网络出版时间:2024-11-18 16:00:22 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20241115.1542.015

长期高血糖对1型糖尿病食蟹猴模型肾脏病理学的影响

况昕宇^{1,2,3},姜佩文^{1,2,3},吴冬君¹,邹春林^{1,2,3,4,5},宋 琼^{1,2,3,4,5}

(广西医科大学¹基础医学院、²转化医学研究中心、³"长寿与老年相关疾病"教育部重点实验室、

4 神经科学研究所"广西脑科学研究"重点实验室、5 再生医学与医用生物资源开发应用省部

共建协同创新中心,广西再生医学重点实验室,南宁 530021)

摘要 目的 通过建立链脲佐菌素(STZ)诱导的1型糖尿病(T1DM)食蟹猴模型,观察长期高血糖对T1DM 食蟹猴肾脏病理 学的影响。方法 将8只4岁雄性食蟹猴,随机分为对照组和模型组。4只食蟹猴作为对照组,4只食蟹猴通过注射STZ诱导 构建T1DM 模型作为模型组。运用 HE 染色、PAS 染色观察肾脏病理改变,透射电镜观察肾脏肾小球超微结构,采用形态学计 量分析测算肾小球面积、肾小球基底膜厚度、足细胞足突的相对数量以及平均面积。结果 与对照组相比,模型组肾脏病理 学改变:肾小球面积增大(P<0.01)、基底膜增厚,毛细血管袢受压,内皮细胞窗孔排列紊乱,系膜细胞增生,系膜基质增多、糖 蛋白积聚,足突数量减少(P<0.001),足突平均面积减少(P<0.05),足细胞裂孔增宽,融合足突数量增加(P<0.001)。结论

长期高血糖可致 T1DM 食蟹猴模型肾脏病理学改变。
关键词 链脲佐菌素;1型糖尿病;食蟹猴;肾脏;足细胞;病理学中图分类号 R 587.1
文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2024)11-1998-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2024.11.015

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是全球发病率增 长最快的代谢性障碍疾病之一,1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)约占其中的10%, 其特征是 胰岛素绝对缺乏引起的高血糖,主要影响青年人 群^[1]。糖尿病肾脏病变(diabetic kidney disease, DKD)是 DM 常见且严重的微血管并发症,有研 究^[2]表明持续的高血糖是糖尿病肾脏病变的主要 危险因素。链脲佐菌素(streptozotocin,STZ)是一种 广泛用于建立 T1DM 动物模型的化学诱导剂,通过 选择性破坏胰岛 β 细胞,模拟 T1DM 的发病机 制^[3]。目前关于 T1DM 引起的肾脏病理研究大部 分集中于啮齿类动物模型,这些模型在部分生理和 病理特征上与人类存在显著差异,限制了研究结果 的应用性。非人灵长类(non-human primate, NHP) 动物由于在组织结构和代谢特征上与人类高度相 似,更适合模拟人类疾病。为了进一步研究 T1DM 引起的肾脏病理学变化,该研究通过建立 T1DM 非 人灵长类食蟹猴动物模型,观察长期高血糖对肾脏 病理学的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物与分组 由广西玮美生物科技有限责任公司提供4岁健康雄性食蟹猴共8只(生产许可证编号:SCXK 桂 2007-0002)。食蟹猴饲养于广西南宁灵康赛诺科生物科技有限公司(使用许可证编号:SYXK 桂 2004-0003)。食蟹猴随机分为两组,对照组和模型组,每组4只。①对照组:正常健康食蟹猴;②模型组:通过静脉注射STZ 构建T1DM模型的食蟹猴。在饲养与实验过程中均严格按照国际实验动物评估和认可委员会的规定与要求对动物进行日常饲养管理。本研究中所涉及的动物方案均已获得广西南宁灵康赛诺科生物科技有限公司实验动物关怀与使用动物伦理委员会的批准(编号:W00013)。

1.1.2 仪器及试剂 乐康全2型血糖仪购自德国 Roche 公司。诺和灵50R 胰岛素笔芯购自天津诺和 诺德制药有限公司。H-7650 透射电子显微镜购自 日本 HITACHI 公司。STZ 购自美国 Sigma-Aldrich 公司。苏木精 - 伊红(hematoxylin and eosin, HE)试

