

2 型糖尿病性骨质疏松动物模型建立

蒋云霞¹ 李双蕾^{2*} 陈文辉²

1. 广西中医药大学 13 级研究生, 南宁 530001

2. 广西中医药大学第一附属医院内分泌科, 南宁 530023

中图分类号: R587.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 07-0894-05

摘要: 2 型糖尿病是在环境因素、遗传因素等共同作用下所致的以胰岛素抵抗为主, 可伴有胰岛素分泌不足, 表现为慢性血糖升高的代谢性疾病。2 型糖尿病所致骨质疏松或骨代谢异常目前机制尚不明确, 研究 2 型糖尿病性骨质疏松发病机制及其防治的关键之一是复制理想的动物模型, 国内以药物链脲佐菌素注射大鼠造模观察骨代谢异常文献较多, 亦可见自发性 2 型糖尿病大鼠或小鼠所致骨量降低等文献报道。在造模过程中饲料喂养、药物注射剂量、观察指标等是影响 2 型糖尿病造模成功的因素, 而大鼠成模的血糖标准未有统一论, 根据在以大鼠或小鼠造模过程中所遇到的常见问题, 本文从最新国内外文献在 2 型糖尿病继发骨质疏松或骨代谢异常大鼠或小鼠造模方面有关的动物选择、造模方法、成模标准及时间等问题作一综述。
关键词: 2 型糖尿病; 骨质疏松; 大鼠; 动物模型; 骨代谢

Establishment of the osteoporosis model in animals with type 2 diabetes

JIANG Yunxia¹, LI Shuanglei², CHEN Wenhui²

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001

2. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

Corresponding author: LI Shuanglei, Email: lslei@126.com

Abstract: Type 2 diabetes is a metabolic disease manifested as chronic hyperglycemia, mainly due to insulin resistance, and it may be associated with lack of insulin secretion, which is the result of environmental factors and genetic factors. The mechanism of type 2 diabetes-induced osteoporosis or disorder of bone metabolism is unclear at present. One of the keys to research the pathogenesis and the prevention of type 2 diabetic osteoporosis is to create an ideal animal model. The national literatures about observing bone metabolism are more in streptozotocin injected rats model. Spontaneous osteopenia in type 2 diabetes mellitus rats has also been reported in some literatures. In the modeling process, diet, medication dose, observing indicators and so on are the successful factors of type 2 diabetes model. But there is no consensus in the rat glucose level. According to the common problems encountered in the process of rat modeling, this paper reviews animal selection, ways, and standard and time in the animal model of type 2 diabetic osteoporosis from the latest literatures.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Osteoporosis; Rat; Animal model; Bone metabolism

研究表明 1 型糖尿病导致骨质疏松已成定论, 但 2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) 继发骨质疏松机制目前尚存争议, 为探讨 T2DM 继发骨质疏松或骨代谢异常的机制及相关药物对比研究, 建立与人类发病机制相类似的 2 型糖尿病模型至关重要, 现将 2 型糖尿病代谢异常老鼠造模所选动物饲养、造模药物剂量选择、成模血糖标准制定及骨代

谢异常成模时间确定作一综述。

1 动物模型选择及饲养

根据实验所需造模时间、实验条件限制及资金等要求, 可有 SD 大鼠、Wistar 大鼠、ICR 小鼠等作为药物性造模的实验动物, 另有 ZDF 大鼠、GK 大鼠、OLETF 大鼠、SDT 大鼠以及 kk 小鼠、db/db 小鼠、ob/ob 小鼠等作为自发性 2 型糖尿病鼠模型。自发性糖尿病鼠虽不需药物干预, 但其价格较 SD 大鼠及 Wistar 大鼠等昂贵, 而且饲养条件也较为苛刻。在老鼠性别的选择上, 雄性鼠能够排除雌激素对骨

