◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Aug; 31(8): 1127-1134

糖尿病大血管并发症相关动物模型的构建与应用进展

杨玉洁[1,2]，张莉莉[1,2]，潘昕昀[1,2]，丁英鹏[3]，王中群[1,2]

[1]江苏大学附属医院心内科，镇江 212000，江苏；
[2]江苏大学心血管疾病研究所，镇江 212001，江苏；
[3]常州金坛第一人民医院心内科，常州 213200，江苏

摘要　糖尿病大血管并发症是糖尿病患者致残和死亡的主要原因，其核心病理特征在于长期代谢紊乱背景下动脉粥样硬化的加速进展及斑块不稳定性增加。动物模型在阐明糖尿病大血管并发症的发病机制及评价防治措施中具有重要作用。本文围绕糖尿病冠状动脉疾病、脑血管病变及外周动脉疾病等主要类型，对饮食诱导、化学诱导、基因修饰及联合干预等常用动物模型的构建方法、病理特征及应用现状进行综述，比较不同模型在模拟疾病表型和研究适用性方面的差异，并分析其局限性。旨在为糖尿病大血管并发症动物模型的合理选择与改进提供参考依据。

关键词　糖尿病大血管并发症；动脉粥样硬化；动物模型

中图分类号：R543；R587.2；R332
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)08-1127-08
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.08.013

过去三十余年，全球糖尿病患病率持续上升，已成为严重公共卫生问题[1]。糖尿病大血管并发症，包括心血管、脑血管及外周动脉疾病，是致残和死亡的主要原因，表现为血管功能障碍及代谢紊乱，从而促进以动脉粥样硬化为共同的病理基础的心脑血管事件[2]。现有动物模型主要通过饮食、化学诱导或基因修饰模拟糖尿病及血管病变，但不同物种在病理再现度、斑块易损性及生物学特征上的差异，限制了其临床相关性与转化效率。传统动物模型多以单一因素诱导为主，难以真实反映代谢紊乱与动脉斑块不稳定性之间的相互影响[3]。未来可通过结合 CRISPR-Cas9 等基因编辑技术构建复合型糖尿病动脉粥样硬化模型，并融合类器官、3D 打印血管支架及多组学技术，真实再现疾病发生、发展的病理过程，评估干预措施的有效性。同时，建立统一评价标准，衡量动物模型与人类疾病的相似程度，为基础研究及临床应用提供可行方案。本文系统综述糖尿病大血管并发症动物模型的构建原理、主要特征及其优势与局限性，并结合新技术发展趋势，探讨模型优化方向。

1　糖尿病心血管并发症的动物模型

糖尿病可显著增加冠心病（coronary heart disease, CHD）的发病风险，并促使其更易发展为多支、弥漫性病变[1]。理想的动物模型不仅应具备稳定的糖尿病代谢背景，还应能够再现冠状动脉粥样硬化斑块的复杂结构及其导致的临床事件[4]。然而，现有模型在这一方面仍存在明显不足。

因此，构建能够较好地模拟糖尿病状态下冠状动脉病变特征的动物模型，对于阐明疾病机制和评价干预措施具有重要意义。不同动物模型在代谢背景、血管结构及斑块表型方面存在显著差异，其适用研究范围不尽相同。表 1 总结了常用糖尿病心血管并发症动物模型的主要特征、优势及局限，为模型选择提供参考。

1.1　膳食/营养诱导模型　膳食或营养诱导模型是研究糖尿病大心血管并发症的常用方法之一。通过给予动物高脂饮食、高脂高糖饮食或西方型饮食，可逐步诱导肥胖、胰岛素抵抗及糖脂代谢紊乱，从而在一定程度上模拟Ⅱ型糖尿病的代谢

2025-12-14 收稿　2026-02-08 修回
国家自然科学基金（82370457）；江苏省重点研发计划（BE2022780）
杨玉洁，女，硕士研究生，研究方向：糖尿病动脉粥样硬化。
E-mail: 1328044834@qq.com
丁英鹏，共同通信作者，男，硕士，研究方向：糖尿病动脉粥样硬化。
E-mail: doctording0556@163.com
王中群，通信作者，男，博士，教授，博导，研究方向：糖尿病动脉粥样硬化。
E-mail: wangtsmc@126.com

表 1　糖尿病心血管并发症的动物模型构建
Tab.1　Construction of animal models for cardiovascular complications of diabetes

