

# 用不同低硒动物模型研究胰岛功能的比较

张桂珍, 卢佳, 刘霆, 薄立华

(吉林大学中日联谊医院(第三临床医学院)中心研究室, 长春 130031)

**【摘要】目的:** 观察膳食控制方法诱导的不同低硒动物模型胰岛代谢及功能的变化, 进一步优化氧化侵袭与胰岛  $\beta$  细胞损害关系的动物模型研究。**方法:** 分别应用天然、人工半合成低硒饲料、低硒附加一次大剂量注射 STZ、小剂量多次注射 STZ 方法, 诱导大鼠胰岛  $\beta$  细胞损害模型, 观察自由基代谢与胰岛  $\beta$  细胞功能。**结果:** 4 种模型鼠不同程度地表现为全血和胰腺 GSH-Px 活性显著低于非低硒组; 血清 LPO 与胰腺 MDA 含量显著高于非低硒组; 血清和胰腺组织胰岛素、C 肽含量明显低于对照组。补充硒或/和维生素 E 组, 血和胰腺 GSH-Px 活性明显高于对照组; 血清 LPO 与胰腺 MDA 含量则低于对照组; 血清和胰腺组织胰岛素、C 肽含量亦显著高于对照组。**结论:** 4 种动物模型中以低硒附加小剂量、多次注射 STZ 诱导胰岛损害动物模型, 更适合于氧化侵袭与胰岛  $\beta$  细胞损害关系的研究。

**关键词:** 硒缺乏; 动物模型; 氧化侵袭; 胰岛; 糖尿病

**中图分类号:** R151.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 0512-7955(2003)04-0409-05

氧化侵袭与胰岛损害的关系一直受到人们的关注<sup>[1-5]</sup>, 但由于实验研究应用动物模型不同, 所得资料比较分散, 难以系统提供氧化侵袭与胰岛损害的科学依据。为了进一步在营养学领域优化  $\beta$  细胞受损机制动物模型研究, 本研究分别设计天然低硒饲料、半合成饲料及低硒饲料基础上化学药物诱导糖尿病模型方法, 比较不同动物模型从氧化侵袭引起胰岛代谢偏移到实验性糖尿病发作的特点, 并同步施以抗氧化微量营养素(antioxidative micronutrients, AM)对胰岛  $\beta$  细胞进行保护, 为胰岛氧化侵袭损害的实验研究筛选更好的动物模型。

## 1 材料与 方法

### 1.1 动物与饲料

吉林大学白求恩医学部实验动物部提供的 Wistar 封闭群大鼠 267 只, 雌雄各半, 体重(100 ± 10) g。分别饲以天然饲料: 以我国低硒地区种植的

玉米和大豆为主, 组成(%)为<sup>[6]</sup>: 玉米 89、大豆 10、食盐 1。鱼肝油 50 mg/kg diet, VE 15.21 mg/kg diet, Se 0.007 mg/kg diet。半合成低硒饲料组成<sup>[7]</sup>(%): 低硒酵母(torula yeast) 30、低硒玉米淀粉(co in starch) 61、花生油 5、混合盐(mineral mix) 3、混合维生素(vitamin co in starch) 1、Se 0.014 mg/kg diet, VE 5.24 mg/kg diet。低硒基础上诱导实验性糖尿病大鼠模型饲料组成<sup>[10]</sup>(%)为: 玉米面 48、黄豆面 20、高粱面 7、麸子面 15、鱼粉 5、骨粉 2.5、酵母粉 2.5、精盐 0.5。Se 0.147 mg/kg diet, VE 46 mg/kg diet。

### 1.2 动物模型分组与实验方法

1.2.1 天然低硒饲料动物模型: 分为 5 组, 每组 12 只鼠, 分别为单纯低硒组、补硒组、补 VE 组、联合补硒和 VE 组、正常对照组。各组饲料组成见表 1。大鼠群笼饲养, 自由摄食, 饮用自来水, 每周测体重 1 次, 饲养至 4 个月时, 经乙醚麻醉, 眼眶血管取动静脉混合血, 分离血清。取胰腺组织置液氮 5~ 10 min 后, 融冻在 4 条件下制备组织匀浆, 9 000 r/min 离心 30 min, 分离上清液, 测定全血及胰腺 GSH-PX 活性<sup>[8]</sup>、血清 LPO 含量<sup>[9]</sup>。应用中国同位素总公司提供的放免药盒检测血清及胰腺匀浆胰岛

