

惠香香,白明,苗明三. 基于数据挖掘的 274 例类风湿关节炎动物模型应用分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(1): 79-86.

Hui XX, Bai M, Miao MS. Analysis of 274 rheumatoid arthritis animal models by data mining [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(1): 79-86.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.01.012

基于数据挖掘的 274 例类风湿关节炎动物模型应用分析

惠香香,白明*,苗明三*

(河南中医药大学,郑州 450046)

【摘要】 目的 研究类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)动物模型造模要素,为提高造模成功率及评价受试药物有效性提供方法学参考。**方法** 以类风湿关节炎和动物模型为主题词,搜索中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库(2017 年 1 月-2020 年 6 月)相关期刊文献,收集实验动物种类、激发方式、致炎方法、检测指标等,建立数据库,使用 Excel 2013、SPSS Statistics 19.0 统计软件对导入的检测指标进行关联规则分析和因子分析。**结果** 纳入符合标准的期刊文献 274 篇,其中使用最多的实验动物种类为雄性 SD 大鼠(69 次,25.18%)和雄性 Wistar 大鼠(54 次,19.71%);使用较多的致炎方法为 CIA 法(172 次,62.77%)和 AA 法(82 次,29.93%)等;使用较多的激发方式为尾根部皮下注射(71 次,25.91%)和右后足跖皮内注射等(52 次,18.98%)等;检测最多的指标为足跖肿胀度(133 次,17.48%)、关节炎评分指数(84 次,11.04%)、血清中 TNF- α 水平(74 次,9.72%)和关节组织病理(66 次,8.67%)等。**结论** 类风湿关节炎动物模型造模时建议使用雄性 SD 大鼠或雄性 Wistar 大鼠,采用尾根部皮下注射的方式致炎,用牛 II 型胶原蛋白与弗氏不完全或完全佐剂 1:1 混匀成的乳剂,每点 0.1 mL 致炎,可以提高模型的成功率。经过查阅近三年文献,共筛选出符合要求的文献 274 篇。该文分析已有动物模型,为类风湿关节炎动物模型的进一步完善、模型评价的规范化提出建议,提高动物模型与临床的吻合度,从模型动物选择、类风湿关节炎模型类型、造模用药以及检测指标等方面总结类风湿关节炎动物模型的研究进展,促进类风湿关节炎的深入研究。

【关键词】 类风湿关节炎;动物模型;因子分析;数据挖掘

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021) 01-0079-08

Analysis of 274 rheumatoid arthritis animal models by data mining

HUI Xiangxiang, BAI Ming*, MIAO Mingsan*

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

【Abstract】 Objective To study the modeling elements of rheumatoid arthritis (RA) animal models and provide a methodological reference to improve the success rate of modeling and evaluate the effectiveness of tested drugs. **Methods** Rheumatoid arthritis and animal models were used as subject headings and the relevant journal documents of CNKI and

[基金项目] 河南省产学研合作(182107000029);国家国际合作基地(2016-65);国家中医药管理局中医药标准化专项(2017-149-11)。

[作者简介] 惠香香(1997—),女,硕士研究生,研究方向:中药药理学。E-mail: huixiangxiang163@163.com

[通信作者] 苗明三(1965—),男,教授,博士,主要从事中药药理教学与研究。E-mail: miaomingsan@163.com

白明(1968—),女,副教授,硕士,主要从事中药药理研究。E-mail: baiming666@126.com * 共同通信作者

Wanfang databases (January 2017 to December 2019) were searched. The experimental animal species, excitation method, inflammatory method, and detection indexes were collected and a database was established. Excel 2012 and SPSS Statistics 19.0 statistical software were used to carry out association rule and factor analyses of imported traditional Chinese medicine. Statistical analysis was also carried out. **Results** A total of 259 periodicals were included, among which male SD rats (69 times, 25.18%) and male Wistar rats (54 times, 19.71%) were the most frequently used experimental animals. The most frequently used inflammatory method were CIA (172 times, 62.77%) and AA (82 times, 29.93%). The most frequently used stimulation method were subcutaneous injection of the tail root (71 times, 25.91%) and intradermal injection of the right hind foot (52 times, 18.98%). The most frequently detected indexes were the swelling degree of the foot sole (133 times, 17.48%), arthritis score index (84 times, 11.04%), serum TNF- α level (74 times, 9.72%), and joint histopathology (66 times, 8.67%). **Conclusions** The result suggested the use of male SD or Wistar rats to induce inflammation by subcutaneous injection at the tail root when establishing animal models of rheumatoid arthritis. The success rate of the model can be improved using 0.1 ml emulsion mixed with bovine type II collagen and Freund's incomplete or complete adjuvant at 1:1. After consulting the literature in the past 3 years, 274 articles meeting the requirements were selected. This study analyzed the existing animal models, provides suggestions to improve animal models of rheumatoid arthritis and standardize model evaluation, improves the coincidence degree between animal models and the clinic, summarizes the research progress of animal models of rheumatoid arthritis from the aspects of model animal selection, types of rheumatoid arthritis models, modeling drugs and detection indexes, and promotes in-depth research of rheumatoid arthritis.