物种	建模策略	主要心血管表型	模型优势	主要局限性	主要转化应用	参考文献
非人灵长类	STZ ±高脂饮食; 自发性糖尿病	进展性动脉粥样硬化; 心肌梗死	代谢及血管特征与人类最为接近	成本高; 伦理限制严格	晚期转化研究	[5]
猪	高脂饮食 ± STZ; 遗传性血脂异常模型	伴坏死核心及钙化的冠状动脉斑块	冠状动脉解剖结构与人类相似	诱导周期长; 饲养与维护成本高	介入治疗及器械评价	[6]
兔	高胆固醇饮食 ± 血管损伤	富脂性动脉粥样硬化斑块	CETP 依赖的脂质代谢方式与人类相近	自发性冠状动脉受累有限	斑块生物学研究	[7]
小鼠	遗传模型; STZ + 高脂饮食	动脉粥样硬化; 糖尿病性心肌病	重复性好; 遗传操作性强	斑块破裂少见	机制性研究	[8]
大鼠	遗传或化学诱导	心肌损伤; 轻度动脉粥样硬化	操作简便; 代谢表型稳定	对动脉粥样硬化相对耐受	代谢–血管相互作用研究	[9]
斑马鱼	高糖或高脂环境饲养	心肌病变; 血管脂质沉积	适于高通量研究; 体内实时成像	缺乏自发性冠状动脉血栓形成	药物筛选及毒性评估	[10]

背景[11]。该类模型能够动态反映疾病发生发展的过程, 在研究代谢异常与慢性血管病变关系方面具有一定优势。

在啮齿类动物中, C57BL/6 小鼠对高脂饮食较为敏感, 易出现肥胖和胰岛素抵抗, 但其单独应用时血管病变相对较轻, 常需联合 Apoe$^{-/-}$或 LDLR$^{-/-}$等遗传易感背景以加速动脉粥样硬化形成[12], 但斑块破裂和血栓形成罕见, 限制了其对急性冠脉综合征的模拟能力。

除啮齿类外, 斑马鱼、兔及猪等动物亦被用于膳食诱导研究。斑马鱼在高胆固醇饮食下可出现血脂升高和血管脂质沉积, 其特征与人类相似[13]。兔在高胆固醇饮食条件下易形成富含泡沫细胞的血管病变[14]。大型动物如迷你猪在脂蛋白代谢及冠状动脉结构上与人类接近, 可形成坏死核心和钙化斑块[15]; 非人灵长类可高度模拟人类病变, 具有重要转化价值。但大型动物受伦理限制严格、成本高及样本量受限等因素影响, 难以广泛使用[16]。

需要注意的是, 不同物种在肠道菌群组成及其对膳食干预的反应方面存在差异, 这可能影响模型的代谢表型和炎症反应[17]。因此, 在应用膳食诱导模型时, 应结合研究目的, 综合考虑动物物种、饮食方案及观察终点, 以提升模型的稳定性和研究结论的可靠性[18]。

1.2　化学诱导模型　化学诱导模型通过外源性药物选择性损伤胰岛 β 细胞或诱导胰岛素抵抗, 具有操作简便、成本低及表型稳定等优势, 适用于研究急性高血糖对内皮功能的影响及药物干预效果[19]。链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)是应用最广泛的诱导剂, 其通过葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT2)进入 β 细胞, 引起 DNA 烷基化损伤和氧化应激, 从而导致 β 细胞凋亡, 迅速建立以胰岛素缺乏为特征的 1 型糖尿病(T1DM)模型[20]。但 STZ 可能引发肝肾毒性, 干扰研究结果; 单纯化学诱导难以模拟 2 型糖尿病(T2DM)的胰岛素抵抗机制[21]。另一种诱导剂别嘌醇(allopurinol)亦可通过活性氧(ROS)介导 β 细胞损伤, 但因毒性强、稳定性差而逐渐减少使用[21]。目前常通过联合高脂饮食模拟 T2DM 代谢特征, 从而促进动脉粥样硬化斑块形成。此外, 啮齿类动物对高血糖代偿能力较强, 血管病变轻于人类, 因此常需结合血管损伤手术或基因修饰以强化病理表型[22]。

近年来, 化学诱导模型在特异性和安全性方面取得进展。例如, 多次低剂量 STZ 注射可模拟自身免疫性糖尿病; 基于纳米材料的 STZ 递送系统可降低全身毒性并提高靶向性[23]。这些改进为解析糖尿病大血管并发症提供了更精细的研究工具, 也为联合基因编辑或外科干预等手段构建综合性病理模型提供可能。

1.3　基因编辑模型　基因编辑技术(如 CRISPR-Cas9、TALEN 和 ZFN)为构建糖尿病大血管并发症模型提供了精准手段, 可对关键基因进行修饰, 以模拟疾病发生的关键分子环节[24]。传统的 Apoe$^{-/-}$与 LDLR$^{-/-}$小鼠联合高脂饮食或 STZ 诱导, 虽可形成动脉粥样硬化斑块并表现出高血糖条件下的血管损害, 但难以再现急性冠脉综合征等高危事