基金项目: 2011 年国家自然科学基金 (81160486); 广西名老中医民族医传承工作室建设项目 桂卫中 [2014]9 号文件

* 通讯作者: 李双蕾, Email: lslei@126.com

代谢作用的影响。

高血糖和高血脂被认为是有助于 2 型糖尿病的发病机制的条件^[1]。多数研究人员在选择药物性造模方法时,先将购进的大鼠或小鼠适应性喂养 1 周,再予高糖高脂或者高脂饲料喂养 8~12 周以诱导胰岛素抵抗,为造模作前期准备。高糖高脂饲料未有统一的配制方法。有学者^[2]以碳水化合物 50%,脂类 25%,蛋白质 17%,麸皮 7%,酵母粉 0.5%,盐 0.5% 自制高脂饲料。也有学者是在普通饲料基础上添加 20% 蔗糖,10% 猪油,10% 蛋黄,而热量不作限制制作高糖高脂饲料^[3]。某些自发性糖尿病大鼠或小鼠采用由提供动物模型的公司配制专用饲料饲养以诱导糖尿病的发生。饲料中脂肪含量可以影响 KK 小鼠的血糖值^[4]。有的高糖高脂饲料配方为:10% 果糖,10% 猪油,10% 蛋黄,5% 胆固醇,0.2% 胆酸盐^[5]。

2 造模方法

2.1 采用链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ) 造模

化学药物 STZ 诱导是目前常用的用于 2 型糖尿病的造模方法。高糖高脂饮食饲养诱导胰岛素抵抗后腹腔注射小剂量 STZ 可成功诱导 2 型糖尿病模型。刘亚平^[3]采用 12 周龄的雌性 Wistar 大鼠适应性喂养 1 周后,再以高糖高脂饲料喂养 8 周,禁食 12 小时后予左下腹注射 STZ (临用前经 0.1 mmol/L, pH 4.2 的柠檬酸盐缓冲液溶解配制成 2% 的 STZ,按 30 mg/kg,隔 2 周 1 次,共注射 2 次),末次注射 1 周后行腹腔内葡萄糖耐量试验。还有研究者采用 SD 大鼠高糖高脂饲料喂养 8 周后 1 次性注射低剂量 STZ (30 mg/kg) 造模^[6,7]。吕燕^[8]以 18 月龄 Wistar 大鼠高脂饲料喂养 4 周后予 30 mg/kg STZ (以 0.1 mmol/L 柠檬酸缓冲液 pH = 4.4 在冰浴中配制成 10 mg/ml 的 STZ 液),再以高脂饲料喂养 4 周后监测血糖。张彬^[9]等人以 0.1 mmol/L 的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液冰浴下配成 0.5% (10 g/L) 的 STZ,在健康成年雄性 Wistar 大鼠适应性喂养 1 周后禁食 12 h,以 40 mg/kg 一次性注射,于注射后 3 d 和 7 d 分别测空腹血糖。还有以雄性 Wistar 大鼠先适应性喂养 1 周后,予高糖高脂饲料喂养至第 12 周将 30 mg/kg STZ (以 pH = 4.2 的 0.1 mmol/L 柠檬酸缓冲液配制成 1% 的 STZ) 腹腔注射^[10]。Myoung Heo^[11]等人以链脲佐菌素 (50 mg/kg 的体重) 新鲜溶解在 0.1 M 的柠檬酸盐缓冲液 (pH 4.5)。也有学者采用尾静脉注射链脲佐菌素 (STZ, 溶解于 0.1

mol/L 的柠檬酸钠缓冲液 pH 值 4.0), 30 mg/kg, 2 周后,糖尿病组饲料由全价动物饲料改为自制高脂饲料饲养 3 周后追加注射 1 次,方法同前^[2]。综上所述,用于 2 型糖尿病大鼠造模都是以小剂量 STZ 为主,一般认为大剂量的 STZ 则会造成 1 型糖尿病模型。

2.2 采用四氧嘧啶 (Alloxan, ALX) 造模

不同剂量的四氧嘧啶对 SD 大鼠糖尿病模型稳定性的影响中提到按 120 mg/100 g 体重皮下注射时成模率高,且模型稳定,死亡率低,为最适宜皮下给药剂量,并且以测定的血糖 > 9.99 mmol/L,尿糖为 ++ 以上者为造模成功的 2 型糖尿病大鼠^[12]。用 ICR 小鼠行尾静脉注射四氧嘧啶溶液 (按 60 mg/kg 剂量) 造成小鼠高血糖模型,造模 72 h 后,测定小鼠空腹血糖 (FBG),空腹血糖的模型成功标准为 ≥ 11.0 mmol/L^[13]。ALX 机制为破坏胰腺 β 细胞,常用于诱导 1 型糖尿病,更多研究偏向使用造成 1 型糖尿病动物模型,较少有文献明确提出造模为成功 2 型糖尿病模型。而采用较高剂量造模所形成的模型是否为 2 型糖尿病模型,有待进一步考证。

