

安徽医科大学学报
Acta Universitatis Medicinalis Anhui
ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 糖尿病早期小鼠视皮层受损与功能异常情况
作者： 陈含露，汤浩琼，封利霞
收稿日期： 2026-03-04
网络首发日期： 2026-04-24
引用格式： 陈含露，汤浩琼，封利霞. 糖尿病早期小鼠视皮层受损与功能异常情况
[J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20260423.1746.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

糖尿病早期小鼠视皮层受损与功能异常情况

陈含露, 汤浩琼, 封利霞

(安徽医科大学第一附属医院眼科, 合肥 230022)

摘要 目的 探究小鼠糖尿病早期初级视皮层(V1)形态学和神经网络功能改变。**方法** 将32只SPF级C57BL/6J雄性小鼠随机分成正常对照组和糖尿病组。小鼠腹腔注射链脲佐菌素(STZ)诱导建立1型糖尿病模型。造模后第4周行口服葡糖耐量实验(OGTT)评估模型建立情况。用尼氏染色法研究两组小鼠脑片形态学改变;通过免疫荧光实验探究两组小鼠V1区钙/钙调蛋白依赖激酶II(CaMKII)和生长抑素(SST)表达差异并用ImageJ软件分析CaMKII+神经元上SST阳性信号共定位密度;采用在体细胞外电生理方法研究两组小鼠V1神经元放电特性和神经元间功能连接情况。**结果** 尼氏染色结果显示,相比正常对照组,糖尿病组V1厚度变薄($P=0.02$)、神经元密度下降($P=0.01$);免疫荧光实验结果显示,糖尿病组较正常对照组V1的SST荧光积分光密度降低($P=0.02$)、平均荧光强度升高($P=0.01$)、CaMKII+神经元上SST信号共定位密度减少;电生理研究结果显示,糖尿病组较正常对照组V1神经元动作电位波形的峰谷比、斜率绝对值均下降($P<0.01$),神经元间条件发放率、互信息值及格兰杰因果关系值均降低($P<0.0001$)。**结论** 糖尿病早期小鼠会出现V1萎缩,并伴SST抑制系统失调和从单神经元到神经网络的多层级功能衰退。

关键词 糖尿病;初级视皮层;萎缩;神经元;免疫组化;电生理

中图分类号 R 587.2; R 774.7

文献标志码 A

Early-stage diabetes induces structural damage and functional deficits in the mouse primary visual cortex

Chen Hanlu, Tang Haoqiong, Feng Lixia

(Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate morphological and functional neural network alterations in the primary visual cortex (V1) during early-stage diabetes. **Methods** 32 SPF male C57BL/6J

2026-03-04 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 82371094)

作者简介: 陈含露, 女, 硕士研究生;

封利霞, 女, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: lixiafeng75@fy.ahmu.edu.cn

mice were randomly divided into control and diabetic groups. Type 1 diabetes was induced by intraperitoneal streptozotocin (STZ) injection, with model validation via oral glucose tolerance test (OGTT) at week 4. Nissl staining was used for structural analysis. Immunohistochemistry was used for assessing CaMKII and SST expression, and SST signal density on CaMKII⁺ neurons in V1. *In vivo* electrophysiology was used for studying neuronal firing and functional connectivity.

Results Compared with the control mice, nissl staining showed diabetic mice exhibited significant V1 thinning ($P=0.02$), reduced neuronal density ($P=0.01$); immunohistochemistry found decreased SST integral optical density ($P=0.02$) and elevated mean fluorescence intensity ($P=0.01$), and lower SST density on CaMKII⁺ neurons; *In vivo* electrophysiology studies indicated reduced action potential peak-to-trough ratio and the absolute values of slope ($P<0.01$), as well as impaired functional connectivity, including conditional firing, mutual information, and Granger causality ($P<0.0001$). **Conclusion** Early diabetes induces V1 structural atrophy accompanied by SSTergic system disruption and multi-level functional degradation from single neurons to neural networks.

Key words diabetes; primary visual cortex; atrophy; neuron; immunohistochemistry; electrophysiology

Fund program National Natural Science Foundation of China (No. 82371094)

Corresponding author Feng lixia, E-mail: lixiafeng75@fy.ahmu.edu.cn

我国糖尿病患者人数持续攀升，位居全球前列^[1-2]。糖尿病可导致视觉系统损伤，严重可致盲。因此，糖尿病的视觉功能损伤一直是眼科和视觉研究工作者关注的热点。研究显示在视网膜血管病变发生之前，视觉信息传递的各个节点（视网膜^[3-4]、外膝体、视皮层^[5]）均可受到糖尿病的影响从而产生结构和功能的损伤。视觉中枢的损伤更早于眼部的损伤。因此，关注糖尿病所致的视中枢损伤并探索其神经机制，不仅有助于糖尿病所致的视觉功能损伤的早期检测，也为探索其恢复途径提供重要的理论和实验依据。

目前关于糖尿病视觉中枢损伤的研究多依赖影像学方法，或关注阿尔兹海默症与 2 型糖尿病的混合模型^[6]，而阿尔兹海默症本身就伴有神经元丢失的表现。因此，缺乏针对糖尿病早期视皮层形态学和功能损害机制的研究。基于前期研究^[5]推测糖尿病早期 V1 萎缩可能与特定神经元亚型损伤有关。该研究综合采用形态学、免疫组化和电生理方法，探讨糖尿病早期小鼠视皮层形态学改变和神经网络功能损伤情况，为探索糖尿病所致视觉损伤的神经机制

奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料与设备

1.1.1 实验动物及分组

7 周龄的 SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠 32 只，每只体质量 20~25 g，购自斯贝福（苏州）生物技术有限公司。将小鼠随机分配至正常对照组和糖尿病组，每组 16 只。所有小鼠均饲养于 12 h/12 h 明暗交替的 SPF 级环境中，温度 22~25 °C。本研究经安徽医科大学实验动物伦理委员会批准（编号：LLSC20230419）。

1.1.2 主要试剂及仪器

链脲佐菌素（货号 S0130，美国 Sigma 公司）；三溴乙醇（货号 T48402，美国 Sigma 公司）；尼氏染色液（货号 C0117，上海碧云天生物技术有限公司）；CamKII 抗体（货号 ab52476，英国 Abcam 公司）；SST 抗体（货号 sc74556，美国 Santa Cruz 公司）。罗氏精采血糖仪及试纸（德国 Roche 公司）；FV3000 共聚焦显微镜（日本奥林巴斯公司）；全景组织细胞定量分析系统（奥地利 Tissue Gnostics 公司）。1×32 线性阵列电极（美国 NeuroNexus 公司）；细胞外电生理信号放大器（美国 Blackrock microsystems 公司）。

1.2 方法

1.2.1 1 型糖尿病小鼠模型建立

选取 16 只 20~25 g 的 7 周龄 C57BL/6J 雄性小鼠，适应喂养 1 周。造模前禁食 6 h，测空腹血糖及体质量。次日禁食 12 h，糖尿病组小鼠按 40 mg/kg 剂量连续 5 d 腹腔注射 1% STZ 溶液，正常对照组小鼠腹腔注射等量的柠檬酸钠缓冲液，30 min 内完成注射，注射 2 h 后恢复喂食。STZ 注射结束 1 周后，禁食 6 h，糖尿病组小鼠测得空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L 视为造模成功。造模后每周监测血糖，第 4 周行 OGTT 试验：禁食 6 h 后灌胃给予 20% 葡萄糖溶液（2 g/kg），于 0、15、30、60、90、120 min 测尾静脉血糖。

1.2.2 尼氏染色

取 STZ 诱导糖尿病 4 周小鼠和正常对照小鼠各 5 只，麻醉后灌流取脑。脑组织经 4% 多甲固定 24 h，15%、30% 蔗糖溶液梯度脱水，OCT 包埋，冷冻切片。选取对应 Paxinos and Franklin's 脑图谱 Figure 50~51 的脑片置于载玻片，4% 多聚甲醛溶液固定。尼氏液覆盖脑片于 37 °C 染色 10 min，蒸馏水冲洗，乙醇脱水，二甲苯透明，中性树胶封片。TG 全景组织细胞定量分析系统拍摄图像（ $\times 10$ ），分辨率 96 dpi \times 96 dpi。根据脑图谱定位 V1，用 ImageJ 软件基于尼氏染色阳性细胞的形态学特征（清晰可见的胞核和胞浆，染色深度超过背景阈值）

进行人工计数。计数由 2 名研究者独立完成，取平均值。神经元密度=神经元总数/计数区域面积。

1.2.3 在体细胞外电生理

1.2.3.1 细胞外单细胞记录法

采用异氟烷快速麻醉小鼠并上架固定，夹好嘴夹，持续用 1% ~1.5% 异氟烷和氧气混合气体麻醉小鼠。小鼠双眼涂抹红霉素眼膏防干燥。碘伏消毒头顶皮肤，剪去毛发头皮，暴露颅骨。以前囟为原点，立体定位仪调平颅顶，用小号钻头在 V1 区(AP: -3.5 mm, ML: ± 2.5 mm) 钻孔至硬脑膜并用针头挑开，暴露脑组织。用 1 \times 32 线性阵列电极垂直向下插入一侧鼠脑 V1 皮质。小鼠面前 30 cm 处放置一个显示屏，分辨率为 1 920 dpi \times 1 080 dpi，刷新率为 144 Hz，与鼠体轴呈 45° 夹角。实验使用的视觉刺激是由 Matlab 软件和心理物理扩展程序包 Psychtoolbox-3(PTB-3)编写的特定程序来呈现的正弦移动光栅。刺激对比度设置为高对比度 95%，刺激方位为该神经元的最佳方位，刺激呈现时间长度设为该神经元最佳时间频率，给予的测试刺激分别为 0.01、0.03、0.05、0.10、0.21、0.42、0.84 c/d 的空间频率刺激。记录神经元对全视野灰色屏幕（空白刺激、亮度等于光栅平均亮度）的反应作为基线活动。每种刺激条件呈现 1 s，重复 10 次。电生理记录在刺激开始前 0.5 s 启动，刺激结束后 0.5 s 停止。记录信号经过带通滤波（300~5 000 Hz）和噪声去除。神经元放电信号经胞外放大器放大和模数转换后，存储于计算机中以备后续离线分析。用 Plexon Offline Sorter 软件对采集到的神经信号进行分离，通过波形特征(峰值、面积、谷值、峰谷比和峰宽等)手动分选和识别单个 unit，以分离出单个神经元的活动，再用 Matlab 程序进行分析。

