

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.005

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.005>

## 糖尿病冠状动脉粥样硬化猪模型构建

李钦雪<sup>1</sup>, 刘亚云<sup>1</sup>, 任全鑫<sup>2</sup>, 周天<sup>1</sup>, 马畅<sup>1</sup>, 夏经钢<sup>1</sup>

(1. 首都医科大学宣武医院心脏内科, 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100053;

2. 北京市房山区良乡医院内分泌科, 北京 102501)

**[摘要]** 目的: 通过给予巴马小型猪高脂饮食, 低剂量链脲菌素联合球囊拉伤的方法, 构建糖尿病冠状动脉粥样硬化模型。方法: 将18头4月龄健康雄性巴马小型猪随机分为对照组( $n=3$ )和模型组( $n=15$ )。对照组以普通饲料喂养; 模型组以高脂饲料喂养, 静脉注射链脲菌素(100 mg/kg)后持续监测葡萄糖2周, 第3周行右冠状动脉中段球囊拉伤术, 第20周随机处死3只, 取右冠状动脉球囊拉伤段、未拉伤的左冠状动脉回旋支、颈动脉、肾动脉和胰腺做病理组织学检查。结果: 模型组12只动物达到糖尿病标准并存活至第20周。与对照组相比, 模型组动物体重明显下降, 血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油水平明显升高( $P<0.05$ )。模型组动物右冠状动脉球囊拉伤段血管内膜增生程度明显高于未拉伤左冠状动脉回旋支和对照组右冠状动脉( $P<0.05$ )。模型组动物胰岛数目和胰岛细胞数目较对照组明显减少( $P<0.05$ )。第36周模型组其余9只动物状态良好。结论: 低剂量链脲菌素联合球囊拉伤可加速巴马小型猪模型糖尿病冠状动脉粥样硬化, 具有较高的成功率、良好的安全性和长期的有效性。

**[关键词]** 糖尿病; 动脉粥样硬化; 链脲菌素; 球囊拉伤; 巴马小型猪; 动物模型

## Establishment of pig model of coronary atherosclerosis with diabetes mellitus

LI Qinxue<sup>1</sup>, LIU Yayun<sup>1</sup>, REN Quanxin<sup>2</sup>, ZHOU Tian<sup>1</sup>, MA Chang<sup>1</sup>, XIA Jinggang<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Centre for Geriatric Diseases, Beijing 100053; 2. Department of Endocrinology, Beijing Fangshan District Liangxiang Hospital, Beijing 102501, China)

**Abstract** **Objective:** A diabetic coronary atherosclerosis model was established by giving Bama minipigs high-fat diet, low dose streptozotocin combined with balloon injury. **Methods:** Eighteen healthy male Bama minipigs, aged 4 months old, were randomly divided into a control group ( $n=3$ ) and a model group ( $n=15$ ). The pigs in the control group were given normal diet. In the model group, pigs were fed with high-fat diet and intravenously injected with streptozotocin (100 mg/kg) followed by continuous glucose monitoring for 2 weeks, and a balloon injury was performed in the middle segment of right coronary artery at 3 weeks. Three pigs in the model group were randomly euthanized at 20 weeks, and the injured right coronary artery, uninjured circumflex coronary artery, carotid artery, renal artery,

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-23

通信作者 (Corresponding author): 夏经钢, Email: xiajinggang@sina.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81770344). This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81770344).

and pancreas were taken for histopathological examination. **Results:** Twelve pigs in the model group reached the diabetic standard and survived to the 20th week. Compared with the control group, body weight of the model group significantly decreased, and the levels of blood glucose, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride significantly increased ( $P<0.05$ ). Significant intimal proliferation of the right coronary artery was shown in the balloon-injured vessels compared with the uninjured vessels in the model group and the right coronary artery in the control group ( $P<0.05$ ). The number of islets and islet cells in the model group significantly decreased compared with those in the control group ( $P<0.05$ ). At 36 weeks, the other 9 pigs in the model group were still in good condition. **Conclusion:** Low dose streptozotocin combined with balloon injury can accelerate the diabetic coronary atherosclerosis in Bama minipig model with high success rate, good safety, and long-term effectiveness.