²⁰²⁴⁻⁰⁹⁻¹⁰ 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81670750、82160482);国家 级大学生创新创业项目(编号:202310598012)

作者简介:况昕宇,男,硕士研究生;

邹春林,男,博士,研究员,博士生导师,通信作者,E-mail: zouchunlin@ sohu. com;

宋 琼,女,博士,副研究员,硕士生导师,通信作者,E-mail:songqem@163.com;

剂盒购自北京索莱宝科技公司,糖原(periodic acid schiff, PAS)染色试剂盒购自上海碧云天生物技术公司。

1.2 方法

1.2.1 T1DM 食蟹猴模型的诱导 T1DM 模型组食 蟹猴禁食 12~15 h 后,使用 10 mg/kg 氯胺酮与 0.04 mg/kg 阿托品将动物麻醉后,静脉注射 68 mg/ kg 的 STZ(溶于 0.1 mmol/L、pH 4.5 枸橼酸缓冲液 和 0.9% NaCl 注射液);对照组静脉注射等体积溶剂 混合液^[4]。造模后第1 周每天监测空腹与非空腹血 糖,从第 2 周起每周 2 次监测空腹与非空腹血糖,当 血糖高于 11.1 mmol/L 以上,通过皮下注射外源性 胰岛素以维持血糖稳定,防止酮症酸中毒。

1.2.2 T1DM 食蟹猴皮下注射胰岛素的原则 模型组食蟹猴在每日进食前检测空腹血糖,根据血糖 值确定是否需要注射外源性胰岛素。当血糖值小于 11.1 mmol/L,无需使用胰岛素;当血糖值处于 11.1 ~16.6 mmol/L,注射1~2 U胰岛素;当血糖值处于 16.6~22.2 mmol/L,注射2~4 U胰岛素;当血糖值 大于 22.2 mmol/L,注射4~6 U胰岛素。注射胰岛 素后,密切观察食蟹猴行为活动并监测血糖,维持血 糖值大于 11.1 mmol/L^[4]。

1.2.3 尿微量白蛋白与尿肌酐比值(albumin-tocreatinine ratio, ACR)的检测 T1DM 食蟹猴模型造 模成功4年后,通过导尿的方法,获得对照组和模型 组食蟹猴的尿液,然后利用 HITACHI 7170 生化分 析仪测定尿 ACR,并通过公式: ACR = 尿微量白蛋 白(mg/L) ÷ 尿肌酐(g/L),计算出尿 ACR。

1.3 组织制备与检测指标

1.3.1 肾脏病理形态观察 TIDM 食蟹猴模型造 模成功4年后,将对照组和模型组实验动物进行安 乐死,摘除双肾,用4%多聚甲醛固定,经脱水与石 蜡包埋处理后,将组织切片切成4μm厚度,分别按 照试剂盒说明书进行 HE 染色和 PAS 染色。

1.3.2 电镜标本制备和观察 T1DM 食蟹猴模型 造模成功4年后,将对照组和模型组实验动物进行 安乐死,摘除双肾,将肾脏组织用手术剪和刀片快速 切割体积约为1 mm³的组织块,置于 3% 戊二醛中 于4℃固定2h以上,PBS 漂洗3次,每次10 min。 随后将组织置于 1% 锇酸固定液4℃后固定2h, PBS 漂洗3次,每次10 min;将组织在不同浓度的乙 醇(50%、70%、80%、90%)梯度依次脱水,每次20 min;再将组织放入(90%乙醇:90%丙酮=1:1、 90%丙酮、100%丙酮)3次逐渐脱水,每次15 min; 将组织依次放入不同体积比例丙酮与环氧树脂的混 合溶液(3:1、1:1、1:3)浸透,每次2h;将组织置 于环氧树脂中包埋,于烘箱中依次进行3次聚合 (35℃12h、45℃12h、60℃24h),取出组织块用徕 卡UC7超薄切片机进行超薄切片,用3%醋酸铀-枸橼酸铅双染色切片,在透射电子显微镜(电压80 kV,放大倍率在4000~12000倍之间)下观察肾脏 组织超微结构,随机选取视野进行拍照。