1.2.3.2 视皮层神经元检测指标

① 动作电位波形参数：峰谷比（动作电位波形中峰值与谷值的电压幅度比值）、斜率（波谷后 0.5 ms 处波形的斜率）、波宽（波峰和波谷的时间差值）。② 诱发放电率：刺激期间放电率减去空白刺激期间放电率，取不同空间频率刺激下诱发放电率的平均值得到该神经元平均诱发放电率。③ 条件放电率（condition firing）：在一对同时记录的神经元中，将其中一个设定为参考神经元 A，以其每个动作电位的发放时刻为时间对齐点，统计另一个神经元 B 在时间窗口内的放电次数，并将神经元 B 放电次数除以窗口内神经元 A 的放电次数得到。④ 互信息值（mutualInformation）：将刺激呈现时段划分为一系列连续的时间单元，并统计每个单元内各神经元动作电位发放数目，以此将连续的电活动离散化为发放计数序列。以此构建两个神经元发放计数的经验概率分布，包括各自的边缘分布以及两者共同活动的联合分布。依据信息论的基本公式计算互信息，其值等于两个神经元各自活动的熵值之和，减去它

们联合活动的熵值，计算出互信息值。⑤ 格兰杰因果关系值 (Granger causality): 基于神经元群体在响应最优空间频率刺激时的连续活动时间序列，进行多变量格兰杰因果分析。通过比较包含和不包含一个神经元过去活动信息时对另一个神经元当前活动的预测能力，来推断信息流的方向和强度。

1.2.4 组织化学免疫荧光染色

取 STZ 诱导后第 4 周的糖尿病组小鼠与正常对照组小鼠各 5 只，麻醉并灌流取脑、固定脱水、冷冻切片。取对应 Paxinos and Franklin's 脑图谱 Figure 49~64 的脑片。10%羊血清室温封闭脑片 30 min。CamKII 抗体 (1:500) 和 SST 抗体 (1:50) 的一抗混合液于 4 °C 孵育脑片 24 h，PBS 漂洗，用相应二抗混合液室温避光孵育 2 h。再次漂洗，DAPI 抗淬灭封片剂封片。奥林巴斯 FV3000 共聚焦显微镜 (×20) 拍摄 V1 图像，ImageJ 分析图像，以背景区域 (无 CaMKII 胞体与 SST 阳性结构) 随机 3 个矩形框 (100~700 像素) 平均荧光强度的“均值+3 倍标准差”为阳性信号阈值，进行共定位、平均荧光强度及积分光密度分析。

1.3 统计学处理

采用 Graphpad Prism 9.3 软件进行统计学分析。计量资料用 Kolmogorov-Smirnov test 评估正态性，符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 Bartlett's test 证实组间方差齐性。符合正态分布且方差齐的计量数据，两组间差异采用独立样本 *t* 检验分析。符合正态分布且方差不齐的计量数据，两组间差异采用 Welch's *t* test 分析。不符合正态分布的计量数据以中位数 (IQR) 表示，两两比较采用 Mann-Whitney test。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病组小鼠造模后与正常对照组小鼠的一般情况比较

相比正常对照组，糖尿病组小鼠在注射 STZ 后逐渐出现多饮多尿多食的表现，并持续存在。注射 STZ 溶液 1 周后，糖尿病组 16 只小鼠血糖为 (13.67±2.25) mmol/L。糖尿病组小鼠多蜷缩少动，对外界刺激 (如声音、轻触) 反应更迟缓，整体状态较正常对照小鼠萎靡，体型更小且圆润，毛发杂乱无光泽。OGTT 显示糖尿病组摄入葡糖后血糖较正常对照组快速上升，但恢复更缓慢 ($t=9.21, P=0.0008; t=13.29, P=0.0002; t=13.25, P=0.0002; t=11.47, P=0.0003; t=21.75, P<0.0001; t=17.00, P<0.0001$; 图 1)。糖尿病组 16 只小鼠均造模成功。

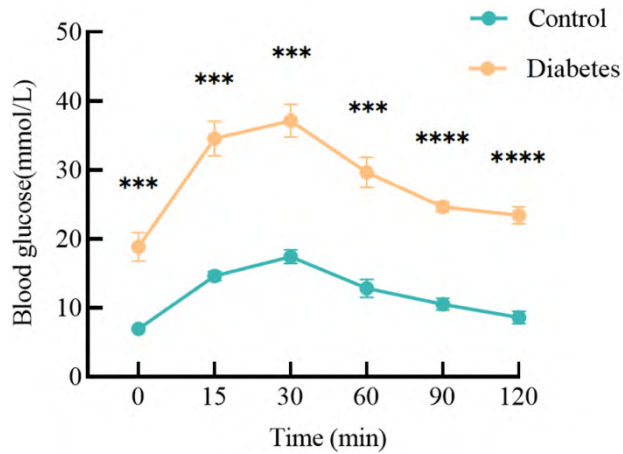


图1 两组小鼠的OGTT结果比较

Fig. 1 Comparison of OGTT results between control mice and diabetes mice

注: *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ vs Control group.