件[25]。而复合基因修饰策略提升了病理模拟精度。例如，SR-BI$^{\Delta CT/\Delta CT}$/LDLR$^{-/-}$小鼠在西方饮食条件下可自发发生心肌梗死与脑卒中，若叠加糖尿病诱导，其斑块不稳定性更接近临床特征[26]。条件性基因编辑（如 Cre-loxP）可实现细胞类型特异的敲除，有助于内皮、平滑肌及免疫细胞的微环境作用研究[27]。人源糖尿病易感基因小鼠则用于研究遗传背景对血管病变易感性的影响[28]。

对于模型选择需充分考虑物种间的生物学差异。啮齿类动物便于构建多基因互作模型，适合研究分子通路，但其冠脉结构和血流动力学与人类差异明显。相比之下，微型猪及其他猪类模型通过 LDLR$^{-/-}$敲除或 PCSK9 特异性敲除，联合高脂高糖饮食，可较真实地再现人类冠状动脉钙化及斑块易损性[29]。此外，灵长类动物如长尾猕猴也已被探索用于基因编辑模型研究，例如通过脂质纳米颗粒在体内递送 CRISPR 碱基编辑器实现肝脏 PCSK9 敲除[30]，为未来构建更接近人类代谢和心血管病理的模型提供了潜在途径。

近年来，多维组学技术为后续动物模型解析提供了新工具。单细胞测序、空间转录组和代谢组学可揭示血管壁细胞异质性及代谢网络变化，并用于识别跨物种保守通路[31]。但单基因或单通路模型仍难覆盖糖尿病大血管并发症的多因素特征。未来应发展多基因协同、代谢与血流动力学整合及跨物种验证的复合模型，构建更能反映代谢紊乱、血管重塑与斑块不稳定性的综合性模型，以更贴近临床病理过程。

1.4　外科干预模型　外科干预模型通过直接切除组织、改变血管结构或局部血流动力学，可用于研究糖尿病大血管病变及缺血损伤修复。组织切除类模型中，微型猪部分胰腺切除可导致 β 细胞减少[15]，其主要诱导轻至中度糖耐量异常，适用于研究慢性高血糖对血管稳态的持续影响[32]。机械损伤类模型则通过物理性破坏血管壁诱导内膜增生，如小鼠颈动脉钢丝擦伤和大鼠球囊扩张，是研究再狭窄的经典手段[33]。在糖尿病环境下，该模型能模拟临床支架内再狭窄的病理特征。血流动力学干预模型则通过改变局部灌注或血压负荷来诱导血管重构，其中单侧肾动脉结扎可激活肾素-血管紧张素系统，导致持续性血管重构，为研究糖尿病相关肾性高血压提供实验基础[34]。而左前降支冠状动脉结扎模型可模拟急性心肌梗死及斑块破裂后的缺血-再灌注损伤[35]，用于评估糖尿病心肌易损性与修复能力。

物种差异是该模型应用的重要影响因素。啮齿类成本低但不适合复杂腔内操作；猪类、非灵长类冠脉结构与血管顺应性更接近人类，是研究介入操作与血管材料的优选对象[36]。外科模型具备损伤可控优势，但手术应激可能干扰代谢表型，重复性亦受操作者影响[37]。

近年来，腹腔镜胰腺切除及多模态术中成像提高了模型稳定性；机械损伤可与局部 CRISPR-Cas9 递送或 3D 打印血管支架结合，为基因及材料干预研究提供新平台[38-39]。

2　糖尿病脑血管并发症的动物模型

糖尿病显著增加缺血性脑卒中发生风险，其发病率较非糖尿病人群升高约 1.8 ~ 6 倍，且约 40% 的新发卒中与糖尿病相关[40]。糖脂代谢异常、胰岛素抵抗、内皮功能障碍及慢性炎症共同加速脑大血管与微血管损伤，导致慢性低灌注、侧支循环不足及卒中后修复能力下降，并使隐匿性梗死、白质损伤和腔隙性病变显著加重[41]，因此，需构建能够同时呈现代谢异常与脑血管损伤特征的研究动物模型。

2.1　模型构建策略　糖尿病脑血管并发症动物模型通常通过诱导糖脂代谢异常与脑血管损伤联合构建。自发性糖尿病模型或高脂、高糖饮食联合低剂量 STZ 可模拟糖尿病状态[42]，脑缺血多采用大脑中动脉闭塞模型，可通过光化学诱导、内皮素-1 或血栓栓塞等方式模拟局灶性脑血管损伤[43]。出血性卒中模型常采用自体血或胶原酶注射，可在糖尿病背景下再现血脑屏障破坏和微循环障碍[44]（表 2）。基因编辑技术的引入提高了模型特异性，将糖尿病与易发动脉粥样硬化表型相结合，可促进脑血管斑块形成及炎症反应[26,45]。

