, Pivetta OH, Lombardo YB, Chemes H, Basabe JC. 2005. Early manifestations in multiple-low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice. *Pancreas*, **30**(4): 318-324.
- Leiter EH, Prochazka M, Coleman DL. 1987. The non-obese diabetic (NOD) mouse. *American Journal of Pathology*, **128**(2): 380-383.
- Li L, Seno M, Yamada H, Kojima I. 2003. Betacellulin improves glucose metabolism by promoting conversion of intra-islet precursor cells to  $\beta$ -cells in streptozotocin-treated mice. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, **285**(3): E577-583.
- Like AA, Rossini AA. 1976. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus. *Science*, **193**(4251): 415-417.
- Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, Rizza RA, Butler PC. 2005. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration?. *Diabetologia*, **28**(11): 2221-2228.
- Song Y, Piao SL, Sheng CH, Chang Y, Jin ZX, Zhang GZ. 2007. Improved investigation of C57BL mice T1DM model induced by STZ. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, **11**(1): 36-39. [宋咏, 朴松兰, 盛春华, 常颖, 金正贤, 张桂珍. 2007. STZ 诱导 C57BL 小鼠 T1DM 模型优化的研究. 中国实验诊断学, **11**(1): 36-39.]
- Su EN, Alder VA, Yu DY, Yu PK, Cringle SJ, Yogesana K. 2000. Continued progression of retinopathy despite spontaneous recovery to normoglycemia in a long-term study of streptozotocin-induced diabetes in rats. *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **238**(2): 163-173.
- Wang RN, Bouwens L, Klöppel PG. 1994. Beta-cell proliferation in normal and streptozotocin-treated newborn rats: site, dynamics and capacity. *Diabetologia*, **37**(11): 1088-1096.
- Wang X, Hai CX. 2011. Study of Animal models of diabetes mellitus. *Journal of Toxicology*, **25**(5): 387-390. [王欣, 海春旭. 2011. 糖尿病动物模型研究进展. 毒理学杂志, **25**(5): 387-390.]
- Zhao YY, Huang XY, Chen ZW. 2012. Daintain/AIF-1 (Allograft Inflammatory Factor-1) accelerates type 1 diabetes in NOD mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **427**(3): 513-517.
- Zipris D, Karnieli E. 2002. A single treatment with IL-4 via retrovirally transduced lymphocytes partially protects against diabetes in BioBreeding (BB) rats. *Journal of Oncology Practice*, **3**(3): 76-82.