1.3.3 形态学计量分析 应用 Image-Pro Plus 6.0 软件进行组织形态学计量分析,以标尺作为计量基 准,对以下参数进行测算:① 肾小球面积:运用软件 测量肾小球的面积,并计算平均面积。② 基底膜厚 度:运用软件测量基底膜厚度,并计算平均厚度。③ 单位长度内足突数量、单位长度内融合足突数量、足 突的平均面积:统计图像中的足突和融合足突数量, 以单位长度为标准,计算足突和融合足突的数量;运 用软件测量足突的面积,并计算平均面积。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 23.0 软件统计分析, 各组数据进行正态性检验与方差齐性检验后进行统 计分析,数据用 x ± s 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 构建 T1DM 食蟹猴模型 模型组编号分别为 M1~M4,其空腹血糖变化如图 1 所示,模型组在注射 STZ 1 周后空腹血糖值稳定大于 11.1 mmol/L,表明 T1DM 食蟹猴模型构建成功。



A: Before injection of STZ; B: 10 days after injection of STZ; C: 1 year after injection of STZ; D: 2 years after injection of STZ; E: 3 years after injection of STZ; F: 4 years after injection of STZ.

2.2 对照组与模型组 ACR 值 为评价长期高血

糖对1型糖尿病食蟹猴模型肾功能的影响,T1DM 食蟹猴模型造模成功4年后,分别测量了对照组和 模型组食蟹猴的尿微量白蛋白和尿肌酐值,然后通 过公式计算得到ACR,结果显示对照组4只食蟹猴 的ACR 值分别为:10.40、31.24、66.72、0.20 mg/g, 而模型组4只食蟹猴的ACR 值分别是:26.32、 4.47、782.37、3.01 mg/g。

2.3 对照组与模型组肾脏病理改变 HE 染色显示,对照组肾小球毛细血管袢清晰可见,系膜区无明显增宽;模型组肾小球毛细血管袢受压,系膜基质增生,肾小球面积明显增大,见图 2A。PAS 染色显示,对照组肾小球系膜基质糖蛋白明显积聚,见图 2A。经测算对照组肾小球面积为(329.99±28.59)μm²,模型组肾小球面积为(544.88±106.79)μm²,与对照组相比,模型组肾小球面积增大(*t*=4.35,*P*<0.01),见图 2B。





A: HE and PAS staining were used to observe the renal pathological changes in the control group and model group; B: Glomerular area of control group and model group; **P < 0.01 vs the control group.

2.4 对照组与模型组肾小球组织超微结构 对照 组肾小球组织超微结构正常,系膜区无扩张,系膜细 胞无增生;模型组肾小球组织的超微结构发生明显 改变,系膜区增宽,系膜基质显著增多,系膜细胞增 生,1个小叶袢内可见3个系膜细胞,见图3A;对照 组内皮细胞窗孔排列均匀,连续性好,无中断;模型 组内皮细胞窗孔排列紊乱,连续性中断,有明显的内 皮脱落,见图3B;对照组基底膜清晰且均匀,无增 厚;模型组基底膜增厚,见图3C;对照组足细胞伏于 基底膜外侧,胞质伸出足突,足突间隙明显,形态狭 长且排列整齐,未见明显融合;模型组足细胞裂孔增 宽,足突呈连续性附着于基膜上,形成融合足突,足 突排列不整齐,见图3D。

2.5 对照组与模型组肾小球基底膜与足细胞超微 结构形态学比较 对照组与模型组肾小球基底膜超 微结构见图 4A;通过形态学计量分析,与对照组相 比,模型组基底膜厚度增加(t = 12.15, P < 0.001), 见图 4C。对照组与模型组肾小球足细胞超微结构 见图 4B;通过形态学计量分析,与对照组相比,模型 组足突数量减少(t = 5.90, P < 0.001),见图 4D,融 合足突数量增加(t = 5.43, P < 0.001),见图 4E;足 突平均面积减少(t = 2.10, P < 0.05),见图 4F。