2.2 糖尿病早期小鼠 V1 形态学变化

经尼氏染色后两组脑片图像, 见图 2A、2B。糖尿病组 V1 厚度较正常对照组明显更薄 ($t=2.51$, $P=0.02$; 图 2C、2D), V1 神经元密度较正常对照组显著下降 ($t=2.75$, $P=0.01$; 图 2E、2F)。糖尿病组小鼠和正常对照组小鼠的半脑片面积 ($t=0.29$, $P=0.78$) 和 LGN 面积 ($t=0.98$, $P=0.34$) 的差异无统计学意义 (表 1)。

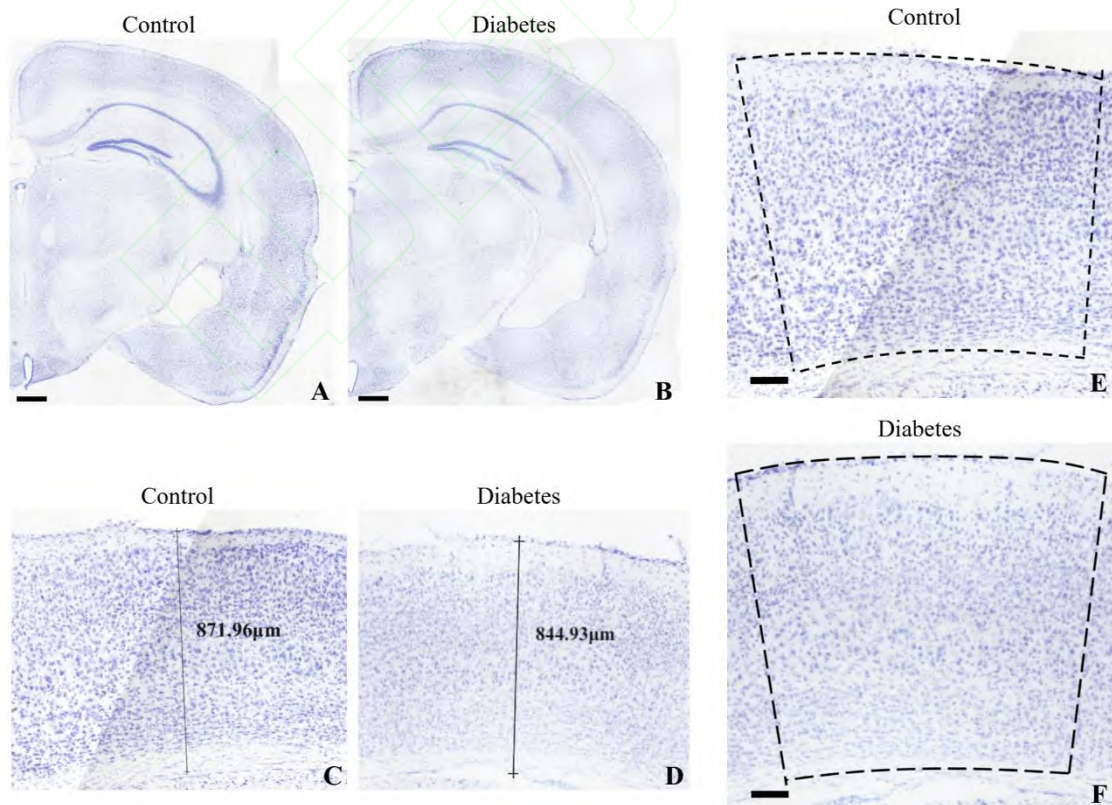


图2 两组小鼠尼氏染色脑片图像 $\times 10$

Fig. 2 Representative Nissl-stained brain sections from the two groups of mice ×10

注: A, B: Representative Nissl-stained brain sections from control and diabetes mice (scale bar: 500 μm); C, D: Example images showing the differences in V1 thickness between control and diabetes mice; E, F: Example images illustrating the differences in neuronal density in V1 between control and diabetes mice.

表 1 两组 V1 皮质形态学结果比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of V1 cortical morphology between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Variable	Control ($n=5$)	Diabetes ($n=5$)	t value	P value
Thickness (μm)	847.79±37.51	814.07±36.05	2.51	0.02
Neuronal density (cells/mm ³)	1 477.75±227.01	1 295.40±120.35	2.75	0.01
Hemispheric slice area (mm ²)	23.62±1.31	23.74±1.02	0.29	0.78
LGN area (mm ²)	0.34±0.07	0.32±0.04	0.98	0.34

2.3 糖尿病早期小鼠 V1 神经元电生理活动异常与动作电位波形变化

在体细胞外电生理中, 两组分别记录了6只小鼠电生理数据。其中正常对照组共记录到498个神经元, 糖尿病组共记录到451个神经元。正常小鼠 V1神经元典型动作电位波形及参数, 见图3A。糖尿病组 V1神经元动作电位曲线峰谷相对深度较正常对照组更浅, 曲线更平缓, 见图3B。糖尿病组 V1神经元曲线峰谷比较正常组下降 ($t=3.257$, $P=0.0012$, 图3C)。糖尿病组 V1神经元曲线斜率的绝对值较正常对照组减小 ($t=2.797$, $P=0.0053$, 图3D)。两组 V1神经元波宽差异无统计学意义 ($t=0.6361$, $P=0.5248$, 图3E)。糖尿病组 V1神经元诱发放电率较正常对照组升高 ($t=4.249$, $P<0.0001$, 图3F)。