【Keywords】 rheumatoid arthritis; animal models; factor analysis; data mining

类风湿关节炎是一种慢性的以累及关节为主的多系统炎症的自身免疫疾病。主要临床表现为慢性,进行性,对称性,多滑膜关节炎和关节外表现^[1]。主要以破坏关节为主,据调查,类风湿关节炎发病人群年龄范围广,男性和女性均有可能患上该病,女性的发病率更高,患者年龄大多在 30~50 之间^[2]。如果患者未能及时就医,病情会逐渐加重,产生如关节肿胀、疼痛加剧、行动能力受阻,甚至终生残疾^[3-5],需要重点持续关注。

1 资料和方法

1.1 数据来源

以“类风湿关节炎”和“动物模型”为主题^[6-13],在中国知网数据库和万方数据库高级检索界面进行搜索,时间范围是 2017 年 1 月-2020 年 6 月,共检索到期刊文献 565 篇。

1.2 文献筛选标准

①剔除标准:会议、硕博论文等不作为纳入的范畴;排除综述类和资料不全的文献。②纳入标准:研究类风湿关节炎的全部造模成功的动物实验文献,最终从 565 篇文章中找到有效文献 274 篇。

1.3 数据处理

实验动物名称、种类等均参照《实验动物和动

物实验技术》进行规范,统一处理具有不同名称的动物种类。将收集的实验动物种类、激发方式、致炎方法和剂量、检测指标等录入 Excel 2013 归纳处理,建立类风湿关节炎动物模型的数据库。

1.4 统计学方法

筛选出符合纳入标准的文献 274 篇,将收集的实验动物种类、激发方式、致炎方法和剂量、检测指标等输入 Excel 2013 表格中统计,使用 SPSS Statistics 19.0 进行统计学分析。

2 结果

2.1 统计学结果

2.1.1 实验动物种类

将录入的 274 篇实验文献中的全部实验动物种类进行分类排序^[14-24],统计得出共有 33 种实验动物模型选择。在这些实验动物中,使用频数 ≥ 15 的共有 6 种,累积出现 197 次,使频数最高的前 6 位分别是雄性 SD 大鼠(69 次,25.18%)、雄性 Wistar 大鼠(54 次,19.71%)、SD 大鼠,雌雄各半(26 次,9.49%)和雌性 Wistar 大鼠(23 次,8.39%)、SD 大鼠,雌雄皆可(22 次,8.03%)、雄性 DBA/1 J 小鼠(18 次,6.57%)。在 274 篇实验文献中,实验动物种类分布情况详情见表 1。