收稿日期: 2003-07-02

基金项目: 国家自然科学基金(No. 39870667); 吉林省科委国际合作项目(No. 20020704); 吉林大学中日联谊医院重点项目基金

作者简介: 张桂珍(1955-), 女, 医学博士, 教授, 博士生导师

### 素、C 肽含量。

1.2.2 低硒人工半合成饲料动物模型: 分为 7 组, 每组大鼠 12 只。为低硒低 VE 组; 单纯低硒组; 单纯低 VE 组; 补硒组; 补 VE 组; 联合补硒和 VE 组; 正常对照组。各组饲料组成见表 1。饲养至 9 w, 观察指标及实验方法同 1.2.1。

1.2.3 大鼠低硒模型基础上一次性注射链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导糖尿病动物模型:

Wistar 大鼠 63 只, 分为 6 组: 低硒低 VE 组; 低硒组; 补硒组; 补 VE 组; 联合补硒和 VE 组; 正常对照组。各组饲料组成见表 1。大鼠自由摄食, 低硒半合成饲料, 饮用自来水, 动态监测全血 GSH-Px 活力判断低硒鼠模型 (Se-VE-及 Se-组), 全血 GSH-Px 活力水平低于正常组酶活力 40% 为判定标准。低硒模型形成后, 腹腔注射 1.25% STZ (Sigma 公司, 用 pH 4.75 枸橼酸钠缓冲液配制), 37.5 mg/kg bw, 尿糖 + + +, 持续 2 w 以上定为糖尿病。继续饲养 4 w, 饲养结束时, 大鼠处理方法同 1.2.1, 观察指标为胰腺 GSH-Px、SOD 活力水平和血清、胰腺胰岛素含量。

1.2.4 STZ 小剂量、多次注射诱导大鼠 DM 模型:

Table 1 Composition of the diets in various animal groups (mg/kg)

Group	Natural diet		Artificial semisynthetic diet		Injection of one dosage STZ	
	Se	VE	Se	VE	Se	VE
Se	0.007	12.46	0.0146	30.24	0.0064	30.24
Se <sup>+</sup>	0.207	12.46	0.2146	5.24	0.2064	6.07
VE <sup>+</sup>	0.007	512.46	0.0146	505.24	0.0064	506.07
Se <sup>+</sup> VE <sup>+</sup>	0.207	512.46	0.2146	505.24	0.2064	506.07
Stock diet	0.147	46.00	0.1460	46.00	0.1470	46.00
Se <sup>-</sup> VE <sup>-</sup>			0.0146	5.24	0.0064	6.07
VE <sup>-</sup>			0.1146	5.24		

## 2 结果

### 2.1 天然和人工半合成低硒饲料大鼠模型的实验结果 (表 2)

天然低硒饲料喂养大鼠, 全血和胰腺组织的 GSH-Px 活性显著低于对照组, 血清 LPO 与胰腺 MDA 含量显著高于对照组; 在天然低硒饲料中补一定剂量硒, GSH-Px 活力明显增高 ( $P < 0.01$ ), 胰腺 MDA 含量明显降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 尽管 VE<sup>+</sup> 组 GSH-Px 活性变化不明显, 但胰腺 MDA 含量显著低于 Se<sup>-</sup> 组, ( $P < 0.01$ , 表 2)。

天然低硒饲料喂养大鼠 Se<sup>+</sup>, VE<sup>+</sup> 各组不仅血清胰岛素 C 肽含量明显高于 Se<sup>-</sup> 组, 而且胰腺匀浆内的胰岛素 C 肽含量也显著高于 Se<sup>-</sup> 组 ( $P < 0.05$ ,