**Keywords** diabetes mellitus; atherosclerosis; streptozotocin; balloon injury; Bama minipigs; animal model

目前冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)病死率仍呈逐年上升趋势, 严重威胁人类健康<sup>[1]</sup>。糖尿病(diabetes mellitus, DM)是CHD的等危症, 可加速动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生发展<sup>[2]</sup>。为更好地研究DM致AS的发病机制、评估干预策略有效性、探寻药物治疗靶点, 构建更贴近人类疾病特征的前临床大动物模型具有重要价值。猪的心脏系统解剖结构以及糖脂代谢方面与人类最为相近, 巴马小型猪具有遗传稳定、体型小、易饲养、抗病力强等优势, 是研究人类疾病的较理想的实验动物<sup>[3]</sup>。近年来, 国内外研究使用链脲菌素(streptozotocin, STZ)建立1型DM猪模型<sup>[4-5]</sup>, 使用高脂饲料喂养、球囊拉伤建立冠状动脉AS猪模型<sup>[6]</sup>。然而, 建模研究中使用STZ的方法和用量差异较大, 建立DM合并AS的模型研究较少, 如何构建有效、安全、长程的疾病模型而非正常解剖模型是目前的研究热点<sup>[7]</sup>。本研究拟通过给予巴马小型猪高脂饮食, 采用低剂量STZ联合冠状动脉球囊拉伤的方法, 建立糖尿病冠状动脉粥样硬化模型, 并从有效性和安全性方面对其进行评价, 旨在为CHD前临床研究构建大动物模型提供支持。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

4月龄雄性巴马小型猪18头, 体重27~33 kg, 购自中国科学院动物研究所。经浓浓(北京)生物科技有限公司动物实验中心动物实验伦理委员会批准(审批号: 201805001), 遵循《实验动物护理和使用指南》进行动物饲养和实验操作。

普通饲料和高脂饲料购自小黍有泰(北京)生物科技有限公司; STZ购自美国Sigma公司; 球囊及辅理善瞬感扫描式葡萄糖监测系统购自美国雅培公司; C7-XR光学相干断层成像(optical coherence

tomography, OCT)系统购自美国LightLab公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 分组及饲养

将实验动物用随机数字表法分为模型组( $n=15$ )和对照组( $n=3$ )。模型组喂食高脂饲料(含猪油20%、胆固醇2%), 对照组喂食普通饲料, 持续20周。所有动物分栏喂养, 环境温度18~25℃, 湿度55%~65%, 光照12 h/d, 喂食2次/d, 日进食总量约为当月体重的3%, 自由活动及饮水。

#### 1.2.2 破坏胰岛B细胞及葡萄糖监测

静脉注射STZ破坏胰岛B细胞。模型组动物禁食12 h, 将STZ 100 mg/kg溶解在柠檬酸-柠檬酸钠溶液(0.1 mmol/L, pH4.3)中, 在2 min内经耳缘静脉一次性注入。

安装葡萄糖监测系统对动物组织间液葡萄糖进行监测。在所有实验动物大腿内侧皮肤敷贴传感器, 使用扫描检测仪扫描传感器获取葡萄糖值, 连续2周监测动物组织间液葡萄糖。葡萄糖水平持续 $>150$  mg/dL则认为成功建立DM猪模型。若葡萄糖值过高, 则使用中效或短效胰岛素治疗, 将葡萄糖水平维持在350 mg/dL以下, 以预防酮症酸中毒; 若葡萄糖值过低, 则使用葡萄糖溶液治疗。

#### 1.2.3 球囊拉伤

模型组动物于第3周行右冠状动脉中段球囊拉伤术。术前24 h予阿司匹林(300 mg)和氯吡格雷(300 mg)。肌肉注射舒泰诱导麻醉, 行气管插管, 呼吸机辅助通气, 异氟烷(3%)维持麻醉, 术中予持续心电监护及血流动力学监测。采用Seldinger技术穿刺股动脉建立通路, 静脉注射肝素使全血凝固时间保持在250~300 s的范围内。将造影管经股动脉鞘送入冠状动脉开口处, 推注造影剂进行冠状动脉造影, 观察猪冠状动脉的分布情况(图1A)。在指引导丝引导下将球囊(球囊直径与动脉直径比为1.1:1)置于右冠状动脉中段(图1B), 扩

张2次(图1C), 每次扩张30 s, 间隔5 min。撤出球囊, 再次进行冠状动脉造影(图1D)。术后阿司匹林、氯吡格雷药物治疗至20周。

#### 1.2.4 光学相干断层成像

所有存活至20周的实验动物按上述方法进行冠状动脉造影检查后, 使用C7-XR OCT系统进行OCT成像检查。对OCT成像系统进行参数设置, 用湿纱布擦拭OCT成像导管后, 通过指引导丝将成像导管送入右冠状动脉拉伤部位远端, 注射造影剂清除血流后对拉伤部位进行成像, 回撤成像导管速度为20 mm/s, 扫描频率为100帧/s。

#### 1.2.5 采血及血生化指标检测

分别于0、3、20周采集所有实验动物空腹血样。如果猪的状况不佳, 则随即采集血样。常规制备血清, 检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇

(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和肌酐(creatinine, Cr)。

#### 1.2.6 病理组织学

OCT检查结束后模型组随机选3只, 对照组3只, 静脉注射15%氯化钾20 mL实施安乐死。摘除胰腺, 用福尔马林固定, 制作石蜡切片及苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色, 显微镜下观察胰岛及胰岛细胞。摘除心脏, 在生理压力下向冠状动脉灌注生理盐水和福尔马林, 取右冠状动脉球囊拉伤段及回旋支未拉伤段常规制作石蜡切片; 同时取颈动脉、肾动脉血管制作石蜡切片, 行HE染色, 显微镜下观察血管内膜有无增生及增生程度。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0软件分析数据。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 组间比较使用独立样本 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

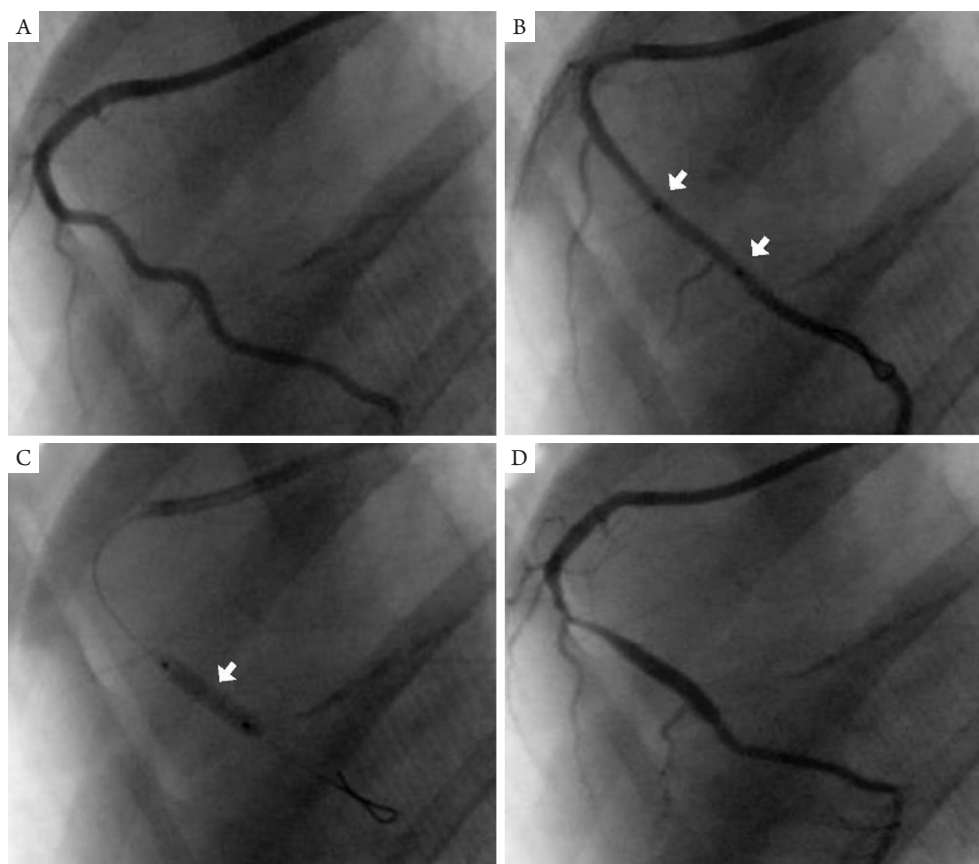


图1 模型组右冠状动脉中段球囊拉伤过程

Figure 1 Process of balloon injury on the middle segment of right coronary artery in model group

(A)球囊拉伤前冠状动脉造影; (B)球囊定位, 箭头所指为球囊标志环; (C)球囊拉伤, 箭头所指为扩张的球囊; (D)球囊拉伤后复查造影。

(A) Coronary angiography image before balloon injury; (B) Balloon positioning, and the arrows point to the balloon marking ring; (C) Balloon injury, and the arrow points to the dilated balloon; (D) Coronary angiography image after balloon injury.