3 讨论

糖尿病是由遗传、肥胖、长期摄食过多等因素造成的以高血糖为特征的代谢性疾病。由于长期胰岛素分泌不足引起的高血糖,导致糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱,进而导致器官、组织受损和功能障碍,特别是肾、心脏、眼、血管、神经受损^[5]。糖尿病肾脏病变的发病过程常涉及多种物质循环障碍和代谢紊乱。目前关于糖尿病肾脏病变的发病机制仍未彻底明确,近年来研究^[6]表明其病理机制包括代谢异常、血管新生、内皮细胞功能失调、氧化应激、炎症反应等。

该研究使用 STZ 注射,在注射后1周,空腹血糖 值稳定在11.1 mmol/L 以上,成功建立了 T1DM 食 蟹猴模型。ACR 结果显示,模型组中1只食蟹猴的 ACR 值大于 300 mg/g,根据《糖尿病肾病防治专家 共识》,可判定为大量蛋白尿,大量蛋白尿是肾小球 滤过功能受损的标志,表明肾小球滤过膜通透性增 加,导致大量蛋白质从血液中漏入尿液,提示模型组 该食蟹猴出现明显肾功能损伤^[3]。模型组其他食 蟹猴的 ACR 值基本在正常值范围内,提示未出现明 显肾功能损伤。在T1DM 食蟹猴模型组中,HE染



图 3 电镜下对照组与模型组食蟹猴肾小球超微结构

Fig. 3 The ultrastructure of glomeruli in cynomolgus monkey in the control group and model group under electron microscopy Mes: mesangial cells; Mm: mesangial matrix; Ecs: endothelial cells; GBM: basement membrane; P: podocytes; FP: foot process; FFP: fusion of foot processes.



Fig. 4 Morphological observation of glomerular basement membrane and podocytes in cynomolgus monkey under electron microscopy in the control group and model group ×12 000

A: Electron microscopy images of glomerular basement membrane in control group and model group; B: Electron microscopy images of glomerular podocytes in the control group and model group; C: Basement membrane thickness; D: The proportion of foot processes; E: The number of fused foot processes; F:The average size of the foot processes; a:control group; b:model group; $^*P < 0.05$, $^{***}P < 0.001$ vs control group.

色均显示肾小球毛细血管袢受压,系膜基质增生,肾 小球面积增大;PAS 染色均显示肾小球系膜基质糖 蛋白积聚。上述变化可能是由于高血糖诱导的氧化 应激和慢性炎症反应,导致细胞外基质异常沉积、肾 小球硬化,最终引发肾功能损伤^[6]。 该研究中,与对照组相比,T1DM 模型组食蟹猴 肾小球内皮细胞窗孔排列紊乱,系膜区基质增多,系 膜细胞增生。Hu et al^[7]在T1DM 大鼠模型中发现 内皮细胞肿胀,窗孔排列紊乱,系膜基质增多和系膜 细胞增生。该研究所观察到的现象与上述研究基本 一致。这些变化可能是由于高糖刺激下,还原型烟 酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶与转化因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β)表达上调,导 致活性氧(reactive oxygen species, ROS)增多和糖基 化终末产物(advanced glycosylation end products, AGEs)形成,进而引起内皮细胞损伤^[3]。持续的 ROS和AGEs升高及一氧化氮(nitric oxide, NO)減 少,促进了系膜基质增多和细胞外基质沉积,加剧肾 小球功能障碍。此外,高血糖还诱导炎症因子肿瘤 坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和白细 胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)增加,进一步损伤 内皮细胞,导致肾小球滤过功能紊乱^[8]。

此外,该研究采用与人类亲缘关系更为接近的 非人灵长类动物作为 T1DM 模型,形态学计量分析 显示 T1DM 模型组食蟹猴肾小球基底膜增厚。 Balogh et al^[9]在 T1DM 大鼠模型中观察到肾小球基 底膜增厚。基底膜增厚是糖尿病肾病的重要病理特 征之一。其可能原因包括高血糖状态下,血糖与蛋 白质发生非酶促反应,形成 AGEs, AGEs 在基底膜 中积累,改变了其结构和功能,增加了基底膜的厚度 和通透性^[10]。而且,高血糖还引起 IV 型胶原过度 糖基化、TGF-β 表达上调和血管通透性增加,进一步 导致基底膜增厚^[11]。