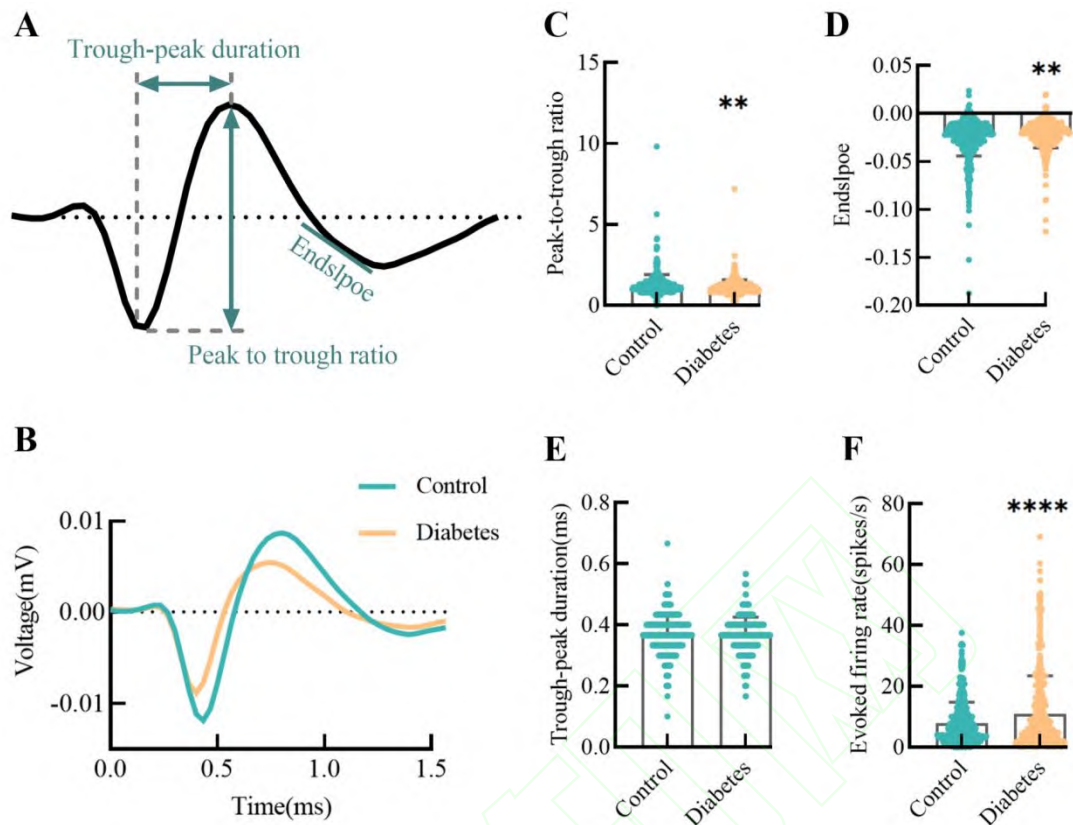


图3 V1神经元电活动异常与动作电位波形受损

Fig. 3 Impaired electrical activity and action potential waveforms in V1 neurons

注：A: Schematic representation of typical action potential waveform and waveform parameter in V1 neurons; B: Comparison of averaged action potential waveforms from V1 neurons between the two groups; C-F: Quantitative comparisons of action potential waveforms properties and evoked firing rates between groups: peak-to-trough ratio (C), absolute slope (D), spike width (E), and evoked firing rate (F); ** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$ vs Control group.

2.4 糖尿病早期小鼠 V1神经网络功能连接受损

通过分析神经元对之间的条件放电率，绘制了反映兴奋性功能连接的热图（图4A）。正常对照组热图中存在大量密集分布的深色区域，糖尿病组热图整体色调明显更浅淡，蓝色区域稀疏且强度减弱。正常对照组典例图整体平均灰度值为186.206，糖尿病组典例图整体平均灰度值为219.871。糖尿病组 V1神经元间的条件放电率0.369 2 (0.348 1)、互信息值0.003 5 (0.008 9)、格兰杰因果关系值0.008 6 (0.010 2) 均相对正常对照组的条件放电率0.441 3 (0.349 5)、互信息值0.006 7 (0.017 5)、格兰杰因果关系值0.011 4 (0.015 6) 下降，差异有