表 1 实验动物种类频数分布
Table 1 Frequency distribution of experimental animal species

动物种类 Animal species	频数/次 Frequency/Times	动物种类 Animal species	频数/次 Frequency/Times
雄性 SD 大鼠 Male SD rats	69	雄性 Lysm-GFP 小鼠 Male Lysm-GFP mice	2
雄性 Wistar 大鼠 Male Wistar rats	54	雄性小鼠, 未标明种类 Male mice, unspecified species	2
SD 大鼠, 雌雄各半 SD rats, half male and half female	26	大耳白兔, 雌雄各半 White rabbit with big ears, half male and half female	2
SD 大鼠 雌雄皆可 SD rats are both male and female	22	C57BL/6 小鼠和 KitW-sh/W-sh 小鼠 C57BL/6 mice and KitW-sh/W-sh mice	1
雌性 Wistar 大鼠 Female Wistar rats	23	C5BL/6 J 小鼠 C5BL/6 J mice	1
雄性 DBA/1 J 小鼠 Male DBA/1 J mice	18	ICOS 转基因小鼠 ICOS transgenic mice	1
雌性 SD 大鼠 Female SD rats	13	Wistar 大鼠, 雌雄各半 Wistar rats, half male and half female	1
新西兰大白兔 New Zealand White Rabbit	7	Wistar 大鼠, 雌雄各半 Wistar rats, half male and half female	1
Wistar 大鼠, 雌雄皆可 Wistar rats, male and female	5	雌性 DBA/1 J 小鼠 Female DBA/1 J mice	1
青紫蓝家兔, 雌雄各半 Blue and purple rabbits, half male and half female	5	雌性恒河猴 Female rhesus monkey	1
日本大耳白兔 Japan white rabbit	5	雌性健康大鼠 Female healthy rats	1
雌性 Lewis 大鼠 Female Lewis rats	3	大鼠, 雌雄不限 Rats are of either sex	1
雄性 C57BL/6 小鼠 Male C57BL/6 mice	3	雄性 Lewis 大鼠 Male Lewis rat	1
D1R-/- 和 D2R-/- 小鼠 D1R-/- and D2R-/- mice	2	雄性 Wistar 小鼠 Male Wistar mice	1
成年雄性猕猴 Adult male macaque	2	壹级 SD 大白鼠 Class I SD rat	1

2.1.2 造模激发方式

将 274 篇实验文献所涉及的造模激发方式进行分类规范。统计得出, 274 篇实验文章涵盖了 31 种激发方式。其中, 使用最多激发方式为尾根部皮下注射 (71 次, 25.91%)。造模激发方式分类及使用频次见表 2。

2.1.3 致敏方法

将 274 篇实验文献所涉及的致敏方法进行规范。统计得出, 274 篇实验文章涵盖了 10 种致敏方法。其中, 使用较多的致敏方式为 CIA 法 (172 次, 62.77%) 和 AA 法 (82 次, 29.93%)。致敏方法分类、使用造模药物及使用频数见表 3。

2.1.4 检测指标

将录入的 274 篇实验文献中的全部检测指标进行分类排序。274 篇实验文献涵盖 69 种不同的指标类型, 累积频数 761 次。其中检测较多的指标为

足跖肿胀度 (133 次, 17.48%)、关节炎评分指数 (84 次, 11.04%)、血清中 TNF- α 水平 (74 次, 9.72%)、关节滑膜组织病理切片 (66 次, 8.67%)、测定血清 IL-1 β 水平 (46 次, 6.04%) 等。检测指标分类及使用频数见表 4。

2.1.5 高频检测指标因子分析

筛选使用频数 ≥ 9 的高频检测指标, 经统计检验, KMO 检验值为 0.533 > 0.5, Bartlett 球形度检验的 χ^2 值为 547.88, 自由度为 210, $P < 0.001$, 提示数据具有较好的线性关系, 可进行因子分析。选取最大方差法旋转, 提取得到 10 个公因子, 累积方差贡献率 65.31%。其中血清 TNF- α 水平、血清 IL-1 β 水平、血清 IL-6 水平的因子贡献率最高, 表明在类风湿关节炎研究中血清 TNF- α 水平、血清 IL-1 β 水平、血清 IL-6 水平相关性最高, 常常一同检测, 详情见表 5。