尽管现有动物模型在一定程度上再现了高血糖环境下的脑血管损伤过程，但其对临床真实病程的模拟仍存在明显不足。多数模型采用“先代谢异常、后急性卒中”的构建模式，难以反映长期高血糖对脑血管结构慢性改变及卒中风险形成的过程[42]。研究终点多集中于急性梗死体积和短期神经功能缺损，对卒中后认知障碍、白质损伤等长期结局关注不足。与此同时，啮齿类动物在侧支循环结构和血流动力学方面与人类差异显著，限制了模型向溶栓、取栓等临床场景的应用[46]。未来应构建兼顾代谢紊乱与脑血管易损性的复合模型，并引入长期功能结局评价及多模态检测体系。

2.2　多模态模型评估体系　多模态评估体系通过整合影像学、行为学及多组学技术，从结构、功

Chin J Clin Pharmacol Ther 2026 Aug; 31(8)

表 2　糖尿病并发急性脑血管疾病动物实验模型的构建
Tab.2　Construction of animal experimental models for diabetes with acute cerebrovascular disease

模型	主要优势	主要局限性	典型研究用途	参考文献
短暂性大脑中动脉阻断模型（tMCAo）	缺血范围明确；半暗带可重复性好；可实现再灌注	个体间梗死体积差异较大；技术要求高；术后并发症较多	超急性期缺血性脑损伤机制；溶栓及神经保护干预的评价	[47]
光栓塞性脑梗死模型	重复性高；局灶性皮层损伤；无需开颅	缺乏真实半暗带；损伤局限于浅表皮层	微血管血栓形成机制；药物疗效的初步筛选	[48]
永久性大脑中动脉阻断模型（pMCAo）	手术操作简单、快速；围手术期死亡率低	缺乏再灌注成分；功能缺损较轻	慢性脑缺血；卒中后认知障碍及血管性痴呆研究	[49]
高脂饮食/链脲佐菌素（HFD/STZ）+ tMCAo	联合2型糖尿病代谢异常与急性缺血损伤；临床相关性高	诱导期较长；血糖异质性显著；需加强代谢监测	糖尿病加重卒中损伤机制；代谢—神经保护联合干预策略	[50]
db/db小鼠+ MCA阻断	稳定的高血糖与胰岛素抵抗状态；慢性低灌注	成本高；饲养条件要求高；易发生自发性微出血	糖尿病相关慢性脑血管损伤；代谢异常与神经退行性变相互作用	[51]

能与分子层面系统解析糖尿病状态下多系统动态变化，有效提升动物模型的病理解析深度与临床转化。高场强磁共振联合动脉自旋标记可稳定评估脑血流改变，动态对比增强参数与紧密连接蛋白丢失高度相关，为血脑屏障损伤提供量化依据[52]；激光散斑成像则用于实时监测皮层微循环功能障碍。自动化行为学系统可客观评估运动与认知功能变化，空间记忆指标与海马突触结构损伤呈显著相关[53]。在细胞与分子层面，空间转录组和质谱流式细胞术揭示了高血糖诱导的小胶质细胞异常激活及其与局部血脑屏障破坏的空间一致性，结合空间代谢组学可进一步定位局灶代谢失衡区域[54]。此外，多模态数据融合与机器学习分析为构建血糖波动、血管损伤与神经退变之间的预测模型提供了技术支撑[55]。通过跨物种验证并与临床生物标志物进行比对，有助于提高模型表型与人类疾病的同源性，增强其在精准干预研究中的应用价值。

3　糖尿病外周动脉疾病动物模型

糖尿病外周动脉疾病（peripheral arterial disease, PAD）是糖尿病最严重的血管并发症之一，其本质核心特征在于持续代谢紊乱背景下的慢性肢体缺血及修复障碍[56]。当前研究主要在于高糖微环境下动脉闭塞后重建、斑块不稳定及缺血再灌注损伤等病理过程，其中小型动物模型主要用于发病机制与治疗研究，大型动物模型因血管解剖和血流动力学更接近人类，适用于介入器械及血管重建的临床前评价[57]（表 3）。

3.1　模型构建的核心策略　糖尿病外周动脉疾病动物模型的构建关键在于同时模拟代谢紊乱与外周动脉闭塞。代谢异常多通过 STZ 联合高脂饮食或自发性糖尿病模型诱导，以形成持续高血糖和胰岛素抵抗状态[61]。在此基础上，通过股动脉结扎、切除或渐进性缩窄（如 ameroid 缩窄环）诱导肢体缺血，可较稳定再现慢性缺血进展过程，并借助激光多普勒成像量化血流变化。为研究高糖背景下的血栓形成与纤溶抑制机制，可采用三氯化铁或光化学诱导模型[62]。

需注意的是，小型啮齿动物在联合饮食和血管损伤干预后易出现过度炎症和非生理性管腔狭窄[63]。为降低该偏倚，研究者尝试在兔模型中采用血管内介入方式建立微创缺血模型[14]。大型动物模型在解剖和血流动力学方面更接近人类，但仍受限于成本和周期。近年来，多模态成像技术的发展提升了对血管功能障碍的评估能力，为模型优化评估提供了技术支持[64]。