统计学意义 ($P < 0.0001$, 图4B~4D)。

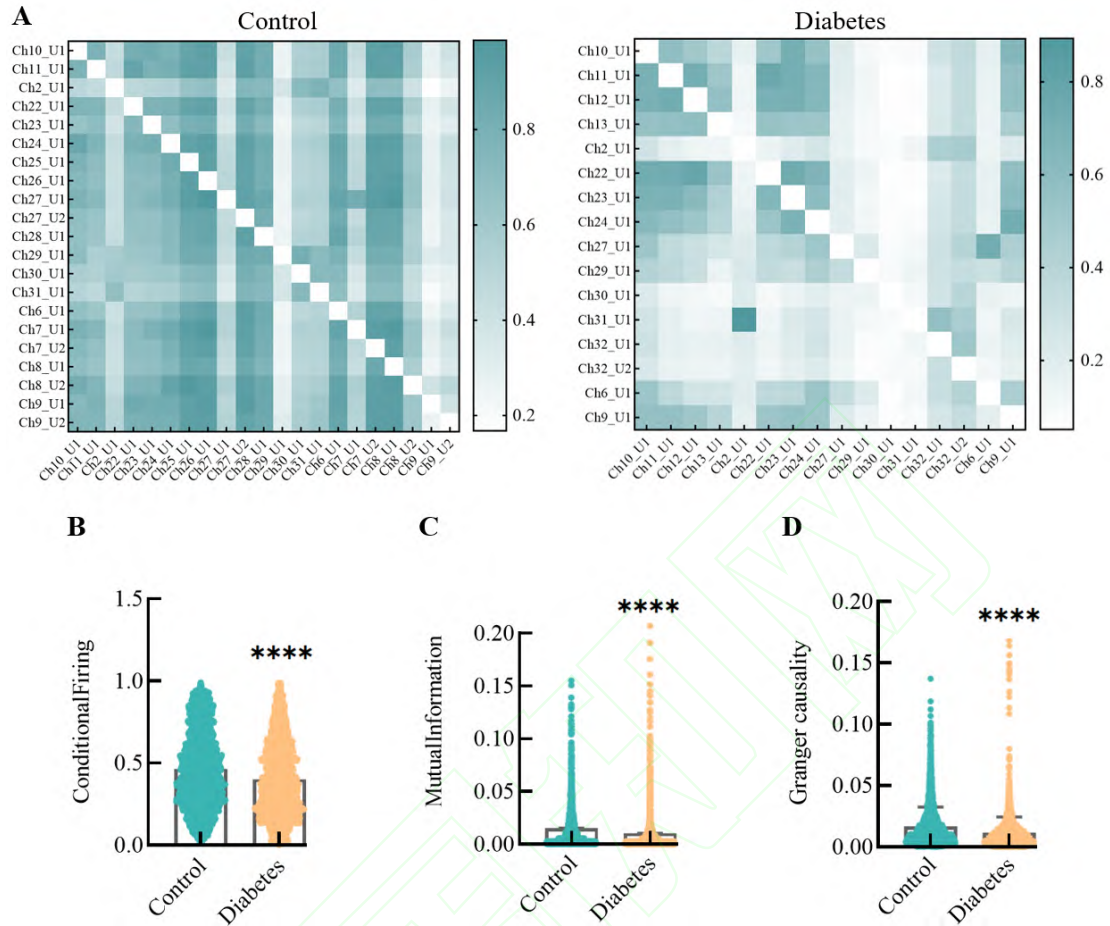


图4 糖尿病对 V1区神经元功能连接与信息传递的影响

Fig. 4 Impact of diabetes on functional connectivity and information transfer in V1

注: A: Representative heatmaps of conditional firing from V1 neuron pairs in the two groups. The x- and y-axes represent the indices of neuron. The color scale is shown beside each heatmap, with darker colors indicating higher conditional firing. The average grayscale value for the representative control heatmap is 186.206, while that for the diabetic group is 219.871 (higher grayscale values correspond to lighter colors); B-D: Comparisons of pairwise neuronal interactions between groups: conditional firing (B), mutual information (C), and Granger causality (D). **** $P < 0.0001$ vs Control group.

2.5 糖尿病组对小鼠 V1 区 SST 表达及抑制性输入的影响

组织化学免疫荧光图像, 见图 5。由表 2 可知, 糖尿病组 V1 的 SST 阳性信号面积荧光信号相对正常对照组 V1 区减少, 尽管该差异未达到传统显著性水平 ($t=2.03$, $P=0.05$)。采用图像阈值分析法对免疫荧光阳性信号区域进行量化, 结果显示两组间 V1 的 CaMKII 阳性

信号面积差异无统计学意义 ($t=1.46$, $P=0.16$)。糖尿病组 SST 荧光积分光密度相对正常对照组明显减少 ($t=2.68$, $P=0.01$)。糖尿病组 SST 平均荧光强度显著上升 ($t=2.98$, $P=0.01$)。与正常对照组相比, 糖尿病组 V1 区 CaMKII+神经元上的 SST 阳性信号共定位密度显著降低 ($t=2.63$, $P=0.02$)。两组 CaMKII 的平均荧光强度 ($t=0.35$, $P=0.73$) 和荧光积分光密度 ($t=1.30$, $P=0.21$) 之间的差异均无统计学意义 (表 2)。