## 2 结果

### 2.1 动物存活情况

模型组12只达到持续高血糖状态, 存活至第20周; 1只给予STZ(100 mg/kg)2次后血糖仍未升高; 1只在10 d后因严重肝衰竭死亡; 1只第13周无明显诱因死亡。第36周剩余9只动物状态良好, 将进一步行OCT检查和生化检测, 评估动物的冠状动脉内膜增生程度和斑块性质, 血糖和血脂情况。

### 2.2 各时间点两组动物体重及生化指标

实验前两组体重及生化指标相似( $P>0.05$ )。3周和20周时, 模型组(3周时13只, 20周时12只)体重明显低于对照组( $P<0.05$ ), FBG、TC、LDL-C、TG水平均明显高于对照组( $P<0.05$ ), 两组HDL-C、AST、Cr差异无统计学意义( $P>0.05$ ; 表1)。葡萄糖监测系统连续2周测得模型组葡萄糖水平明显高于对照组( $P<0.05$ ; 图2)。

### 2.3 冠状动脉 OCT 检查及血管病理学结果

20周冠状动脉OCT检查可见, 对照组右冠状

动脉管腔规则, 管壁均匀且光滑(图3A); 模型组右冠状动脉拉伤段血管内膜明显增厚, 管腔明显狭窄( $P<0.05$ ; 图3B)。血管组织切片染色示: 对照组右冠状动脉形态结构正常, 管腔规则, 管壁均匀, 内膜薄且光滑, 组织层次排列有序(图3A); 模型组右冠状动脉管壁弥漫性增厚, 呈非向心性, 管腔显著狭窄(IV级)( $P<0.05$ ), 病灶表面及深部可见纤维组织增生, 散在大量泡沫细胞浸润, 少量胆固醇结晶形成, 外周有少许淋巴细胞浸润。局部中膜因斑块压迫、平滑肌萎缩、弹力纤维破坏而变薄(图3B)。与对照组相比, 模型组未拉伤回旋支冠状动脉、颈动脉及肾动脉管壁轻度增厚, 管腔未见明显狭窄( $P>0.05$ , 图4)。

### 2.4 胰腺病理学结果

胰腺组织切片HE染色示: 对照组胰腺组织形态结构正常, 胰岛数目较多、边缘光滑, 胰岛内细胞数目多、排列规则(图5A); 模型组胰腺组织内胰岛萎缩、形状不规则、数目明显减少, 胰岛细胞变性、坏死、数目明显减少( $P<0.05$ , 图5B)。

表1 各时间点两组动物体重及生化指标比较

Table 1 Comparison of body weight and biochemical indexes between two groups at different time points

组别	n	体重/kg			FBG/(mmol·L <sup>-1</sup> )		
		0周	3周	20周	0周	3周	20周
对照组	3	29.0 ± 2.5	30.0 ± 2.2	33.0 ± 3.2	4.3 ± 1.2	4.7 ± 1.4	4.8 ± 1.5
模型组	15	30.0 ± 2.9	26.0 ± 2.1*	22.3 ± 4.2*	4.2 ± 1.6	12.2 ± 3.1*	12.7 ± 2.5*
P		0.600	0.020	0.001	0.920	0.002	<0.001
组别	n	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )			LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )		
		0周	3周	20周	0周	3周	20周
对照组	3	2.5 ± 0.6	2.5 ± 0.8	2.5 ± 0.7	1.5 ± 0.4	1.5 ± 0.4	1.6 ± 0.6
模型组	15	2.4 ± 0.3	3.7 ± 0.6*	4.1 ± 0.4*	1.4 ± 0.5	2.6 ± 0.6*	3.3 ± 0.5*
P		0.700	0.020	<0.001	0.950	0.010	<0.001
组别	n	HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )			TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )		
		0周	3周	20周	0周	3周	20周
对照组	3	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.3
模型组	15	1.1 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.5 ± 0.3	1.3 ± 0.4*	1.8 ± 0.6*
P		0.670	0.560	0.120	0.600	0.010	<0.001
组别	n	AST/(U·L <sup>-1</sup> )			Cr/(μmol·L <sup>-1</sup> )		
		0周	3周	20周	0周	3周	20周
对照组	3	25.0 ± 12.0	28.0 ± 11.0	30.0 ± 12.0	75.3 ± 14.3	79.6 ± 12.5	81.5 ± 14.6
模型组	15	27.0 ± 11.0	32.0 ± 15.0	32.3 ± 10.1	77.6 ± 15.7	80.3 ± 14.4	83.1 ± 12.2
P		0.790	0.680	0.730	0.820	0.940	0.850

与对照组比较, \* $P<0.05$ 。

Compared with the control group, \* $P<0.05$ .