表 2 造模激发方式分类及使用频数统计

Table 1 Classification and frequency statistics of modeling excitation methods

激发方式 Excitation mode	频数/次 Frequency/Times	激发方式 Excitation mode	频数/次 Frequency/Times
尾根部皮下注射 Subcutaneous injection of caudal root	71	尾根部、后肢踝关节皮内注射。腹腔注射 Intradermal injection of tail root and hind limb ankle joint. Intraperitoneal injection	1
右后足跖皮内注射 Intraplantar injection of right posterior foot	52	尾静脉注射,加腹腔注射 Tail vein injection plus intraperitoneal injection	1
左后足趾皮内注射 Intradermal injection of left posterior toe	33	颈、背部 5 个不同部位进行皮内注射 Intradermal injection was performed at 5 different parts of neck and back	1
尾根部、背部及足跖部皮下注射 Subcutaneous injection of tail root, back and foot plantar	28	两侧股骨头对应的外部皮肤,尾根部皮内注射 External skin corresponding to femoral heads on both sides, tail root intradermal injection	1
背部及尾根部多点皮下注射 Multiple subcutaneous injections at back and tail root	20	皮肤、脚掌、尾部,分点皮内注射 Skin, sole and tail, divided into intradermal injections	1
在背部皮下注射 Subcutaneous injection in back	15	腹腔注射 Intraperitoneal injection	1
背部及左或右足跖多点皮下注射 Multi-point subcutaneous injection of dorsal and left or right metatarsal	8	兔肩胛间区分 5 个部位皮下注射 Subcutaneous injection of rabbit interscapular region in 5 parts	1
双侧膝关节腔内注射 Bilateral intracavitary injection of knee joint	7	背部肩胛骨之间对称选择 3 对 Choose 3 pairs symmetrically between back scapula	1
左右后足跖皮下注射 Subcutaneous injection of left and right hind feet	7	右侧膝关节腔、足跖皮内、背部及尾部 Right knee joint cavity, foot plantar intradermal, back and tail	1
足趾部皮下注射 Subcutaneous injection of toe	6	左侧后足趾掌心处皮内注射 Intradermal injection at palm of left posterior toe	1
尾根部、左或右后肢足趾多点皮内注射 Multi-point intradermal injection of toe of tail root, left or right hind limb	3	背部和双膝关节腔选择 6 点皮下注射 Subcutaneous injection at 6 o'clock was selected for back and double knee joint cavities	1
灌胃 Stomach irrigation	3	尾根部及臀部两侧皮下注射 Subcutaneous injection at tail root and hip	1
左足踝关节皮下注射 Subcutaneous injection of left foot ankle joint	2	颈、背、尾部多点皮内注射 Multiple intradermal injections of neck, back and tail	1
皮肤、脚掌、尾部,5 点皮内注射 Skin, sole, tail, 5-point intradermal injection	2	左后肢踝关节骨缝处注射 Injection at ankle joint of left hindlimb	1
腹腔注射加静脉注射 Intraperitoneal injection plus intravenous injection	1	套管针内注射 Intratrocac injection	1
腹腔注射加皮下注射 Intraperitoneal injection plus subcutaneous injection	1		

3 讨论

RA 发病因素很多,与遗传、免疫细胞的突变等具有一定的关系。发病机制目前还尚未完全阐明^[25],中医认为 RA 的发病机制是机体在正气不足

的条件下,风、寒、湿等外感六淫所致,即“合而为痹”^[26]。现代医学研究认为,人体的免疫功能变强,免疫细胞、细胞因子网络调节失衡是 RA 的发病机制^[27]。因此在临床治疗类风湿关节炎或建立类风湿关节炎动物模型时要从这些方面入手。建立类

表 3 致敏方法分类及使用频数统计

Table 3 Classification and frequency statistics of sensitization methods

模型类型 Types of models	造模药物 Modelling drug	频数/次 Frequency/Times
胶原诱导性关节炎 CIA	牛 II 型胶原蛋白与弗氏不完全或完全佐剂 1:1 混匀成乳剂 Bovine type II collagen is mixed with Freund's incomplete or complete adjuvant 1:1 to form emulsion	172
佐剂性关节炎 AA	完全弗氏佐剂或不完全弗氏佐剂 Complete Freund's adjuvant or incomplete Freund's adjuvant	82
卵蛋白诱导联合低温冷冻法 Egg protein induction combined with low temperature freezing	卵蛋白与完全弗氏佐剂 Egg protein and complete Freund's adjuvant	9
口服牛 II 型胶原蛋白诱发类风湿性关节炎模型 Rheumatoid arthritis model induced by oral administration of bovine type ii collagen	阿司匹林和 CCl ₄ +LPS+牛 II 型胶原蛋白和脂多糖 Aspirin and CCl ₄ +LPS+ Bovine Type II Collagen and Lipopolysaccharide	3
K/B×N 血清构建的转移性关节炎小鼠模型 A mouse model of metastatic arthritis constructed by K/B×N serum	K/B×N 小鼠血清 K/B×N mouse serum	2
佐剂诱导性关节炎 AIA	完全弗氏佐剂和卡介苗冰浴下混和成乳剂 Complete Freund's adjuvant and BCG are mixed into emulsion in ice bath	2
博来霉素诱导的类风湿性关节炎 Rheumatoid arthritis induced by bleomycin	博来霉素 Bleomycin	1
胶原抗体诱导关节炎 CAIA	抗 II 型胶原的 5 种单克隆抗体复合物和脂多糖 Five Monoclonal antibody complexes and lipopolysaccharide against type II collagen	1
热杀死结核分枝杆菌诱导的类风湿性关节炎 Rheumatoid arthritis induced by heat killing mycobacterium tuberculosis	热杀死结核分枝杆菌 Heat kills mycobacterium tuberculosis	1
合成环瓜氨酸蛋白短肽诱导 Induction of short peptide of synthetic cyclic citrullinated protein	CCit-Vim+KLH 溶液与等体积的完全弗氏佐剂或不完全弗氏佐剂混匀乳化 CCit-Vim+KLH solution is uniformly mixed with equal volume of complete Freund's adjuvant or incomplete Freund's adjuvant for emulsification	1