分为 5 组, 每组 12 只, 以正常饲料, 适应性饲养 1 w 后, 按体重随机分为: 1. 糖尿病模型对照组 (Model); 2. 钒+ 硒+ VE 组 (V+ Se+ VE); 3. 铬+ 硒+ VE 组 (Cr+ Se+ VE); 4. 钒+ 铬+ 硒+ VE 组 (V+ Cr+ Se+ VE); 5. 正常对照组 (stock diet)。1~4 组制备 DM 模型。以 pH 4.4 枸橼酸钠缓冲液配制成 1.25% STZ, 按 30 mg/kg bw 腹腔注射, 每周一次, 连注 4 次, 应用血糖测试仪监测空腹血糖水平。2~4 组微量营养素添加以灌胃形式完成, 灌胃量 Se 2~4 组 100 μg/kg bw、VE 100 mg/kg bw; 钒 2、4 组 1.2 mg/kg bw; Cr 2、3 组 100 μg/kg bw。微量营养素在造模 1 w 后开始灌胃授予, 连续 10 w, 处死动物。检测胰腺组织自由基代谢及胰岛功能指标。

### 1.3 微量营养素来源

各动物模型补充 VE 均为醋酸 VE, 上海化学试剂二厂生产; 1.2.1, 1.2.2, 1.2.3 所用补充 Se 均为亚硒酸钠, Sigma 公司产; STZ 小剂量多次注射模型 Se 补充为硒酸脂多糖, 上海天赐福生物公司; 钒以正钒酸钠 (Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> · 12H<sub>2</sub>O) 形式添加 (上海化学试剂二厂), Cr 以富铬酵母形式 (北京中国科学院高能物理所) 添加。

$P < 0.01$ , 表 2)。

### 2.2 大鼠半合成低硒饲料模型实验结果

大鼠半合成低硒饲料喂养大鼠, 全血及胰腺 GSH-Px 活力不同程度地显著低于正常对照组, 血清 LPO 及胰腺 MDA 含量高于对照组; Se<sup>+</sup>, Se<sup>+</sup>VE<sup>+</sup> 组血及胰腺 GSH-Px 活力显著高于 Se<sup>-</sup> 组, LPO、MDA 含量不同程度地显著低于 Se<sup>-</sup>VE<sup>-</sup> 组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); VE<sup>-</sup> 组 (饲料含硒量不低), 酶活性水平也显著高于 Se<sup>-</sup>VE<sup>-</sup> 组 ( $P < 0.01$ ); VE<sup>-</sup> 组酶活力无显著改变, 但血清 LPO、胰腺 MDA 含量显著低于 Se<sup>-</sup>VE<sup>-</sup> 组 ( $P < 0.01$ , 表 2)。

Se<sup>-</sup>VE<sup>-</sup> 组、Se<sup>-</sup> 组的血清与胰腺匀浆的胰岛素 C 肽水平明显低于正常对照组。Se<sup>+</sup>VE<sup>+</sup> 组血清与胰腺匀浆的胰岛素 C 肽水平显著高于 Se<sup>-</sup>VE<sup>-</sup>