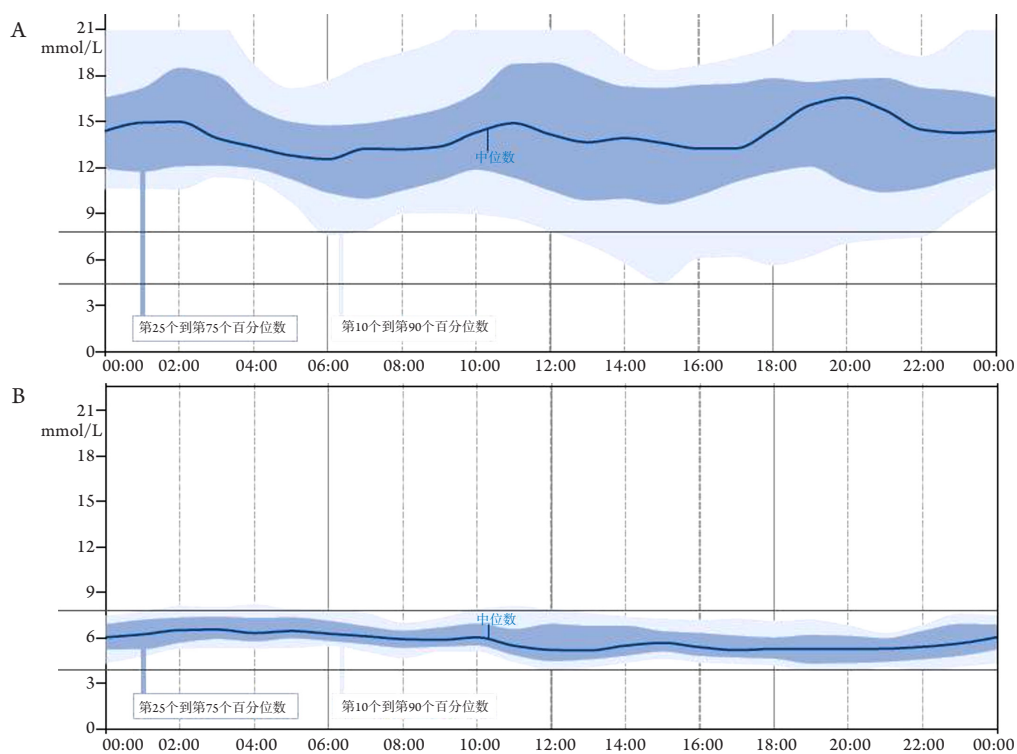


图2 血糖监测系统连续14 d测得血糖值曲线

Figure 2 Glucose value curve measured by blood glucose monitoring system in 14 consecutive days

(A)模型组有代表性的血糖值曲线；(B)对照组有代表性的血糖值曲线。

(A) A representative glucose value curve in the model group; (B) A representative glucose value curve in the control group.

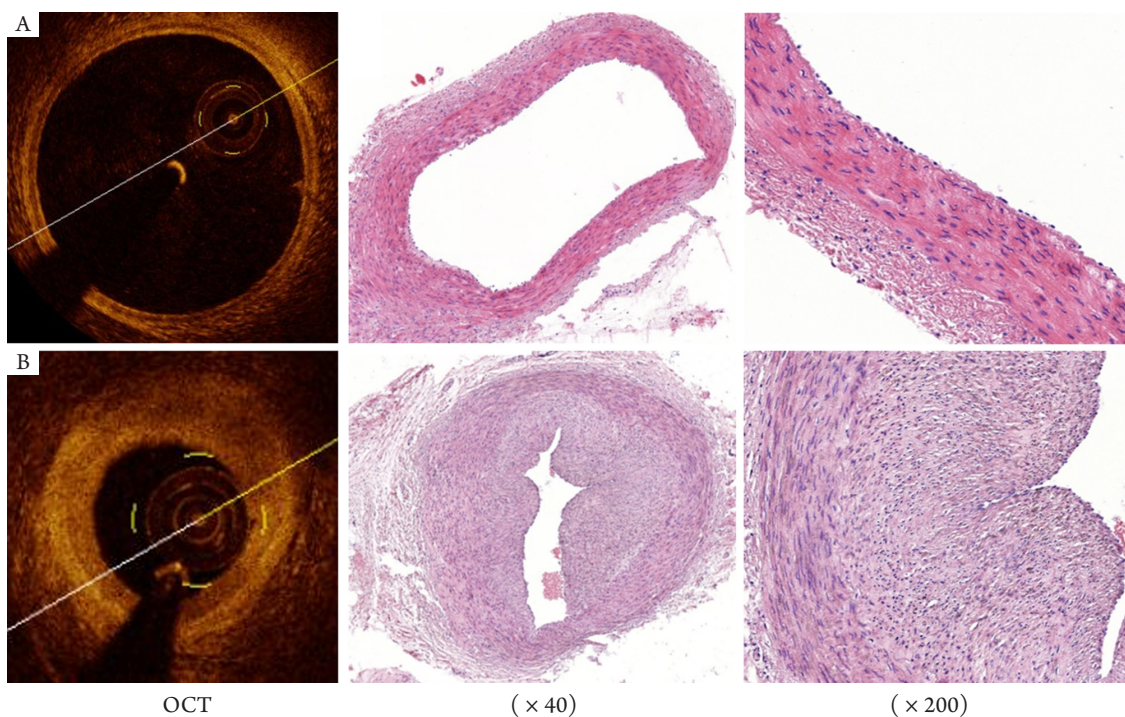


图3 两组动物右冠状动脉OCT检查及组织HE染色示例

Figure 3 Example of OCT and HE staining results of right coronary artery from two groups