表 4 检测指标分类及使用频数

Table 4 Classification and frequency of detection indexes

检测指标 Detection Indicator	频数/次 Frequency/Times	检测指标 Detection Indicator	频数/次 Frequency/Times
足跖肿胀度 Swelling degree of foot sole	133	检测外周血 Detection of peripheral blood	3
关节炎评分指数 Arthritis score index	84	TGF- β mRNA 的表达水平 Expression level of TGF- β mRNA	3
血清中 TNF- α 水平 TNF- α level in serum	74	滑膜组织 mPD-L1 的表达 Expression of mPD-L1 in Synovial Tissue	3
关节组织病理 Histopathology of joints	66	i NOS 蛋白 i NOS protein	3
血清 IL-1 β Serum IL-1 β	46	血浆 IL-1 β Plasma IL-1 β	3
测定血清 IL-6 水平 Serum IL-6 level was measured	42	血浆白细胞介素-6 水平 Plasma IL-6 level	3
血清中 IL-17 水平 IL-17 level in serum	25	血浆肿瘤坏死因子- α 水平 Plasma TNF- α level	3
体重 Body mass	23	丙二醛水平 MDA	2
血清中 IL-10 水平 IL-10 level in serum	19	超氧化物歧化酶水平 SOD	2

检测指标 Detection Indicator	频数/次 Frequency/Times	检测指标 Detection Indicator	频数/次 Frequency/Times
一般形态观察 General morphological observation	16	滑膜组织情况、检测白细胞介素-23 水平 Synovial tissue, detection, IL-23 level	2
影像学检查 Imaging examination	15	血浆 IFN- γ 水平 Plasma IFN- γ level	2
痛阈值 Pain threshold	15	谷胱甘肽过氧化物酶 GSH-Px	1
炎症因子水平测定 Determination of inflammatory factor level	13	血浆白细胞介素-8 Plasma IL-8	1
脏器病理观察 Pathological observation of viscera	13	IL-10 mRNA 的表达水平 Expression level of IL-10 mRNA	1
血清中 IFN- γ 水平 IFN- γ level in serum	10	白介素-21 核糖核酸表达表达 Expression level of IL-21mRNA	1
脾系数 Splenic coefficient	10	滑膜组织情况、检测 IL-1 水平 Synovial tissue and IL-1 level were detected	1
血清 CRP Serum CRP	9	滑膜组织 hs CRP 水平 Detection of hs CRP level in synovial tissue	1
血清 RF Serum RF	9	滑膜组织 IL-1 β 水平 IL-1 β level in synovial tissue	1
踝关节 VEGF 的表达 Expression of VEGF in ankle joint	7	关节滑膜组织 TLR4 mRNA 检测 Detection of TLR4mRNA in synovial tissue of joint	1
MMP-3 mRNA 相对表达量 MMP-3 mRNA relative expression	7	关节软骨 Smad5 mRNA 表达 Expression of Smad5 mRNA in articular cartilage	1
滑膜组织中 IL-4 表达 Expression of IL-4 in synovial tissue	6	Q-marker 的预测 Q-marker prediction	1
MMP-9 mRNA 相对表达量 MMP-9 mRNA relative expression	6	滑膜液中 OPN 的含量 OPN content in synovial fluid	1
踝关节组织 TNF- α 表达水平 TNF- α Expression level in ankle joint tissue	6	滑膜液中 IL-17 的含量 Content of IL-17 in synovial fluid	1
血清中 TGF- β 水平 TGF- β level in serum	6	滑膜组织中 FOS 蛋白表达水平 FOS protein expression level in synovial tissue	1
血清 HIF-1 α 的含量检测 Detection of HIF-1 α in serum	5	血浆 IL-2、IL-4、IL-17 表达 Expression of plasma IL-2, IL-4 and IL-17	1
血清 PGE2 含量 Serum PGE2 content	5	血浆 CRP 水平 Plasma CRP level	1
血浆 IL-18 水平 Plasma IL-18 level	5	血清 IL-23 水平 Serum IL-23 level	1
血清中 VEGF 水平 VEGF level in serum	5	基质金属蛋白酶-1 MMP-1 mRNA	1
测定血清 IL-2 水平 Serum IL-2 level was measured	5	基质金属蛋白酶-13 RNA MMP-13 mRNA	1
踝关节 NF- κ B 表达 NF- κ B expression in ankle joint	4	ESR 血沉 ESR erythrocyte sedimentation rate	1
踝关节组织 IL-10 表达水平 Expression of IL-10 in ankle joint tissue	4	转录因子 T-bet Transcription factor T-bet T-bet	1
踝关节组织 IL-17 表达水平 Expression of IL-17 in ankle joint tissue	4	血清 IL-13 Serum IL-13	1
踝关节组织 TGF- β 表达水平 Expression of TGF- β in ankle joint tissue	4	血清中 IL-12 IL-12 in serum	1
踝关节组织 IFN- γ 表达水平 Expression of IFN- γ in ankle joint tissue	4	血清中 IL-18 IL-18 in serum	1
滑膜液中 IL-10 的含量 Content of IL-10 in synovial fluid	4		