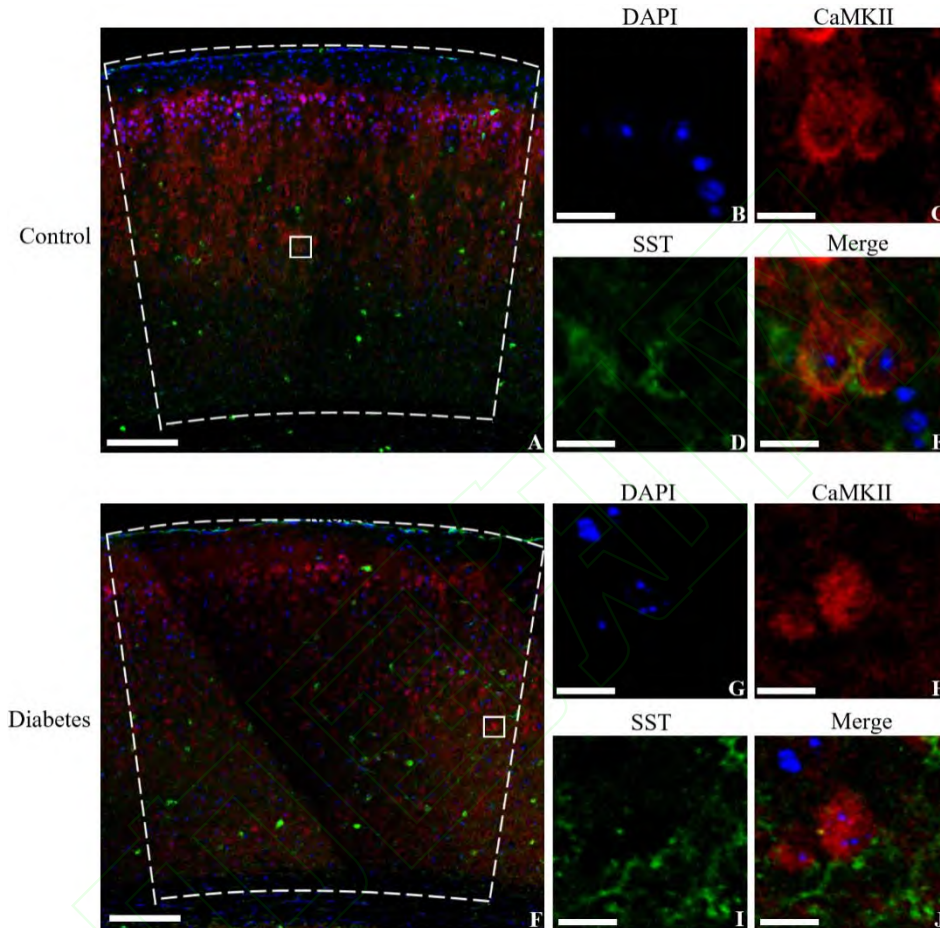


图 5 正常对照组和糖尿病组 V1 区免疫荧光染色结果

Fig. 5 Immunohistochemistry results of V1 area in control and diabetic mice

注: A, F: Panoramic views of immunohistochemistry images of V1 in control (A) and diabetic (F) groups $\times 20$; B~E: Representative individual channel images from the partial region of V1 in control mice $\times 100$; G~J: Representative individual channel images from the partial region of V1 in diabetic mice $\times 100$.

表 2 两组小鼠 V1 区 CaMKII 与 SST 免疫荧光及共定位定量分析结果 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Quantitative analysis of CaMKII and SST immunohistochemistry and their colocalization of V1 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Variable	Control (n=5)	Diabetes (n=5)	t value	P value
CaMKII-positive area (μm^2)	180 198.20 \pm 86 789.10	142 601.48 \pm 48 835.79	1.46	0.16
CaMKII mean fluorescence intensity	118.76 \pm 38.91	125.55 \pm 63.87	0.35	0.73
CaMKII Integrated optical density	66 792.48 \pm 41 001.04	49 734.17 \pm 30 201.26	1.30	0.21
SST-positive area (μm^2)	81 629.77 \pm 62 727.35	43 222.96 \pm 37 616.24	2.03	0.05
SST mean fluorescence intensity	57.38 \pm 10.54	85.68 \pm 35.30	2.98	0.01
SST Integrated optical density	57 742.82 \pm 48 664.86	21 671.29 \pm 18 540.35	2.68	0.01
Colocalization density of SST with CaMKII+ neurons (counts/ mm^2)	1 225.79 \pm 836.74	599.36 \pm 385.53	2.63	0.02

3 讨论

既往研究表明, 脑萎缩与神经元丢失是阿尔茨海默病^[7-8]和帕金森病^[9]等中枢神经系统退行性疾病的共同病理特征。近年来, 糖尿病对中枢神经系统的损害及其与上述疾病相似的机制也受到关注^[10]。动物实验提示, 在视网膜微血管改变前, 糖尿病大鼠视皮层锥体神经元已发生萎缩; 影像学研究发现, 无视网膜血管病变的 2 型糖尿病患者的枕叶皮层等视觉相关脑区已存在异常^[11]。然而, 目前相关研究主要依赖影像学手段, 尚缺乏形态与功能层面的深入证据。本研究通过构建 STZ 诱导的 1 型糖尿病早期小鼠模型, 采用尼氏染色实验观察到其 V1 出现厚度变薄和神经元密度降低的情况。皮层变薄是脑萎缩的典型表现^[8], 而神经元丢失则是其病理基础, 这说明糖尿病小鼠在早期已出现 V1 区萎缩。

本文电生理结果揭示了 V1 神经网络的功能障碍: 糖尿病小鼠 V1 神经元表现为电活动异常活跃、动作电位波形变缓。更重要的是, V1 神经元集群间的功能连接指标, 包括条件发放率、互信息值和格兰杰因果关系值均显著下降。这些结果表明, 神经元间协同放电的时序精确性、信息共享量以及信息流的方向性均受到损害, 导致 V1 高效的信息处理网络变得松散和低效。