3.2　转化应用　糖尿病 PAD 动物模型是研究疾病机制与评估治疗策略的重要前临床工具。高脂饮食联合化学或基因修饰小鼠、糖尿病兔及猪模型广泛用于模拟糖尿病环境下的慢性缺血与动脉损伤。小型动物模型主要用于病理机制解析及药物干预筛选，如 $Apoe^{-/-}$小鼠后肢缺血模型显示，二甲双胍可改善缺血肢体血供及血管生成相关分子表达[65]。大型动物模型因血管解剖和血流动力学接近人类，可用于介入器械评价及血管重建治疗的临床前验证[66]。在此基础上，多种再生与靶

表 3　不同研究目的下糖尿病性外周动脉疾病实验模型
Tab.3　Experimental models for diabetes with peripheral arterial disease for different research purposes

研究目的	优选模型	主要优势	主要局限性	推荐主要终点指标	参考文献
分子机制研究(血管生成、氧化应激等)	db/db 小鼠 + 股动脉结扎(FAL)	高血糖状态稳定; 遗传背景一致; 转基因与基因修饰工具成熟	缺乏明确动脉粥样硬化病变; 年轻小鼠再灌注恢复较快	缺血侧/对侧足部灌注比值(激光多普勒)	[58]
动脉粥样硬化驱动的 PAD	STZ 处理的 C57BL/6 小鼠 + FAL	内皮功能障碍与斑块性狭窄并存; 脂质代谢特征更接近人类 T2DM-PAD	需联合高脂饮食; 建模周期较长、成本较高	斑块负荷–灌注复合评分	[59]
影像学评估及干预手段验证	四氧嘧啶(alloxan) + 高胆固醇饮食 + FAL(兔)	血管口径较大; 影像学评估流程(CT/DSA/超声)与临床高度一致	需长期高胆固醇喂养; 阿洛糖具有一定肾毒性	第21天 CT 评估 Rutherford 分级 ≥3	[7]
腔内介入器械评价	STZ + 球囊损伤(猪)	动脉直径接近人类; 适用于导管及介入器械操作	成本高; 实验室应用与验证相对有限	血管造影通畅率及再狭窄程度	[60]

向干预策略在模型中显示出潜在疗效, 包括基于 miRNA 或 siRNA 的分子治疗, 以及干细胞及其外泌体介导的促血管生成干预[61]。此外, 3D 打印支架和多模态成像技术的引入, 使局部细胞递送和血管再生过程的动态评估成为可能, 提高了疗效评价的精确度[67]。然而, 上述成果多停留于临床前阶段, 其疗效稳定性和安全性仍需在更具临床相关性的模型中进一步验证。

4　结语与展望

动物模型在解析糖尿病心血管并发症的关键病理过程及筛选潜在干预策略方面发挥了不可替代的作用, 但其对人类疾病复杂性和慢性进展特征的再现仍存在明显不足, 目前尚无单一模型能够全面再现糖尿病大血管并发症的复杂病理谱系。现有模型多依赖急性或强化诱导手段, 难以真实模拟临床中长期代谢紊乱与血管结构重塑并行演进的病程; 部分模型中高脂血症和炎症程度显著高于临床实际水平, 削弱了病理生理一致性[26]。此外, 大多数研究主要使用雄性动物, 应更加重视雌性啮齿动物在疾病建模中的纳入[68]。

在具体模型特性方面, 啮齿类动物便于机制研究和药物筛选, 具备高效性和可重复性, 但其血管解剖结构、斑块易损性及急性事件模拟仍与人类存在差距。大型动物模型在血管组织结构、血流动力学及介入操作可行性上更接近人类, 适用于复杂病理机制的验证, 但受限于成本、实验周期和技术门槛, 其应用仍集中于特定研究场景。

基于现有动物模型在疾病再现度方面仍存在一定局限, 动物实验结果与临床实际之间往往存在差距。在临床研究中, 糖尿病患者发生心血管并发症的风险评估通常依赖多指标联合的风险评估模型或风险评分(risk panel), 以综合反映代谢紊乱、炎症状态及血管损伤程度。参照这一思路, 未来动物实验可探索构建“多因素综合评估体系”, 在既定代谢背景下, 联合血糖、血脂、血压、炎症相关指标以及影像学和功能学评价, 对血管损伤程度进行综合判定, 从而减少单一终点带来的偏倚。该类综合评价方式, 有助于更接近临床疾病的真实进展过程, 并提高动物实验结果与临床研究之间的相关性。

未来研究需以临床问题为导向, 构建更符合人类疾病进程的复合模型, 并将长期功能结局纳入核心评价体系。通过整合多组学分析、先进影像技术与人工智能驱动的数据融合策略, 进行有效评估, 为糖尿病血管并发症的精准干预提供更具指导意义的实验基础。

参考文献

[1] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. Lancet, 2023, 402(10397): 203-234.