表 5 高频检测指标因子分析(频数 ≥ 9)
Table 5 Factor analysis of high frequency detection index (Frequency ≥ 9)

公因子 Common factor	因子贡献率(%) Factor contribution rate	因子分析检测指标组合 Factor analysis detection index combination
F1	10.74	血清 TNF- α 水平、血清 IL-1 β 水平、血清 IL-6 水平 Serum TNF- α level, serum IL-1 β level, serum IL-6 level
F2	9.09	血清 RF、血清 CRP、足跖肿胀度、一般形态观察 Observation on serum RF, serum CRP, foot-sole swelling degree and general morpholog
F3	6.96	脾系数、炎症因子水平测定 Determination of spleen coefficient and inflammatory factors
F4	6.51	关节滑膜炎评分指数 Joint synovitis scoring index
F5	6.30	影像学检查、痛阈 Imaging examination, pain threshold
F6	5.85	关节组织病理、体重 Joint histopathology, body mass
F7	5.66	血清 IL-10 水平、血清 IL-17 水平 Serum IL-10 and IL-17 levels
F8	5.22	脏器病理观察 Pathological observation of viscera
F9	5.09	血清 VEGF 水平 Serum VEGF level
F10	5.02	血清 IFN- γ 水平 Serum IFN- γ level

风湿关节炎动物模型,是利用所选品系的物种更好地模仿类风湿关节炎的过程与特征。类风湿关节炎动物模型的造模方法可供选择的有很多,在建立动物模型时要综合考虑到方法、种类、用途及实际条件等。目前常用于建立 RA 模型的动物有大鼠、小鼠、兔子、猴等。通过对类风湿关节炎造模实验文献中的数据进行挖掘整理可知,建立类风湿关节炎动物模型选择多使用雄性 SD 大鼠、雄性 Wistar 大鼠、SD 大鼠,雌雄各半、雌性 Wistar 大鼠。造模方法使用较多的分别为 CIA 法和 AA 法,AA 类风湿关节炎模型和 CIA 类风湿关节炎模型因为造模周期短、费用消耗少、以及指标监测较为简单而脱颖而出成为最常用的两个复制 RA 的模型,但是 AA 模型病变有自限性,有与人类不符的缺点。CIA 模型无 RF 因子,而且没有复发情况和病情波动,与临床上类风湿关节炎的诊断标准仍存在一定差异。K/B $\times$ N 血清诱导的关节炎模型可以在多种品系的小鼠中导致可再生关节炎,是一种可再生 RA 模型,与人 RA 特征非常相似,是研究 RA 的理想小鼠模型。但是其具有造价高以及违背伦理的缺点,所以应用较少。在未来进行类风湿关节炎研究时可根据实验条件、所侧重的研究因素,建立类风湿关节炎模型^[28]。在动物性别选择上,大多实验文章选择雄性动物,造模方法采用尾根部皮内注射 0.1 mL 的