组( $P < 0.01$ , 表 2)。

Table 2 The free radical metabolism and islet functions in the rats fed with natural Se-deficient diets ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	n	GSH-Px		LPO	MDA	Insulin		C-peptide	
		Blood (u/ml)	Pancreas (u/mg protein)	Serum (u/ml)	Pancreas (nmol/mg protein)	Serum (mu/L)	Pancreas (mol/L)	Serum (μg/L)	Pancreas# (μg/L)
Natural Se-deficient diets									
Se <sup>-</sup>	10	7.81 ± 3.09	0.020 ± 0.008	12.09 ± 2.01	2.32 ± 0.98	19.56 ± 8.09	33.42 ± 12.99	1.03 ± 0.48	72.23 ± 21.25
Se <sup>+</sup>	10	32.05 ± 5.13 <sup>b</sup>	0.068 ± 0.016 <sup>b</sup>	10.62 ± 1.35	1.12 ± 0.33 <sup>a</sup>	22.61 ± 10.01	55.46 ± 19.21 <sup>a</sup>	2.40 ± 1.01 <sup>a</sup>	112.54 ± 41.73 <sup>a</sup>
VE <sup>+</sup>	10	12.85 ± 6.33	0.039 ± 0.013	10.81 ± 1.10	1.02 ± 0.91 <sup>a</sup>	33.50 ± 10.78 <sup>a</sup>	60.29 ± 21.05 <sup>a</sup>	2.68 ± 1.20 <sup>a</sup>	153.22 ± 61.22 <sup>b</sup>
Se <sup>+</sup> VE <sup>-</sup>	10	54.32 ± 10.8 <sup>b</sup>	0.094 ± 0.028 <sup>b</sup>	10.41 ± 1.79	0.80 ± 0.22 <sup>a</sup>	14.29 ± 9.40 <sup>b</sup>	65.70 ± 15.08 <sup>b</sup>	2.48 ± 0.98 <sup>a</sup>	168.94 ± 68.23 <sup>b</sup>
Stock diet	10	23.1 ± 4.67 <sup>b</sup>	0.052 ± 0.021 <sup>a</sup>	9.74 ± 0.72 <sup>a</sup>	1.11 ± 0.35 <sup>a</sup>	45.03 ± 17.69 <sup>b</sup>	63.51 ± 12.74 <sup>a</sup>	2.67 ± 1.08 <sup>a</sup>	135.41 ± 42.66 <sup>b</sup>
Semisynthetic Se-deficient diets									
Se <sup>-</sup> VE <sup>-</sup>	12	11.92 ± 4.06	13.16 ± 4.06	9.11 ± 0.26	3.05 ± 1.06	51.25 ± 12.48	5.08 ± 1.92	0.099 ± 0.036	4.41 ± 1.03
Se <sup>-</sup>	12	11.86 ± 3.57	11.12 ± 3.60	9.34 ± 1.63	3.46 ± 1.29	52.66 ± 11.81	4.87 ± 2.03	0.094 ± 0.038	3.94 ± 1.05
VE <sup>-</sup>	12	26.81 ± 4.92 <sup>d</sup>	20.55 ± 5.71 <sup>d</sup>	7.52 ± 0.71	2.44 ± 0.65	70.11 ± 19.98	6.12 ± 2.05	0.140 ± 0.005	5.21 ± 2.10
Se <sup>+</sup>	12	33.42 ± 4.08 <sup>d</sup>	26.39 ± 6.23 <sup>d</sup>	7.15 ± 0.49 <sup>c</sup>	1.85 ± 0.61 <sup>c</sup>	76.08 ± 18.51 <sup>c</sup>	9.21 ± 3.56 <sup>c</sup>	0.205 ± 0.046 <sup>d</sup>	6.49 ± 1.30 <sup>c</sup>
VE <sup>+</sup>	12	14.21 ± 4.19	15.40 ± 4.62	6.21 ± 0.75 <sup>d</sup>	1.13 ± 0.31 <sup>d</sup>	85.64 ± 10.76 <sup>d</sup>	11.89 ± 4.43 <sup>d</sup>	0.188 ± 0.051 <sup>d</sup>	6.77 ± 1.42 <sup>c</sup>
Se <sup>+</sup> VE <sup>+</sup>	12	36.03 ± 7.08 <sup>d</sup>	26.85 ± 7.39 <sup>d</sup>	6.09 ± 0.63 <sup>d</sup>	1.25 ± 0.45 <sup>d</sup>	83.22 ± 8.03 <sup>d</sup>	10.99 ± 3.08 <sup>d</sup>	0.181 ± 0.034 <sup>d</sup>	6.69 ± 1.01 <sup>c</sup>
Stock diet	12	26.52 ± 8.33 <sup>d</sup>	24.94 ± 4.49 <sup>d</sup>	6.03 ± 0.56 <sup>d</sup>	1.65 ± 0.48 <sup>d</sup>	69.64 ± 9.86 <sup>d</sup>	16.81 ± 4.93 <sup>d</sup>	0.298 ± 0.051 <sup>d</sup>	7.02 ± 1.06 <sup>c</sup>

In natural Se-deficient diets: c-peptide, pancreas, homogenized tissue 1:10, compared with Se<sup>-</sup> group: a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$

In semisynthetic Se-deficient diets: Insulin, pancreas, homogenized tissue 1:200; c-peptide, pancreas, 1:100; GSH-Px, pancreas 1:10 compared with Se<sup>-</sup>VE<sup>-</sup> group, c:  $P < 0.05$ ; d:  $P < 0.01$