[2] Yu MG, Gordin D, Fu J, et al. Protective factors and the pathogenesis of complications in diabetes [J]. Endocr Rev, 2024, 45(2): 227-252.

[3] Hamrangsekachaee M, Wen K, Bencherif SA, et al. Atherosclerosis and endothelial mechanotransduction: current knowledge and models for future research [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2023, 324(2): C488-C504.
[4] Khan AW, Jandeleit-Dahm KAM. Atherosclerosis in diabetes mellitus: novel mechanisms and mechanism-based therapeutic approaches [J]. Nat Rev Cardiol, 2025, 22(7): 482-496.
[5] Litwak KN, Cefalu WT, Wagner JD. Chronic hyperglycemia increases arterial low-density lipoprotein metabolism and atherosclerosis in cynomolgus monkeys [J]. Metabolism, 1998, 47(8): 947-954.
[6] Lv Y, Li K, Wang S, et al. Protective role of arachidonic acid against diabetic myocardial ischemic injury: a translational study of pigs, rats, and humans [J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23: 58.
[7] Tan MY, Xia B, Xiao Z, et al. Development of a new model for acute myocardial infarction in rabbits [J]. J Vet Med Sci, 2017, 79(3): 467-473.
[8] Xie SY, Liu SQ, Zhang T, et al. USP28 serves as a key suppressor of mitochondrial morphofunctional defects and cardiac dysfunction in the diabetic heart [J]. Circulation, 2024, 149(9): 684-706.
[9] Zhao Y, Li W, Zhang D. Gycyrrhizic acid alleviates atherosclerotic lesions in rats with diabetes mellitus [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(5): 755.
[10] Chablais F, Jaźwińska A. Induction of myocardial infarction in adult zebrafish using cryoinjury [J]. J Vis Exp, 2012(62): e3666.
[11] Charlot A, Bringolf A, Mallard J, et al. Hypercaloric low-carbohydrate high-fat diet protects against the development of nonalcoholic fatty liver disease in obese mice in contrast to isocaloric Western diet [J]. Front Nutr, 2024, 11: 1366883.
[12] Cooper MA, O'Meara B, Jack MM, et al. Intrinsic activity of C57BL/6 substrains associates with high-fat diet-induced mechanical sensitivity in mice [J]. J Pain, 2018, 19(11): 1285-1295.
[13] Jin Y, Kozan D, Anderson JL, et al. A high-cholesterol zebrafish diet promotes hypercholesterolemia and fasting-associated liver triglycerides accumulation [J]. bioRxiv, 2023: 2023.11. 01.565134.
[14] Ebert MLA, Schmidt VF, Öcal O, et al. A minimally invasive animal model of atherosclerosis and neointimal hyperplasia for translational research [J]. Eur Radiol Exp, 2025, 9(1): 14.
[15] Li M, Delafontaine P, Sukhanov S. Coronary atherosclerotic plaque composition and classification in hypercholesterimic pigs [J]. bioRxiv, 2025: 2025.06. 06.658319.
[16] Jia L, Qu P, Zhao Y, et al. Tripeptide DT-109 (gly-gly-leu) attenuates atherosclerosis and vascular calcification in nonhuman primates [J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 122.
[17] Xiong L, Diwakarla S, Chatzis R, et al. Acute exposure to high-fat diet impairs ILC3 functions and gut homeostasis [J]. Immunity, 2025, 58(5): 1185-1200. e8.
[18] Zhang Z, Xu Y, Pang K, et al. Microbiota humanization drives human-like metabolic and immune transcriptomic shifts in pigs [J]. iMetaOmics, 2025, 2(3): e70034.
[19] Nan G, Wang B, Lv X, et al. Effects of rhaponticum carthamoides (willd.) iljin on endothelial dysfunction and the inflammatory response in type 2 diabetes mellitus mice [J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156134.
[20] Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas [J]. Physiol Res, 2001, 50(6): 537-546.
[21] Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes [J]. Diabetologia, 2008, 51(2): 216-226.
[22] Akinlade OM, Owoyele BV, Soladoye AO. Streptozotocin-induced type 1 and 2 diabetes in rodents: a model for studying diabetic cardiac autonomic neuropathy [J]. Afr Health Sci, 2021, 21(2): 719-727.
[23] Liu C, Wu K, Gao H, et al. Current strategies and potential prospects for nanoparticle-mediated treatment of diabetic nephropathy [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2022, 15: 2653-2673.
[24] Zhou L, Yao S. Recent advances in therapeutic CRISPR-Cas9 genome editing: mechanisms and applications [J]. Mol Biomed, 2023, 4(1): 10.
[25] Ge X, Wang S, Li Z, et al. Lactate-activated GPR132-src signal induces macrophage senescence and aggravates atherosclerosis under diabetes [J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(33): e00141.
[26] Shamsuzzaman S, Deaton RA, Salamon A, et al. Novel mouse model of myocardial infarction, plaque rupture, and stroke shows improved survival with myeloperoxidase inhibition [J]. Circulation, 2024, 150(9): 687-705.
[27] Wu LD, Shi Y, Kong CH, et al. The GRK2/AP-1 signaling axis mediates vascular endothelial dysfunction and atherosclerosis induced by oscillatory low shear stress [J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(33): e01981.
[28] Yun Y, Zhang C, Guo S, et al. Identification of betulinic acid derivatives as potent TGR5 agonists with antidiabetic effects via humanized TGR5H88Y mutant mice [J]. J Med Chem, 2021, 64(16): 12181-12199.
[29] Bae H, Jung S, Le J, et al. Cross-organ metabolite production and consumption in healthy and atherogenic conditions [J]. Cell, 2025, 188(16): 4441-4455. e16.
[30] Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers choles-