已有研究^[12-13]表明 T1DM 患者和 STZ 诱导的 T1DM 大鼠模型中肾小球足细胞受损、足突数量减 少及广泛融合。该研究通过形态学计量分析,进一 步量化了足细胞足突的数量和形态变化,与上述研 究结果一致。糖尿病肾病的发展与足细胞足突的形 态密切相关,可能原因是高糖环境对肾小球滤过膜 的损伤,导致足突数量减少,残余足细胞为覆盖基底 膜代偿性出现足突融合;足细胞在高糖刺激下发生 上皮 – 间质转化(epithelial - mesenchymal transition, EMT),间充质标志物 α 平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA)上调,足细胞标志物裂隙素和 足细胞素下调,导致足细胞结构损伤和足突融 合^[14-15]。

综上所述,该研究通过构建非人灵长类 T1DM 食蟹猴模型,观察长期高血糖刺激下肾脏病理学改 变并进行形态学计量分析,发现肾小球面积增加、基 底膜增厚,毛细血管袢受压、内皮细胞窗孔排列紊 乱,系膜细胞增生,系膜基质增多、糖蛋白积聚,足细 胞足突相对数量减少,足突平均面积减少,足细胞裂 孔增宽,融合足突相对数量增加。该研究选取与人 类解剖学和生理特征相似的非人灵长类食蟹猴模型,其病理学变化更准确模拟人类糖尿病肾脏病变的发生发展过程,为糖尿病肾病或慢性肾脏疾病的机制研究及病理进程提供了新的视角和依据。

参考文献

- Jiang Y, Xie F, Lv X, et al. Mefunidone ameliorates diabetic kidney disease in STZ and db/db mice [J]. FASEB J, 2021, 35 (1): e21198. doi:10.1096/fj.202001138RR.
- [2] Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes [J]. Kidney Int, 2021, 99(1): 256 - 66. doi: 10.1016/j. kint. 2020. 08. 012.
- [3] Marino F, Salerno N, Scalise M, et al. Streptozotocin-induced type 1 and 2 diabetes mellitus mouse models show different functional, cellular and molecular patterns of diabetic cardiomyopathy
 [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (2): 1132. doi: 10.3390/ ijms24021132.
- [4] 滕夏虹,陈 帅,邹春林,等.1型糖尿病食蟹猴左心室心肌
 组织超微结构变化[J].安徽医科大学学报,2022,57(5):
 759-63. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.05.016.
- [4] Teng X H, Chen S, Zou C L, et al. Ultrastructural changes in left ventricular myocardium of type 1 diabetic mellitus Cynomolgus monkeys[J]. Acta Univ Med Anhui, 2022, 57(5): 759-63. doi:10.19405/j. cnki.issn1000-1492.2022.05.016.
- [5] Wu C, Fei J, Xu Q, et al. Interaction between plasma metabolomics and intestinal microbiome in db/db mouse, an animal model for study of type 2 diabetes and diabetic kidney disease[J]. Metabolites, 2022, 12(9): 775. doi:10.3390/metabol2090775.
- [6] Wang M, Li Y, Li S, et al. Endothelial dysfunction and diabetic cardiomyopathy [J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 851941. doi: 10.3389/fendo.2022.851941.
- Hu S, Hang X, Wei Y, et al. Crosstalk among podocytes, glomerular endothelial cells and mesangial cells in diabetic kidney disease: an updated review [J]. Cell Commun Signal, 2024, 22 (1): 136. doi:10.1186/s12964-024-01502-3.
- [8] Li C, Li L, Yang M, et al. PACS-2 ameliorates tubular injury by facilitating endoplasmic reticulum-mitochondria contact and mitophagy in diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 2022, 71 (5): 1034-50. doi:10.2337/db21-0983.
- [9] Balogh D B, Molnar A, Degi A, et al. Cardioprotective and antifibrotic effects of low-dose renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in type 1 diabetic rat model[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (23): 17043. doi:10.3390/ijms242317043.
- Li S, Zheng L, Zhang J, et al. Inhibition of ferroptosis by up-regulating Nrf2 delayed the progression of diabetic nephropathy [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 162: 435 49. doi:10.1016/j.freeradbiomed. 2020. 10. 323.
- [11] Tuttle K R, Agarwal R, Alpers C E, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease [J]. Kidney Int, 2022, 102(2): 248 - 60. doi:10.1016/j.kint.2022.05.