2.3 采用自发性糖尿病大鼠或小鼠造模

雄性 KKAy/Ta 小鼠在 10 周龄时就出现血糖异常症状 (血糖 ≥ 13.9 mmol/L),之后血糖继续升高,于 12 周龄达到最高值便逐渐降低但一直维持较高水平直至实验结束;而雌性 KK-Ay/Ta 小鼠于 12 周龄出现血糖异常现象,持续升高于 18 周龄达到最高值^[14]。有研究显示 KK/Upj-Ay/J 小鼠在 10 周龄时达到 7.0 mmol/L 以上。KK/Upj-Ay/J 小鼠在 10 周龄左右空腹血糖值达到糖尿病发病水平,基本上出现糖尿病的症状,是可用于 II 型糖尿病研究的自发型动物模型,配合高能量饮食饲喂可获得更好的研究效果^[15]。

3 动物模型血糖指标

3.1 以空腹血糖或随机血糖作为标准

以 STZ 造模后 3 d 和 7 d 分别测空腹血糖,其中空腹血糖值 ≥ 16.7 mmol/L,尿糖 (+++) 认为造模成功^[9]。亦有以 STZ 造模后高脂饲料继续喂养四周,再测随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L 为成模标准^[8]。也有在给药后 72 h 测空腹血糖,以空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L 且血糖稳定 5 d 者视为造模成功^[10]。Myoung Heo^[11]于 STZ 注射 72 小时后通过测定空腹血糖水平 ≥ 150 mg/dl 视为等同待观察的 2 型糖尿病患者。Tarique Anwer^[17]则以 STZ 造模 90d 后空

腹血糖水平 ≥ 200 mg/ml 作为糖尿病成模标准。叶茂茂^[2]以第二次 STZ 造模 5 周后测糖尿病大鼠血糖,以血糖高于 16.7 mmol/L 为标准,纳入实验。糖尿病血糖值标准没有上限,只通过血糖水平评判是否为 2 型糖尿病模型存在局限性,根据 1 型与 2 型糖尿病在胰岛功能方面的区别,现也有学者根据血糖水平结合胰岛素功能评价是否为造模成功。贾春莉^[18]等人在研究中提到以高糖高脂饲料喂养 8 周禁食 12 小时后予 STZ(30 mg/kg)注射,再 1 周后尾静脉取血测空腹血糖 ≥ 7.8 mmol/L,且伴有胰岛素抵抗者作为 2 型糖尿病模型。

3.2 糖耐量试验

糖耐量试验目前常见有 2 种方法,包括口服葡萄糖耐量试验(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)和腹腔注射葡萄糖耐量试验(Introperitoneal Glucose Tolerance Test, IPGTT)。王亮^[6]在其实验中予 OGTT 评价糖尿病成模标准:先将大鼠禁食 12 h,再测空腹血糖,然后按 5 g/kg 体重葡萄糖溶液灌胃,其后分别于 30 min、60 min、120 min 通过尾静脉采血测血糖,但在其文章中未提及具体成模时血糖标准,仅在正常组与对照组之间作比较。Ghezzi^[16]等人通过先禁食 12 h,测定空腹血糖,再以 20% 的葡萄糖溶液按 2 g/kg 体重进行 OGTT 试验,分别测定 30 min、60 min、120 min 时血糖。还有以第 28 天灌服葡萄糖溶液 3 g/kg,小鼠尾尖取血,测定小鼠灌胃前(0 min)及灌胃后 30、60、120 min 的血糖值^[13]。刘亚平^[3]以造模 1 周后行 IPGTT 测空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 11.1 作为糖尿病成模标准。胡晨^[19]以高脂高糖饲料喂养雄性 SD 大鼠 5 周后,禁食 12 小时,腹腔注射小剂量链脲佐菌素(STZ, 30 mg/kg),72 小时后做口服糖耐量实验(OGTT),选择 0 时、2 小时血糖分别大于 7.0 和 11.1 mmol/L 的大鼠为合格 2 型糖尿病大鼠模型。