(A)对照组代表性图像；(B)模型组代表性图像。

(A) Representative images in the control group; (B) Representative images in the model group.

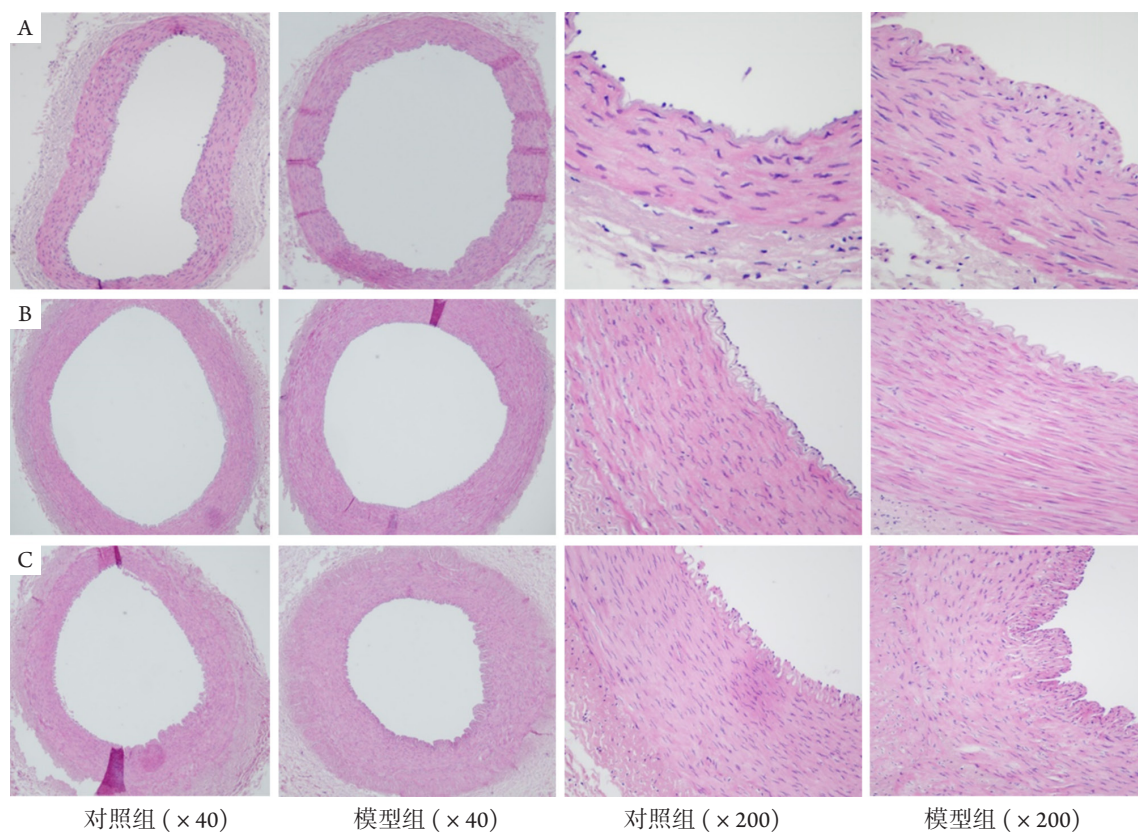


图4 两组动物未拉伤冠状动脉(回旋支)、颈动脉、肾动脉组织HE染色

**Figure 4 HE staining results of intact coronary artery (circumflex), carotid artery and renal artery from two groups**

(A)未拉伤冠状动脉(回旋支)代表性图像; (B)颈动脉代表性图像; (C)肾动脉代表性图像。

(A) Representative images of the intact coronary artery (circumflex); (B) Representative images of the carotid artery; (C) Representative images of the renal artery.