### 2.3 低硒基础上复加一次性注射STZ诱导糖尿病模型的实验结果

低硒复加注射STZ大鼠, Se<sup>-</sup>组血及胰腺GSH-Px活力显著低于正常对照组; Se<sup>+</sup>、Se<sup>+</sup>VE<sup>+</sup>组酶活力显著高于Se<sup>-</sup>VE<sup>-</sup>组( $P < 0.01$ )。Se<sup>-</sup>VE<sup>-</sup>组DM大鼠SOD活力亦明显低于对照组; 补充一定剂量Se或/和VE后各组胰腺SOD活力均不同程度地明显增高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ , 表3)。

Se<sup>-</sup>VE<sup>-</sup>、Se<sup>-</sup>组血清与胰腺匀浆的胰岛素C肽水平明显低于补充Se或/和VE各组; Se<sup>+</sup>、VE<sup>+</sup>

和Se<sup>+</sup>VE<sup>+</sup>组血清与胰腺匀浆的胰岛素及C肽水平均明显高于Se<sup>-</sup>VE<sup>-</sup>组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ , 表3)。

### 2.4 STZ小剂量、多次注射诱导大鼠DM模型实验结果

Cr+ Se+ VE、V + Cr+ Se+ VE组大鼠血清GSH-Px活性明显高于模型对照组( $P < 0.01$ ), V + Cr+ Se+ VE组胰腺组织MDA含量明显低于模型组( $P < 0.05$ , 表3)。血清胰岛素含量各组变化不明显。V + Cr+ Se+ VE组胰腺匀浆胰岛素含量明显高于模型对照组( $P < 0.01$ , 表3)。

Table 3 The free radical metabolism and islet functions in the DM rats induced by injection of one high dosage STZ ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	n	GSH-Px pancreas (u/mg protein)	SOD pancreas (u/ml)	Insulin	
				Serum (mu/L)	Pancreas (mu/L)
Injection of one high dosage STZ					
Se <sup>-</sup> VE <sup>-</sup>	8	0.029 ± 0.005	53.22 ± 9.31	12.03 ± 2.61	28.09 ± 6.44
Se <sup>-</sup>	8	0.032 ± 0.004	54.09 ± 1.29	15.15 ± 3.09	34.77 ± 5.09
Se <sup>+</sup>	8	0.068 ± 0.005 <sup>b</sup>	80.61 ± 14.52 <sup>a</sup>	20.12 ± 4.70 <sup>a</sup>	60.25 ± 10.42 <sup>b</sup>
VE <sup>+</sup>	8	0.042 ± 0.006	70.88 ± 21.65	24.56 ± 6.50 <sup>b</sup>	57.66 ± 6.33 <sup>b</sup>
Se <sup>+</sup> VE <sup>+</sup>	8	0.089 ± 0.003 <sup>b</sup>	72.49 ± 19.66	28.22 ± 5.08 <sup>b</sup>	56.94 ± 7.26 <sup>b</sup>
Stock diet	8	0.070 ± 0.028 <sup>b</sup>	94.01 ± 8.90 <sup>b</sup>	33.09 ± 7.26	80.18 ± 10.37
Multiple and low dosage STZ					
Model	8	0.035 ± 0.012	3.26 ± 0.48	7.05 ± 0.81	22.40 ± 6.28
V + Se+ VE	7	0.082 ± 0.012 <sup>d</sup>	2.91 ± 0.67	8.69 ± 1.28	33.48 ± 7.09
Cr+ Se+ VE	7	0.103 ± 0.028 <sup>d</sup>	2.20 ± 0.53	8.86 ± 0.65 <sup>c</sup>	28.95 ± 8.03
V + Cr+ Se+ VE	8	0.136 ± 0.044 <sup>d</sup>	2.09 ± 0.38 <sup>d</sup>	9.04 ± 1.04 <sup>d</sup>	40.81 ± 5.30
Stock diet	10	0.125 ± 0.061 <sup>d</sup>	2.03 ± 0.34 <sup>d</sup>	11.32 ± 2.01 <sup>d</sup>	50.46 ± 7.23

Injection of one high dosage STZ, pancreas: homogenized tissue 1:10 compared with Se<sup>-</sup>VE<sup>-</sup> group, a:  $P < 0.05$ ; b:  $P < 0.01$