terol in primates [J]. Nature, 2021, 593(7859): 429-434.
[31] Jin H, Zhang C, Nagenborg J, et al. Genome-scale metabolic network of human carotid plaque reveals the pivotal role of glutamine/glutamate metabolism in macrophage modulating plaque inflammation and vulnerability [J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 240.
[32] Goutchtat R, Quenon A, Clarisse M, et al. Effects of subtotal pancreatectomy and long-term glucose and lipid overload on insulin secretion and glucose homeostasis in minipigs [J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2023, 6(4): e425.
[33] Zhang WX, Tai GJ, Li XX, et al. Inhibition of neointima hyperplasia by the combined therapy of linagliptin and metformin via AMPK/Nox4 signaling in diabetic rats [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 143: 153-163.
[34] Kashyap S, Engel S, Osman M, et al. Cardiovascular manifestations of renovascular hypertension in diabetic mice [J]. PeerJ, 2016, 4: e1736.
[35] Bao XL, Dai Y, Lu L, et al. Vasostatin-2 associates with coronary collateral vessel formation in diabetic patients and promotes angiogenesis via angiotensin-converting enzyme 2 [J]. Eur Heart J, 2023, 44(19): 1732-1744.
[36] Jia Y, Zhao Y, Niu M, et al. Preliminary study of metabonomic changes during the progression of atherosclerosis in miniature pigs [J]. Animal Model Exp Med, 2024, 7(4): 419-432.
[37] Leaver HA, Craig SR, Yap PL, et al. Lymphocyte responses following open and minimally invasive thoracic surgery [J]. Eur J Clin Invest, 2000, 30(3): 230-238.
[38] Rostami N, Gomari MM, Choupani E, et al. Exploring advanced CRISPR delivery technologies for therapeutic genome editing [J]. Small Sci, 2024, 4(10): 2400192.
[39] Ma H, Xu J, Fang H, et al. A capsule-based scaffold incorporating decellularized extracellular matrix and curcumin for islet beta cell therapy in type 1 diabetes mellitus [J]. Biofabrication, 2024, 16(4): 045038.
[40] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications [J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(7): 377-390.
[41] Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2016, 1862(5): 915-925.
[42] Li W, Qu Z, Prakash R, et al. Comparative analysis of the neurovascular injury and functional outcomes in experimental stroke models in diabetic goto-kakizaki rats [J]. Brain Res, 2013, 1541: 106-114.
[43] Ngwa C, Al Mamun A, Qi S, et al. Central IRF4/5 signaling are critical for microglial activation and impact on stroke outcomes [J]. Transl Stroke Res, 2024, 15(4): 831-843.
[44] Patel RB, Dhanesha N, Sutariya B, et al. Targeting neutrophil α9 improves functional outcomes after stroke in mice with obesity-induced hyperglycemia [J]. Stroke, 2023, 54(9): 2409-2419.
[45] Ganbaatar B, Fukuda D, Shinohara M, et al. Empagliflozin ameliorates endothelial dysfunction and suppresses atherogenesis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 875: 173040.
[46] Yaksh TL, Woller SA, Ramachandran R, et al. The search for novel analgesics: targets and mechanisms [J]. F1000Prime Rep, 2015, 7: 56.
[47] Kothari R, abdulrahim MW, oh HJ, et al. a mast cell receptor mediates post-stroke brain inflammation via a dural-brain axis [J]. Cell, 2025, 188(20): 5499-5515. e20.
[48] Bai YY, Gao X, Wang YC, et al. Image-guided pro-angiogenic therapy in diabetic stroke mouse models using a multi-modal nanoprobe [J]. Theranostics, 2014, 4(8): 787-797.
[49] Kastrup A, Engelhorn T, Beaulieu C, et al. Dynamics of cerebral injury, perfusion, and blood-brain barrier changes after temporary and permanent middle cerebral artery occlusion in the rat [J]. J Neurol Sci, 1999, 166(2): 91-99.
[50] Augestad IL, Dekens D, Karampatsi D, et al. Normalisation of glucose metabolism by exendin-4 in the chronic phase after stroke promotes functional recovery in male diabetic mice [J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(4): 677-694.
[51] Zhu W, Davis CM, Allen EM, et al. Sex difference in capillary reperfusion after transient middle cerebral artery occlusion in diabetic mice [J]. Stroke, 2023, 54(2): 364-373.
[52] Zhang SX, Yao YH, Zhang S, et al. Comparative study of DSC-PWI and 3D-ASL in ischemic stroke patients [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2015, 35(6): 923-927.
[53] Ma W, Wang C, Xiao J. A testlet diagnostic classification model with attribute hierarchies [J]. Appl Psychol Meas, 2023, 47(3): 183-199.
[54] Nutma E, Fancy N, Weinert M, et al. Translocator protein is a marker of activated microglia in rodent models but not human neurodegenerative diseases [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5247.
[55] Sharma S, Cheema M, Reeson PL, et al. A pathogenic role for IL-10 signalling in capillary stalling and cognitive impairment in type 1 diabetes [J]. Nat Metab, 2024, 6(11): 2082-2099.
[56] Li Y, Liu Y, Liu S, et al. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 152.