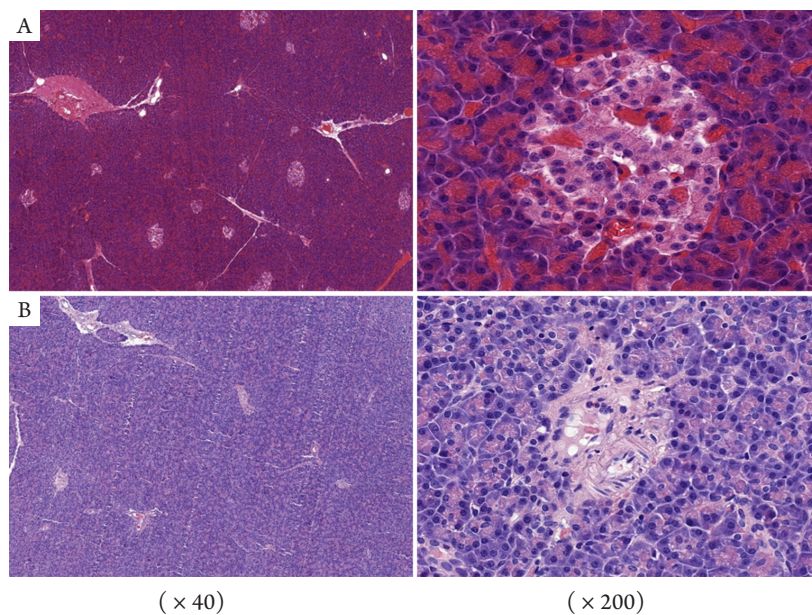


图5 两组动物胰腺组织HE染色

**Figure 5 HE staining results of pancreas from two groups**

(A)对照组代表性图像; (B)模型组代表性图像。

(A) Representative images in the control group; (B) Representative images in the model group.

### 3 讨论

本研究采用低剂量STZ联合球囊拉伤, 辅以高脂饲料喂养的方法建立糖尿病冠状动脉粥样硬化猪模型。模型组15只动物中有12只存活至20周, 一般状态良好, 处于持续稳定高血糖高脂血症状态, 并经OCT和病理HE染色证实冠状动脉内膜明显增生; 与未拉伤冠状动脉、颈动脉和肾动脉相比较, 拉伤段冠状动脉内膜增生显著, 证实球囊拉伤可明显加速冠状动脉AS形成; 除外研究所需处死3只, 模型组剩余9只动物在第36周时仍维持模型稳定。

猪的胰岛功能发达, STZ用量不足, 虽然可短时间内血糖上升, 但可能很快恢复正常, 无法破坏足够的胰岛细胞, 无法达到持续性高血糖<sup>[8]</sup>; 而用量过大则会产生其他组织损伤, 如肠黏膜上皮急性坏死<sup>[9]</sup>、肝细胞损伤<sup>[10]</sup>等, 影响动物长期存活。不同品种、性别、月龄的猪对于STZ的敏感性不同<sup>[11-13]</sup>, 所以根据猪的种属摸索安全且有效的STZ剂量至关重要。本研究一次性注射STZ 100 mg/kg, 使巴马小型猪达到持续高血糖状态, 所用STZ剂量低于大多数研究(一次性注射150 mg/kg<sup>[4]</sup>, 分3次注射, 每次50 mg/kg<sup>[14]</sup>等), 在保证有效性的情况下降低STZ剂量可减少不良反应、降低研究成本、提高建模的安全性和可行性。

与毛细血管血糖值相比, 葡萄糖检测系统测得的组织间液葡萄糖的准确性和稳定性均较高<sup>[15]</sup>。本研究采用已经在临床使用的持续动态葡萄糖监测系统<sup>[16]</sup>, 创新性地应用在大动物建模研究中。实验动物在注射STZ后, 由于胰岛B细胞被破坏, 胰岛素释放, 可能会先出现低血糖, 而后血糖逐渐高于正常。使用持续动态葡萄糖监测仪可帮助研究人员明确其血糖波动情况, 当血糖过低过高时均应及时处理, 使动物安全度过给药初期的血糖紊乱状态, 同时减少多次测末梢血糖给动物造成的应激, 提高动物的存活率。

随着影像学技术的快速发展, OCT这一新型血管影像技术不仅应用于临床诊断治疗中, 在大动物前临床试验中也有广泛应用<sup>[5,17]</sup>。OCT可观察血管三层膜结构、评估内膜增生情况、明确斑块性质, 对于识别AS斑块具有较高的敏感性和特异性<sup>[18]</sup>。使用OCT对本研究中动物早期冠状动脉内膜增生的评价非常重要, 可在保证动物存活的情况下明确冠状动脉病变程度, 建立可以长期观察研究的AS猪模型。