Multiple and low dosage STZ, pancreas: homogenized tissue 1:20 compared with model group, c:  $P < 0.05$ ; d:  $P < 0.01$



### 3 讨论

以往营养因素与糖尿病关系的动物模型研究,涉及较多的是硒和维生素E。一方面,较早证实硒缺乏鸡可发生营养性胰腺萎缩<sup>[11]</sup>。相继又较深入证实了BB鼠及DM患者糖尿病发作伴有VE代谢紊乱<sup>[12,13]</sup>。另一方面,由于发现氧化侵袭参与糖尿病胰岛β细胞损害及其合并症形成,进一步涉及了硒和VE的抗氧化损伤和拮抗糖尿病作用<sup>[14,15]</sup>。

为了优化营养学领域研究糖尿病发病机制的动物模型,本研究设计了四种实验大鼠模型。总体上,它们具备以下几个特点:(1)成功控制硒水平,包括低硒和补硒的水平控制。在天然低硒,人工合成低硒饲料动物模型,代表体内硒水平的标志——GSH-Px活力均明显下降,降低最显著者仅为正常对照组酶活力的60%。(2)均发生自由基代谢紊乱,不仅表现为血清中LPO、活性氧增高而且胰腺组织MDA及总活性氧增加。(3)胰岛存在不同程度功能减低,(细胞合成或/和分泌胰岛素功能减低,尤其以合成胰岛素减低更为明显。因此,从膳食营养的角度,控制抗氧化微量营养素硒和VE的水平,引发了胰岛氧化侵袭和β细胞功能障碍。

作为每种模型特点:天然低硒饲料动物模型符合硒水平控制要求,且低硒饲料价格低廉,但此配方,不能回答除低硒之外其它营养不平衡因素干扰。低硒半合成饲料动物模型除了硒水平控制之外,按营养学要求组成了营养平衡饲料,排除了其它营养不平衡因素的干扰,更进一步证实低硒引起氧化损伤与胰岛功能的关系。但2至4个月低硒大鼠,尽管显现了(细胞功能减退,但并未发现血糖和尿糖升高,对说明营养因素与糖尿病的关系,尚存欠妥之处。

膳食低硒基础上复加一次大剂量注射STZ大鼠模型血糖水平 $9.52\text{ mmol/L}$ ,明显高于正常对照组 $4.65\text{ mmol/L}$ ( $P < 0.01$ ),证实了低硒对糖尿病易感性增加。该模型在发病机制上,模仿了低硒引致较长时间胰岛自由基代谢紊乱和β细胞功能受损,在此基础上大剂量STZ作为自由基激发剂,加重胰岛损害,引发糖尿病。该模型更接近于目前对糖尿病发病机制的研究,即遗传因素,环境致病因素长期作用于胰岛,引起胰岛慢性代谢性障碍。在此基础上,某些诱发因素引发糖尿病。但此种造模缺点是一次大剂量化学药物引起短时间大量β细胞迅即破坏,大

鼠死亡率高。

为了克服此不利因素,我们经过探索,复制成功了在低硒模型基础上,小剂量,多次注射STZ诱导T1DM模型。该模型除了具备上述模型的优点外,还最大程度降低了大鼠死亡率,在低硒引起代谢障碍基础上的STZ小剂量多次注射,使胰岛β细胞损害渐进、累积性加重,与T1DM病因及发病机制研究进展相适应,更接近人类T1DM自然病程。