[57] Lejay A, Wu WW, Kuntz SH, et al. What is the best experimental model for developing novel therapeutics in peripheral artery disease? [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2024, 44(11): 2264-2270.
[58] Yang Y, Xu Q, Li T, et al. Trimetazidine ameliorates hindlimb ischaemic damage in type 2 diabetic mice [J]. Ann Med, 2021, 53(1): 1099-1107.
[59] Asadi-Yousefabad SL, Nammian P, Tabei SMB, et al. Angiogenesis in diabetic mouse model with critical limb ischemia; cell and gene therapy [J]. Microvasc Res, 2022, 141: 104339.
[60] 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.
[61] Cheng HS, Pérez-Cremades D, Zhuang R, et al. Impaired angiogenesis in diabetic critical limb ischemia is mediated by a miR-130b/INHBA signaling axis [J]. JCI Insight, 2023, 8(10): e163041.
[62] Yan X, Zhang H, Fan Q, et al. Dectin-2 deficiency modulates Th1 differentiation and improves wound healing after myocardial infarction [J]. Circ Res, 2017, 120(7): 1116-1129.
[63] Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, et al. Animal models of atherosclerosis [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 816: 3-13.
[64] Lin JB, Phillips EH, Riggins TE, et al. Imaging of small animal peripheral artery disease models: recent advancements and translational potential [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(5): 11131-11177.
[65] Krishna S, Moxon J, Kraeuter AK, et al. Effect of metformin in a novel experimental model of peripheral artery disease [J]. Clin Sci (Lond), 2025, 139(15): 847-856.
[66] Singh MV, Dokun AO. Diabetes mellitus in peripheral artery disease: beyond a risk factor [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1148040.
[67] Wang Y, Wu H, Pan Y, et al. Innovations in hydrogel therapies for diabetic wound healing: bridging the gap between pathophysiology and clinical application [J]. Burns Trauma, 2025, 13: tkaf025.
[68] Couturier A, Calissi C, Cracowski JL, et al. Mouse models of diabetes-related ulcers: a systematic review and network meta-analysis [J]. EBioMedicine, 2023, 98: 104856.

Advances in the construction and application of animal models for diabetic macrovascular complications

YANG Yujie[1,2], ZHANG Lili[1,2], PAN Xinyun[1,2], DING Yingpeng[3], WANG Zhongqun[1,2]

[1] Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000, Jiangsu, China; [2] Institute of Cardiovascular Diseases, Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu, China; [3] Department of Cardiology, Changzhou Jintan First People's Hospital, Changzhou 213200, Jiangsu, China

ABSTRACT Diabetes-associated macrovascular complications constitute a principal source of disability and mortality among individuals with diabetes. The defining pathological hallmark of these complications is the accelerated development of atherosclerosis accompanied by heightened plaque instability, arising in the context of chronic metabolic dysregulation. Animal models are therefore indispensable for elucidating the underlying mechanisms of diabetic macrovascular disease and for rigorously assessing preventive and therapeutic interventions. This review concentrates on the major manifestations of diabetic macrovascular pathology, including coronary artery disease, cerebrovascular disease, and peripheral arterial disease. It provides a systematic synthesis of the construction strategies, pathological features, and current research applications of widely used animal models, encompassing diet-induced, chemically induced, genetically modified, and combined-intervention approaches. In addition, the review offers a comparative evaluation of these models with respect to their capacity to recapitulate disease phenotypes and their suitability for addressing specific research questions, while also critically examining their methodological limitations. Collectively, this work aims to inform the rational selection and refinement of animal models for the study of diabetic macrovascular complications.

KEYWORDS diabetes-associated macrovascular complications; atherosclerosis; animal model