综上所述, 低剂量STZ联合球囊拉伤, 辅以

高脂饲料喂养是在短时间内建立糖尿病动脉粥样硬化模型的主要方法, 具有较高的成功率、良好的安全性和长期的有效性, 为相关前临床研究提供了可靠的大动物疾病模型支持。临床DM人群中多为2型DM患者, 但由于猪胰岛功能发达, 导致2型DM猪模型建模难度大、时间长、成本高, 使用STZ建立的1型DM模型仍是目前构建DM大动物模型的主要方法。如何快速建立安全有效、低成本、更接近临床实际的DM合并AS的大动物模型有待进一步研究。

### 参考文献

1. 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.  
HU Shengshou, GAO Runlin, LIU Lisheng, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China[J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34(3): 209-220.
2. Yuan T, Yang T, Chen H, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis[J]. Redox Biol, 2019, 20: 247-260.
3. 邹迪莎, 于健. 巴马小型猪动物模型在医学领域的研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(4): 1128-1134.  
ZOU Disha, YU Jian. Research progress on animal models of Bama miniature pigs in the field of medicine[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2017, 44(4): 1128-1134.
4. 姚爽, 沈艳明, 于萍, 等. 糖尿病心肌病巴马小型猪模型的制备[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(5): 573-576.  
YAO Shuang, SHEN Yanming, YU Ping, et al. Preparation of Bama miniature pig model of diabetic cardiomyopathy[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive and Critical Care, 2019, 26(5): 573-576.
5. Park JJ, Kim SH, Kim MA, et al. Effect of hyperglycemia on myocardial perfusion in diabetic porcine models and humans[J]. J Korean Med Sci, 2019, 34(29): e202.
6. 高玉竹, 张哲, 尹妮, 等. 巴马小型猪冠状动脉粥样硬化模型中炎症因子和病理形态学分析[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(12): 2655-2658.  
GAO Yuzhu, ZHANG Zhe, YIN Ni, et al. Analysis of inflammatory factor and pathomorphology in Bama minipig atherosclerosis model[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 44(12): 2655-2658.
7. Ludwig B, Wolf E, Schönmann U, et al. Large animal models of diabetes[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2128: 115-134.
8. 刘亚千, 赵玉琼, 王凯, 等. 巴马小型猪1型糖尿病模型的建立[J].

- 实验动物科学, 2015, 32(4): 1-4.
- LIU Yaqian, ZHAO Yuqiong, WANG Kai, et al. Establishment of type 1 diabetes mellitus model in Bama minipig[J]. *Laboratory Animal Science*, 2015, 32(4): 1-4.
9. Podell BK, Ackart DF, Richardson MA, et al. A model of type 2 diabetes in the guinea pig using sequential diet-induced glucose intolerance and streptozotocin treatment[J]. *Dis Model Mech*, 2017, 10(2): 151-162.
10. Aldahmash BA, El-Nagar DM, Ibrahim KE. Attenuation of hepatotoxicity and oxidative stress in diabetes STZ-induced type 1 by biotin in Swiss albino mice[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2016, 23(2): 311-317.
11. Liu X, Mellert J, Hering BJ, et al. Sensitivity of porcine islet beta cells to the diabetogenic action of streptozotocin[J]. *Transplant Proc*, 1998, 30(2): 574-575.
12. Niu M, Liu Y, Xiang L, et al. Long-term case study of a Wuzhishan miniature pig with diabetes[J]. *Animal Model Exp Med*, 2020, 3(1): 22-31.
13. Bulc M, Calka J, Palus K. Effect of streptozotocin-induced diabetes on the pathophysiology of enteric neurons in the small intestine based on the porcine diabetes model[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2047.
14. Chen Y, Long L, Jiang Z, et al. Quantification of pancreatic proton density fat fraction in diabetic pigs using MR imaging and IDEAL-IQ sequence[J]. *BMC Med Imaging*, 2019, 19(1): 38.
15. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17(11): 787-794.
16. Ji L, Guo X, Guo L, et al. A multicenter evaluation of the performance and usability of a novel glucose monitoring system in Chinese adults with diabetes[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2017, 11(2): 290-295.
17. Li X, Zhang W, Lin W, et al. Long-term efficacy of biodegradable metal-polymer composite stents after the first and the second implantations into porcine coronary arteries[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(13): 15703-15715.
18. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography[J]. *Circulation*, 2002, 106(13): 1640-1645.

本文引用: 李钦雪, 刘亚云, 任全鑫, 周天, 马畅, 夏经钢. 糖尿病冠状动脉粥样硬化猪模型构建[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(3): 523-530. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.005

**Cite this article as:** LI Qinxue, LIU Yayun, REN Quanxin, ZHOU Tian, MA Chang, XIA Jinggang. Establishment of pig model of coronary atherosclerosis with diabetes mellitus[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(3): 523-530. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.005