012.

- [12] Rivetti G, Hursh B E, Miraglia Del Giudice E, et al. Acute and chronic kidney complications in children with type 1 diabetes mellitus[J]. Pediatr Nephrol, 2023, 38(5): 1449 - 58. doi:10. 1007/s00467 - 022 - 05689 - w.
- [13] Liu Y, Zheng J Y, Wei Z T, et al. Therapeutic effect and mechanism of combination therapy with ursolic acid and insulin on diabetic nephropathy in a type I diabetic rat model[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 969207. doi:10.3389/fphar.2022.969207.
- [14] Ahmad A A, Draves S O, Rosca M. Mitochondria in diabetic kidney disease [J]. Cells, 2021, 10(11): 2945. doi:10.3390/ cells10112945.
- [15] Zou Y, Zhao L, Zhang J, et al. Development and internal validation of machine learning algorithms for end-stage renal disease risk prediction model of people with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease [J]. Ren Fail, 2022, 44 (1): 562 - 70. doi:10.1080/0886022X.2022.2056053.

Effects of long-term hyperglycemia on renal pathology of type 1 diabetic mellitus cynomolgus monkeys

Kuang Xinyu^{1,2,3}, Jiang Peiwen^{1,2,3}, Wu Dongjun¹, Zou Chunlin^{1,2,3,4,5}, Song Qiong^{1,2,3,4,5} (¹ School of Preclinical Medicine, ²Center for Translational Medicine, ³Key Laboratory of Longevity and Ageing-Related Disease of Chinese Ministry of Education, ⁴Institute of Neuroscience and

Guangxi Key Laboratory of Brain Science, ⁵Collaborative Innovation Centre of Regenerative Medicine and Medical BioResource Development and Application Co-constructed by the Province and Ministry, Guangxi Key Laboratory of Regenerative Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530021)

Abstract *Objective* To investigate the effects of long-term hyperglycemia on renal pathology of type 1 diabetic mellitus(T1DM) cynomolgus monkeys by establishing streptozotocin (STZ)-induced T1DM. Methods Eight 4year-old male cynomolgus monkeys were randomly divided into control and model groups. Four cynomolgus monkeys were used in the control group, and four cynomolgus monkeys were injected with streptozotocin to create a T1DM model. Hematoxylin-eosin (HE) staining and periodic acid-Schiff (PAS) staining were used to observe renal pathological changes. The histological characteristics and changes were observed under transmission electron microscope. Morphometric measurements were used to analyze the glomerular area, the thickness of the glomerular basement membrane, the proportion of glomerular podocyte foot processes and the average area of foot processes. **Results** In comparison to the control group, the model group showed pathological changes in the kidneys, including increased glomerular area (P < 0.01), thickened basement membrane, capillary loop compression, disordered arrangement of endothelial cell fenestrations, proliferation of mesangial cells, mesangial expansion, accumulation of mesangial matrix glycoproteins, a decrease in the number of foot processes (P < 0.001), a decrease in the average size of the foot processes (P < 0.05), widened podocyte slit diaphragm, and an increase in the number of fused foot processes (P < 0.001). Conclusion Cynomolgus monkeys with T1DM suffer from renal pathological changes due to long-term hyperglycemia.

Key words streptozotocin; type 1 diabetic mellitus; cynomolgus monkeys; kidney; podocyte; pathology

Fund programs National Natural Science Foundation of China (Nos. 81670750, 82160482); National College Student Innovation and Entrepreneurship Project (No. 202310598012)

Corresponding authors Zou Chunlin, E-mail: zouchunlin@ sohu.com; Song Qiong, E-mail: songqem@ 163. com