4 骨代谢异常

4.1 药物性造模

有实验表明以 STZ 在造模成功后 20 周处死大鼠,测定大鼠腰椎和股骨 BMD、灰干重比及生物力学指标,显示糖尿病组大鼠存在明显骨量低下,其腰椎及股骨 BMD 显著降低。但在其实验中,其选择为雌性 Wistar 大鼠。且实验结束时大鼠总周龄为 41 周,未能排除雌性激素及年龄对骨代谢的影响^[3]。另有学者在造模后 0 周及造模后 12 周分别取大鼠股骨颈制片观察骨小梁微观形态计量比较,造模后

12 周糖尿病鼠骨小梁占骨髓腔体积百分比、骨小梁厚度、骨小梁数目均减少,差异有统计学意义^[10]。

4.2 自发性 2 型糖尿病鼠

朱紫薇^[21]通过观察 2 型糖尿病模型 8 周龄及 28 周龄 G K 鼠胫骨、股骨骨密度均明显低于对照组同周龄的 Wistar 鼠,可见 2 型糖尿病大鼠骨密度显著低于正常鼠。也有学者观察雄性 ZDF 鼠在 9-11 周龄时发展为 2 型糖尿病鼠,21 周龄时,其股骨远端、股骨干及腰椎的骨矿物质密度(BMD)与非糖尿病鼠相比均下降^[22]。徐飞^[23]采用雄性 8 周龄 KK/Upj-Ay/J 小鼠常规饲料喂养 2 周,每 3 天测血糖,连续 2 次血糖值 ≥ 200 mg/dl 认为发生糖尿病,再喂养 12 周后处死测定相关指标,与雄性 C57BL/6 小鼠相比较,糖尿病组小鼠体内成骨代谢水平下降,溶骨代谢水平增强,骨密度明显降低。

4.3 特殊类型

特殊类型是指老年性 2 型糖尿病性骨质疏松大鼠及去势大鼠 2 型糖尿病骨质疏松模型的制备。前者中年龄占一定的主导因素,后者包括卵巢去势引起雌性激素缺失所导致的存在骨代谢的异常因素。有研究报道雄性 Wistar 大鼠以 STZ 造模后 18 月龄处死制备的老年性 2 型糖尿病大鼠,其腰椎和股骨骨密度明显低于正常对照组^[20]。以 T2DM 造模后 1 周行双侧卵巢切除术,于卵巢去势手术后当日记为 0 周时,后每隔 4 周观察血糖及骨密度等指标,于第 8、12 周糖尿病去势大鼠骨密度下降最明显,未去势 T2DM 大鼠次之^[24]。

5 小结

目前制备 2 型糖尿病模型鼠的标准不一,在诸多方面存在争议。笔者认为,2 型糖尿病骨质疏松模型应该首先考虑与人类 2 型糖尿病骨质疏松的病理生理相似,但因为人类疾病发生更为复杂,影响因素更多,所以要求动物模型在各个方面完全与人类 2 型糖尿病骨质疏松症的临床表现一致是很困难的。因此,应该根据研究目的的不同,动物模型侧重表现其某一阶段、某些症状或一些病理生理变化,作为观察特定阶段和指征的病理模型是较为可行的方法。而且,实验研究中所选骨质疏松观察指标应尽可能的全面,尽可能选用动物后肢骨和腰椎骨作为全身四肢骨与中轴骨的代表进行分析,与人类常用的下肢及椎体检测方法相一致。同时需综合骨量、微结构、力学特性和生化代谢状况等 4 个方面的信息才能得到较为准确的判断。应该根据研究目的选