方式,用牛 II 型胶原蛋白与弗氏不完全或完全佐剂 1:1 混匀成乳剂致敏,同时在 7 d 或 21 d 后以同样方式加强免疫可以提高模型的成功率,指标选取建议表观指标选择足跖肿胀度和关节炎评分指数,造模成功表观指标为动物毛发逐渐失去光泽,前肢、后肢陆续出现红肿现象,功能障碍,活动减少,体重下降等。在进行实验期间,需要每隔一周对其关节炎指数以及体重进行评价^[29]。病理指标选择关节滑膜组织病理切片观察、生化指标选择检测血清中和滑膜液 TNF- α 水平、测定血清 IL-6 水平和血清 IL-1 β 表达水平,测试是否模型组比空白组在疾病活动期表达增加。与给药组进行比对,测试受试药物是否对治疗类风湿关节炎起效。其中 IL-6 是导致关节滑膜炎的重要因子,主要功能是促进 B 淋巴细胞的增殖并使其产生免疫球蛋白,刺激滑膜组织产生类风湿因子。TNF- α 在炎症反应和免疫反应中发挥着重要作用,是维持体内免疫平衡的重要介质,低浓度时对机体起防御保护作用,但高浓度却会导致炎症发生和组织损伤。IL-1 β 在类风湿关节炎软骨破坏中以及在传递信息和调节免疫细胞激活、增殖和炎症反应中发挥着重要作用^[30-31]。

通过对近三年的实验 RA 模型数据整理挖掘,可总结到以上信息,期望能为提高造模成功率及为评价受试药物有效性提供方法学参考。但是目前

类风湿关节炎发病机制还未完全研究清楚,选用的模型动物与人存在种属差异,而且大部分只能从一个方面或一些方面复刻人类 RA,所以寻找一个接近人的种属,方便经济的动物模型是我们今后进行 RA 研究的共同目标。

参考文献:

- [1] 肖勇洪,张霞,彭江云,等.扶阳法治疗类风湿关节炎研究进展[J].时珍国医国药,2019,30(10):2468-2470.
- [2] 丁子桐,熊海霞,高琴琴,等.胶原诱导性关节炎病/证模型大鼠血清细胞因子表达谱的初步研究[J].中国比较医学杂志,2019,29(4):28-33.
- [3] 展俊平,谷慧敏,孟庆良,等.虎潜丸加减治疗类风湿关节炎肝肾阴虚证的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(1):107-113.
- [4] 范天田,舒晓芳,姚博,等.基于数据挖掘的马文辉治疗类风湿关节炎用药规律研究[J].中华中医药杂志,2018,33(3):1067-1069.
- [5] 李潭,王怡杨,丛珊,等.雪莲注射液对胶原诱导性关节炎大鼠 Th1/Th2 平衡及 Th17 细胞的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(12):5661-5664.
- [6] 付旭阳,高丽,吕宏,等.基于数据挖掘分析蒙药忠伦-5 治疗类风湿关节炎的作用机制[J].中国药理学通报,2020,36(1):127-134.
- [7] 陈德塔,李玉梅,陈林,等.附子复方在类风湿关节炎动物模型中的研究进展[J].辽宁中医杂志,2019,46(12):2675-2678.
- [8] 刘杨,姜珊珊,陈向云,等.黑骨藤追风活络胶囊对类风湿关节炎大鼠 PI3K/AKT/HIF-1 α 通路的作用[J].中国免疫学杂志,2019,35(18):2206-2212.
- [9] 刘琴,陈芳,朱以良,等.一种新的佐剂性关节炎兔成纤维样滑膜细胞分离培养法[J].第二军医大学学报,2019,40(7):793-797.
- [10] 马艳,符标芳,闫国跃,等.民族医药干预类风湿性关节炎动物模型实验的研究进展[J].大众科技,2019,21(7):61-64.
- [11] 冯露露,施旻,刘剑英,等.猴耳环正丁醇部位抗类风湿性关节炎的作用及机制研究[J].中药新药与临床药理,2019,30(7):779-784.
- [12] 卜祥伟,张红红,张建萍,等.基于数据挖掘探讨孟凤仙教授治疗类风湿关节炎用药规律[J].中华中医药学刊,2018,36(7):1573-1576.
- [13] 范天田,舒晓芳,姚博,等.基于数据挖掘的马文辉治疗类风湿关节炎用药规律研究[J].中华中医药杂志,2018,33(3):1067-1069.
- [14] 施佳君,陈方明,马全鑫,等.胶原诱导 Wistar 和 Lewis 大鼠类风湿关节炎模型病理特点的比较[J].中国比较医学杂志,2018,28(4):19-26,37.
- [15] 明建松,王晓雪,杨梦晨,等.miR-145-5p 对胶原诱导的关节炎小鼠关节炎症的影响[J].天津医科大学学报,2019,25(2):115-118.
- [16] 杜成成,谭余庆,沈建英,等.双氢青蒿素对两种类风湿关节炎模型的影响及机制[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(10):48-56.
- [17] 谷雨龙,朱丹,柏冬,等.黄芪赤风汤对大鼠胶原诱导性关节炎的治疗作用[J].山东医药,2018,58(44):14-17.
- [18] 苏杉,王蓉,刘飞,等.秦艽不同配伍对风寒湿痹类风湿关节炎模型大鼠关节保护作用及其机制[J].中国临床药理学杂志,2018,34(21):2542-2545.
- [19] 陈曾凤,罗涛,陈汉玉,等.栀子苷对大鼠类风湿性关节炎的治疗作用和机制研究[J].临床和实验医学杂志,2018,17(20):2158-2161.
- [20] 曾家顺,董晓,刘俊,等.虎杖苷对类风湿关节炎大鼠的治疗机制探究[J].天然产物研究与开发,2018,30(10):1681-1686.
- [21] 范凯健,吴菁,李允武,等.诱导型与转基因型类风湿性关节炎模型的研究进展[J].实用药物与临床,2018,21(6):709-713.
- [22] 廖婉婷,潘文疆,蔡聪艺,等.七叶莲对佐剂性关节炎大鼠的治疗作用[J].海峡药学,2018,30(6):25-27.
- [23] 罗尚文,王燕燕,张学农,等.复方鹿角霜浸膏对佐剂性关节炎大鼠的抗炎作用[J].中成药,2018,40(6):1253-1258.
- [24] 薛崇祥,韩蕊,何世勇,等.从中西医结合角度建立类风湿性关节炎的细胞和动物模型[J].中国中医药现代远程教育,2018,16(9):152-155.
- [25] 陈程,黄光辉,黄豆豆,等.类风湿关节炎啮齿类实验动物模型的研究进展[J].现代药物与临床,2013,28(3):428-434.
- [26] 刘元刚,刘树滔,饶平凡.类风湿性关节炎啮齿动物模型的研究进展[J].中国实验动物学报,2007,15(6):470-473.
- [27] 赵静,刘伟伟,李雪萍,等.青藤碱对佐剂诱导性关节炎模型大鼠炎症相关因子表达的影响[J].重庆医学,2018,47(7):879-882.
- [28] 孙佳蕾,武平,陈白露,等.类风湿关节炎动物模型在中医研究中的应用[J].现代中西医结合杂志,2015,24(4):444-447.
- [29] 郭晴晴,郑康,赵雨坤,等.胶原诱导类风湿性关节炎小鼠的重要脏器病理变化[J].世界科学技术-中医药现代化,2018,20(1):123-127.
- [30] Buhrmann C, Popper B, Aggarwal BB, et al. Resveratrol downregulates inflammatory pathway activated by lymphotoxin α (TNF- β) in articular chondrocytes: Comparison with TNF- α [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0186993.
- [31] Khalafalla MG, Woods LT, Camden JM, et al. P2X7 receptor antagonism prevents IL-1 β release from salivary epithelial cells and reduces inflammation in a mouse model of autoimmune exocrinopathy [J]. J Biol Chem, 2017, 292(40):16626-16637.

[收稿日期]2020-06-05