因此,应用低硒基础上复加小剂量多次注射STZ模型作为目前营养学领域研究T1DM发病机制和防治研究较为理想的动物模型。

### 【参 考 文 献】

- [1] Ruiz C, Alegria A, Barbera R, *et al*. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1999, 59: 99—105
- [2] Guzel S, Seven A, Saman I, *et al*. Comparison of oxidative stress indicators in plasma of recent-onset and long-term type 1 diabetic patients[J]. *J Toxicol Environ Health*, 2000, 14, 59: 7—14
- [3] Elhadd TA, Kennedy G, Hill A, *et al*. Abnormal markers of endothelial cell activation and oxidative stress in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes with no clinical vascular disease[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 1999, 15: 405—411
- [4] Yermeni KK, Bai W, Khan BV, *et al*. Hyperglycemia-induced activation of nuclear transcription factor κB in vascular smooth muscle cells[J]. *Diabetes*, 1999, 48: 855—864
- [5] Chappey O, Dosquet C, Wautier MP, *et al*. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions[J]. *Eur J Clin Invest*, 1997, 27: 97—108
- [6] 张桂珍,李广生,王凡,等. 硒缺乏对大鼠胰岛内分泌细胞功能的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1995, 11: 32—35
- [7] 张桂珍,郑德明,高申,等. 硒和维生素E对胰岛细胞保护作用的研究[J]. 营养学报, 2000, 22: 5—8
- [8] 夏奕明,朱莲珍. 血及组织中GSH-Px活力的测定方法 - I. DTNB直接法[J]. 卫生研究, 1987, 16: 257—260
- [9] 陈一玲. 血清水溶性脂质过氧化物的荧光光谱法测定[J]. 中华医学检验杂志, 1988, 11: 144—148
- [10] 张桂珍,任立群,李广生,等. 硒和维生素E缺乏对大鼠胰岛功能的影响[J]. 营养学报, 1996, 18: 441—444
- [11] Whitacre ME, Combs GF. Influence of dietary vita-

- min E on nutritional pancreatic atrophy in selenium-deficient chicks[J]. *J Nutr*, 1987, 117: 460—467.
- [12] Bebreus WA, Madere R. vitamin C and vitamin E status in the spontaneously diabetic BB rats before the onset of diabetes [J]. *Metabolism*, 1991, 40: 72—76
- [13] Shama A, Kharb S, Chugh SN, *et al* Evaluation of oxidative stress before and after control of glycemia and after vitamin E supplementation in diabetic patients[J]. *Metabolism*, 2000, 49: 160—162
- [14] Skymme Jones RA, O'Brien RC, Luo M, *et al* Endothelial vasodilator function is related to low-density lipoprotein particle size and low-density lipoprotein vitamin E content in type 1 diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 292—299
- [15] Sim CM, Gittenberger D, Groot AC, *et al* Malformations in offspring of diabetic rats: morphometric analysis of neural crest-derived organs and effects of maternal vitamin E treatment [J]. *Teratology*, 2000, 61: 355—367.

## COMPARISON OF VARIOUS SE-DEFICIENT ANIMAL MODELS ON PANCREATIC ISLET FUNCTION

ZHANG Guizhen, LU Jia, Liu Ting, BO Lihua

(Central Research Department, Third Clinical College, Jilin University, Changchun, 130031 China)

**【Abstract】**Objective: To investigate the islet functions and free radical metabolism of different Se-deficient rat models induced by diet control and chemical drugs and improve the animal model research of roles of oxidative stress in islet  $\beta$  cell lesions in nutritional field. Methods: The Se-deficient rat models and DM model on the basis of Se-deficient rats were made respectively with natural, artificial semisynthetic diets, and the injection of streptozotocin into the Se-deficient rats. Both the free radical metabolism of pancreas and  $\beta$  cell functions in all rat models were observed by biochemistry and radioimmunoassay. Results: The decrease of GSH-Px, SOD activities and increase of LPO, MDA contents followed the decreased insulin level not only in serum but also in pancreas in almost all Se-deficient rat models. The supplementation of either Se or VE significantly decreased the contents of LPO, MDA and increased the insulin contents as well as the activities of antioxidant enzymes in serum and pancreas of the rats. Conclusion: The diabetes mellitus animal model induced on the basis of Se-deficient and by multiply and low doses injection of STZ is more useful for investigation of DM in nutritional fields.

Key words: oxidative stress; selenium deficiency; VE; islet; diabetes; animal model

## 通 告

《营养学报》自 2004 年起将改为双月刊, 每逢双月的末日报出, 欢迎广大读者订阅。

作者来稿时请按征稿简约办理, 研究报告在 5000 字内, 研究简报在 3000 字内。稿件应寄往编辑部, 勿寄个人; 写清楚联系电话、电子信箱。来稿须附单位公函, 证明符合保密规定及未一稿双投, 稿件上只盖公章的无效。

作者对来稿中的数据、单位与统计学处理须认真核对, 防止错漏。引用的参考文献必须阅读过全文, 在国内能得到的。