取合适的检测指标及方法,方可探索骨质疏松发病机制,寻找骨质疏松治疗方法提供坚实基础。动物实验它在一定程度上反映了人类的某些状况及指标,需要我们进一步探索及完善。

【参 考 文 献】

- [1] Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or obesity dependent diabetes mellitus? *Obesity Reviews*, 2000, 1: 57-59.
- [2] 叶茂茂,李慧吉,武成,等. 光电结合应激法对糖尿病大鼠心理应激病证结合模型制作的实验研究. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19(3): 274-275.
YE Maomao, LI Huiji, WU Cheng, et al. Experimental study of electrical stress method combines psychological stress in diabetic rat models produced by the disease and syndrome. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine*, 2013, 19(3): 274-275. (in Chinese)
- [3] 刘亚平,季虹,荣海钦,等. 2 型糖尿病雌性大鼠骨代谢的特点. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14(1): 35-38.
LIUYaping, JI Hong, RONG Haiqin, et al. Changes of bone mineral density and bone biomechanics in type 2 diabetic model of female rats. *Chin J Osteoporos*, 2008, 14(1): 35-38. (in Chinese)
- [4] 张晓娟,田玉书,刘云波,等. 影响 II 型糖尿病动物模型 KK/Upj_Ay/J 小鼠血糖的因素. *中国比较医学杂志*, 2007, 17(1): 15-17.
ZHANG Xiaojuan, TIAN Yushu, LIU Yunbo, et al. Effect Factors on Blood Glucose of KK/Upj_Ay/J Mice. *Chinese Journal Of Comparative Medicine*, 2007, 17(1): 15-17. (in Chinese)
- [5] 杜娟,柯亭羽,彭嘉睿,等. 大鼠 2 型糖尿病模型制备方法探讨. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(9): 13-16.
DU Juan, KE Tingyu, PENG Jiarui, et al. Research on Model Preparation of Rats with T2DM. *Journal of Kunming Medical University*, 2014, 35(9): 13-16. (in Chinese)
- [6] 王亮,马远征,曾晓,等. 2 型糖尿病大鼠模型建立及骨密度特点研究. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 16(5): 331-333.
WANG Liang, MA Yuanzheng, ZENG Xiao, et al. Establishing type-2 diabetic rat model and characters of bone mineral density. *Chin J Osteoporos*, 2010, 16(5): 331-333. (in Chinese)
- [7] 刘振东,刘亚江,高敏伟,等. 2 型糖尿病大鼠骨折愈合障碍与体内晚期糖基化终末产物的变化. *中国组织工程研究*, 2014, 18(20): 3122-3126.
Liu Zhendong, Liu Yajiang, Gao Minwei, et al. Impaired fracture healing and change of advanced glycation end products in vivo in type 2 diabetes rats. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2014, 18(20): 3122-3126. (in Chinese)
- [8] 吕燕,黄昶荃. 胰岛素抵抗在 2 型糖尿病时血清维生素 D3 和骨密度变化中的意义. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(4): 372-374.
LV Yan, HUANG Changquan. Effect of insulin resistance on the changes of serum 1,25-(OH)₂D₃ and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus. *Chin J Osteoporos*, 2014, 20(4): 372-374. (in Chinese)
- [9] 张彬,黄碧坤,王旭明,等. 二甲双胍和辛伐他汀联用药对糖尿病大鼠骨密度变化的实验研究. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(7): 661-663.
ZHANG Bin, HUANG Bikun, WANG Xuming, et al. Experimental study of the effect of metformin combined with simvastatin on the change of bone mineral density in diabetic rats. *Chin J Osteoporos*, 2013, 19(7): 661-663. (in Chinese)
- [10] 姚红,郝光霞,郭敏,等. 骨细胞 GLP-1 受体表达对 2 型糖尿病大鼠骨微结构的影响. *中华骨质疏松和骨矿盐杂志*, 2014, 7(2): 155-160.
YAO Hong, XI Guangxia, GUO Min, et al. Affect of GLP-1 receptor expressed of bone cells on the bone microstructure in the type 2 diabetic rats. *Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res*, 2014, 7(2): 155-160. (in Chinese)
- [11] Myoung Heo, Eunjung Kim. Effects of Endurance Training on Lipid Metabolism and Glycosylated Hemoglobin Levels in Streptozotocin-induced Type 2 Diabetic Rats on a High-fat Diet. *J. Phys. Ther. Sci.* 2013, 25(8): 989-992.
- [12] 古筱茹. 不同剂量四氧嘧啶皮下注射对大鼠糖尿病模型稳定性的影响. *天津药学*, 2007, 19(1): 16-17.
GU Xiaoru. The effects of different doses of subcutaneous injection of alloxan in the stability of diabetic rat model. *Tianjin Pharmacy*, 2007, 19(1): 16-17. (in Chinese)
- [13] 樊利娜,张鑫,南星梅,等. 昆仑雪菊对四氧嘧啶致糖尿病小鼠脂肪代谢的影响. *中药材*, 2013, 36(12): 2011-2013.
FAN Lina, ZHANG Xin, NAN Xingmei, et al. The Coreopsis tinctoria Nutt to the effects of glucose and lipid metabolism in alloxan induced diabetic mice. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2013, 36(12): 2011-2013. (in Chinese)
- [14] 李娜,张周. II 型糖尿病 KK-Ay/Ta 小鼠部分生物学特性分析. *上海交通大学学报(农业科学版)*, 2009, 27(4): 341-345.
LI Na, ZHANG Zhou. Study on Biological Characteristics of Type 2 Diabetic KK-Ay/Ta Mice. *Journal Of Shanghai Jiaotong University (Agricultural Science)*, 2009, 27(4): 341-345. (in Chinese)
- [15] 刘旭,吴旭颖,王宇,等. KK/Upj_Ay/J 小鼠主要脏器重量和血液生理生化指标的观察. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(5): 52-55.
LIU Xu, WU Xuying, WANG Yu, et al. The study on organ weights, blood physiological and biochemical parameters of KK/Upj_Ay/J mice. *Chinese Journal Of Comparative Medicine*, 2014, 24(5): 52-55. (in Chinese)
- [16] Ana Carolina Ghezzi, Lucieli Teresa Cambri, José Diego Botezelli, et al. Metabolic syndrome markers in Wistar rats of different ages. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2012, 4(1): 16.
- [17] Anwer T, Sharma M, Khan G, et al. Rhus coriaria ameliorates insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) rats. *Acta Pol Pharm.* 2013, 70(5): 861-867.