皮层神经元分为兴奋性神经元与抑制性神经元。兴奋性神经元 (CaMKII+) 占皮层神经元数量的 80%, 主要负责神经信息的远程传递与整合, 维持大脑基本生理活动^[12]。抑制性神经元主要包括 SST、PV 与 VIP 神经元, 其中 SST 神经元是大脑皮层中至关重要的抑制性神经元, 其作用是调节兴奋性神经元活动^[13]。本研究结果显示, 糖尿病早期 V1 区的 CaMKII 总体表达水平未发生显著改变, 但 SST 的总光密度显著降低, 免疫阳性面积亦呈减少趋势, 而其平均荧光强度却有所上升。共定位分析显示, CaMKII+ 神经元上的 SST 阳性信号密度下降。据此推测: SST 荧光强度的升高可能是一种代偿反应^[14], 即 SST 神经元试图通过增加神经肽表达以应对网络抑制功能减弱; 共定位密度下降则从形态学上证实, SST 能神经末梢对兴奋性神经元的实际支配已然减少。这种“无效代偿”最终导致网络抑制功能衰退, 与电生理观测到的神经元兴奋性升高及功能连接减弱结果一致。糖尿病引发的氧化应激与持续高

血糖可直接损伤神经元轴突及其末梢^[15]；同时，糖尿病状态下脑内具有突触保护作用的源性神经营养因子表达减少，也可能削弱对兴奋性神经元的功能调控。因此，SST 能神经末梢对兴奋性神经元支配的减弱，很可能是上述多重机制共同作用的结果。

本研究存在一定的局限性。首先，神经元共定位分析基于常规共聚焦显微成像，而非超分辨率技术。其次，研究虽通过免疫荧光获得了目标蛋白的空间分布信息，但未经 Western Blot 进一步验证其表达水平。此外，本研究主要关注 1 型糖尿病模型，其结果在 2 型糖尿病中的适用性尚需进一步验证。

综上所述，小鼠糖尿病早期即可引发初级视皮层萎缩与神经网络功能紊乱。其病理基础不仅包括神经元丢失，更关键的是以 SST 系统损伤为标志的抑制系统失调和与 V1 神经元网络功能连接异常紧密关联的病理过程。研究为理解其中枢损害机制及早期干预提供了新的理论依据，为开发早期诊断糖尿病中枢神经并发症的生物学标记和干预策略提供思路。

参考文献

- [1] Duncan B B, Magliano D J, Boyko E J. IDF Diabetes Atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2025, 41(1): 7-9. doi:10.1093/ndt/gfaf177.
- [2] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119. doi:10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [3] 邓里, 李灵, 岳江, 等. 糖尿病视网膜病变中Gas6/MerTK/GPX4信号通路参与铁诱导的细胞死亡的作用研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(10): 1777-84. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.10.012.
- Deng L, Li L, Yue J, et al. The role of Gas6/MerTK/GPX4 signal pathway in iron-induced cell death in diabetic retinopathy[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(10): 1777-84. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.10.012.
- [4] Marchesi N, Fahmideh F, Boschi F, et al. Ocular neurodegenerative diseases: interconnection between retina and cortical areas[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2394. doi:10.3390/cells10092394.
- [5] Chen H, Wang M, Xia L, et al. New evidence of central nervous system damage in diabetes: impairment of fine visual discrimination[J]. *Diabetes*, 2022, 71(8): 1772-84. doi:10.2337/db21-0715.
- [6] Carranza-Naval M J, del Marco A, Hierro-Bujalance C, et al. Liraglutide reduces vascular damage, neuronal loss, and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 741923. doi:10.3389/fnagi.2021.741923.
- [7] Cedres N, Ekman U, Poulakis K, et al. Brain atrophy subtypes and the ATN classification scheme in Alzheimer's disease[J]. *Neurodegener Dis*, 2021, 20(4): 153-64. doi:10.1159/000515322.
- [8] Jeong W C, Min J Y, Kang T G, et al. Association between pseudoexfoliation and Alzheimer's disease-related brain atrophy[J]. *PLoS One*, 2023, 18(6): e0286727. doi:10.1371/journal.pone.0286727.
- [9] Aludin S, Schmill L A. MRI signs of Parkinson's disease and atypical Parkinsonism[J]. *Rofo*,

2021, 193(12): 1403-10. doi:10.1055/a-1460-8795.

- [10] Ebrahimi M, Thompson P, Lauer A K, et al. The retina-brain axis and diabetic retinopathy[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2023, 33(6): 2079-95. doi:10.1177/11206721231172229.
- [11] Zhang D, Huang Y, Gao J, et al. Altered functional topological organization in type-2 diabetes mellitus with and without microvascular complications[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 726350. doi:10.3389/fnins.2021.726350.
- [12] Weiler S, Guggiana Nilo D, Bonhoeffer T, et al. Orientation and direction tuning align with dendritic morphology and spatial connectivity in mouse visual cortex[J]. *Curr Biol*, 2022, 32(8): 1743-53.e7. doi:10.1016/j.cub.2022.02.048.
- [13] Onorato I, Tzanou A, Schneider M, et al. Distinct roles of PV and Sst interneurons in visually induced gamma oscillations[J]. *Cell Rep*, 2025, 44(3): 115385. doi:10.1016/j.celrep.2025.115385.
- [14] Harris A C, Jin X T, Greer J E, et al. Somatostatin interneurons exhibit enhanced functional output and resilience to axotomy after mild traumatic brain injury[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 171: 105801. doi:10.1016/j.nbd.2022.105801.
- [15] Kim O Y, Song J. The importance of BDNF and RAGE in diabetes-induced dementia[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105083. doi:10.1016/j.phrs.2020.105083.