[18] 贾春利, 张莉莉, 何金花, 等. 2 型糖尿病骨质疏松大鼠肝组织 P3IK、Akt1、Akt2、NFkB 表达. 中华医学会第六次全国骨质疏松和骨矿盐疾病学术会议论文汇编[C]. 中华医学会、中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 2011:126-127.
JIA Chunli, ZHANG Lili, HE Jinhua, et al. The expression of liver tissue P3IK, Akt1, Akt2, in Type 2 diabetic osteoporosis, Chinese Medical Association Sixth National Osteoporosis and bone mineral disease Conference Papers Series[C]. Chinese Medical Association, Chinese Medical Association of osteoporosis and bone mineral disease branch, 2011:126-127. (in Chinese)

[19] 胡晨. 梅连消渴胶囊协同二甲双胍对实验性糖尿病治疗的增效作用[D]. 南方医科大学(硕士学位论文). 2012.
HU Chen. Synergistic effect of Mei lian Xiao ke capsule in combination with metformin in experimental models of Type II Diabetes [D]. Southern Medical University (Master's Dissertation), 2012. (in Chinese)

[20] 黄昶荃, 陈建梅. 老龄 2 型糖尿病大鼠肾 1- α 羟化酶与骨密度变化的研究. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(1):33-35.
HUANG Xuquan, CHEN Jianmei. Study on renal 1-[alpha] hydroxylase variation and bone mineral density in type 2 diabetic rats in elder age. Chin J Osteoporos. 2006, 12(1):33-35. (in Chinese)

[21] 朱紫薇, 金晖. 糖尿病大鼠骨密度特点及其骨髓间充质干细胞骨向分化能力的观察. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(增刊):396.
ZHU Ziwei, JIN Hui. BMD characteristics and the ability of differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells was observed in diabetic rats. Chin J Diabetes Mellitus. 2012, 4(Supplement):396. (in Chinese)

[22] Hamann C, Goettsch C, Mettelsiefen J, et al. Delayed bone regeneration and low bone mass in a rat model of insulin-resistant type 2 diabetes mellitus is due to impaired osteoblast function. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011, 301(6):1220-1228.

[23] 徐飞, 董永辉, 黄鑫, 等. 2 型糖尿病对小鼠骨代谢的影响. 中国骨质疏松杂志. 2014, 20(3):238-241.
XU Fei, DONG Yonghui, HUANG Xin, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism: an in vivo study. Chin J Osteoporos. 2014, 20(3):238-241. (in Chinese)

[24] 杨洁. GLP-1R、PKA 在 2 型糖尿病骨质疏松大鼠肝组织表达[D]. 河北医科大学硕士学位论文. 2013.
YANG Jie. GLP-1R、PKA expression in the liver of Type 2 Diabetic Osteoporosis Rats [D]. Hebei Medical University (Master's Dissertation), 2013. (in Chinese)

(收稿日期: 2014-12-13)