

李爱民, 李晓娟, 李瑞生. 类风湿性关节炎大小鼠动物模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(1): 151-156.

Li AM, Li XJ, Li RS. Research progress of small animal models of rheumatoid arthritis [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(1): 151-156.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021.01.023

类风湿性关节炎大小鼠动物模型的研究进展

李爱民^{1#}, 李晓娟^{2#}, 李瑞生^{2*}

(1. 青岛市第五人民医院, 风湿病科, 山东 青岛 266002; 2. 中国人民解放军总医院第五医学中心, 临床研究
管理中心, 北京 100039)

【摘要】 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的自身免疫性疾病, 致残率高, 其病理机制尚不明确。构建合适的尤其是与人 RA 发病相似的动物模型在研究 RA 的发病机制和临床治疗方面具有十分重要的意义。而所构建类风湿性关节炎模型所选择的大小鼠品系和方法很多, 各种动物模型都有其各自的侧重点。现针对所报道的 RA 有关的趋于成熟与稳定的大小鼠动物模型进行综述。

【关键词】 类风湿性关节炎; 自身免疫性疾病; 动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021) 01-0151-06

Research progress of small animal models of rheumatoid arthritis

LI Aimin^{1#}, LI Xiaojuan^{2#}, LI Ruisheng^{2*}

(1. Department of Rheumatology and Immunology, Fifth Hospital of Qingdao City, Qingdao 266002, China.

2. Research Center for Clinical and Translational Medicine, Fifth Medical Center of General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039)

【Abstract】 Rheumatoid arthritis (RA) is a common autoimmune disease with high disability, and its pathological mechanism is still unclear. Therefore, it is of great significance to construct appropriate animal models, especially those similar to human RA, in the study of the pathogenesis and clinical treatment of RA. There are many strains and method of rats and mice to construct the rheumatoid arthritis model. In this paper, we review the reported mature and stable rat and mouse models related to RA.

【Keywords】 rheumatoid arthritis; autoimmune disease; animal model

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性自身免疫性疾病, 主要以炎性滑膜炎为主, 多见于多关节性和对称性地侵袭手足小关节, 可造成关节结构的破坏, 出现关节畸形及功能丧失^[1]。同时 RA 还常累及关节外其他器官, 血清中类风湿因子呈阳性及各种细胞因子和抗体均会发生变化, 还会出现滑膜细胞增生及纤维化、血翳形成、骨和

软骨损害等一系列病理损伤过程^[2]。国内 RA 其成人的患病率为 0.32%~0.36%, 女性患者为男性患者的 2~4 倍^[3]。该病程较长, 如不及时治疗, 致残率也较高, 将会严重影响患者的生活质量。目前, 对于 RA 的发病原因和发病机制尚未完全明确, 还没有十分有效地靶向治疗药物。为了能够更好地了解 RA 的发病机制, 来建立与人类相似的 RA 动

【作者简介】 李爱民(1969—), 女, 主任医师, 主要从事临床风湿病研究。E-mail: lamfsk@163.com

李晓娟(1980—), 女, 硕士, 主要从事实验动物模型研究。E-mail: sxlily55@163.com。*共同第一作者

【通信作者】 李瑞生(1969—)男, 博士, 副研究员, 主要从事动物模型研究。E-mail: 314329216@qq.com

物模型进行药物筛选研究是非常关键的。因此许多学者对 RA 的动物模型进行了不断地探讨和研究,本文就目前比较成熟和稳定的 RA 大小鼠动物模型作以简介,为今后进一步研究 RA 疾病提供新的思路。

1 小鼠

1.1 诱导型小鼠模型

1.1.1 胶原诱导性关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA)

CIA 模型是最广泛使用的 RA 小鼠模型之一。胶原蛋白是一类具有活跃生物功能的细胞外间质成分,其中Ⅱ型胶原(CⅡ)可诱导体内产生关节炎性质的自身免疫性反应^[4]。建模方法是将牛 CⅡ和完全弗氏佐剂(CFA)乳化后,在小鼠尾根部进行免疫注射后会出现关节肿胀现象,一个多月后会达到高峰。最常用的小鼠为 DBA/1,张引红等^[5]采用 DBA/1J 小鼠,利用牛 CⅡ诱导构建 RA 模型,发现补骨脂素通过调节 Th1/Th2 细胞平衡及抑制 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 起到免疫调节作用,从而缓解 RA 进程。而 C57BL/6 小鼠对牛 CⅡ诱导的关节炎具有抵抗性,如果改用鸡的胶原蛋白即可。王宁等^[6]利用鸡 CⅡ诱导构建 RA 模型,便证实了滤泡辅助 T 细胞(T_{fh} 细胞)与 RA 的发生和病情进展有密切关系。但此类模型与 RA 之间最显著的差异是不存在类风湿因子。

1.1.2 抗原诱导的关节炎 (antigen-induced arthritis, AIA)

AIA 模型首次在 1977 年构建,以研究诱导和持续性疾病中的体液和细胞免疫应答^[7]。目前基本是在此基础上进行了适当的改良。其造模方法是在股骨对应的外部皮肤皮内注射 100 μ g 甲基化牛血清白蛋白(mBSA)和 CFA 混合液,并注入小鼠尾部和膝关节腔内,从第 1 天开始就会出现严重的关节炎症状,但持续 3 d 后症状会逐渐减轻。范凯健等^[8]利用 C57BL/6 小鼠将 CIA 和 AIA 造模情况进行了比较,发现 CIA 造模成功率不高且严重程度差异较大,AIA 造模成功率高但维持时间较短。

1.1.3 胶原抗体诱导的关节炎 (collagen antibody induced arthritis, CAIA)

CAIA 模型是给予内毒素(LPS)和单克隆抗体混合物诱导而成,广泛用于研究自身免疫性关节炎的发病机制和评估治疗^[9]。采用的单克隆抗体混

合物主要是由 3 个 IgG2a(A2-10、F10-21、D8-6)和 IgG2b(D1-2G)组成,通过识别位于 CⅡ的 CB11 片段(CⅡ 124-402)来诱导 CAIA 的产生^[10]。研究表明 CAIA 的易感性与 MHC 不相关,但其发病率和严重程度均较低^[11]。此模型易感品系为 C57BL/6 小鼠,需用浓度为 10 mg/mL 的小鼠抗 CⅡ诱导,可以在几天内诱导持续严重的关节炎^[12]。Hutamekalin 等^[13]发现,LPS 剂量降低,既能引发关节炎,又能降低 LPS 的毒性作用。该模型成模时间短且发病率高而被研究者广泛应用。

1.1.4 蛋白聚糖诱导的关节炎 (proteoglycan-induced arthritis, PGIA)

PGIA 模型是将蛋白聚糖(PG)腹腔注射于遗传易感性小鼠诱导产生严重的慢性关节炎^[14]。造模方法:采用佐剂将软骨蛋白多糖乳化后,分别在 0 d, 21 d, 42 d 对小鼠进行腹腔注射,4 周以后可诱导糜烂性关节炎^[14]。对于人 PG 易感的小鼠有 BALB/c、C3H 和 C57BL/6J 小鼠,雌性更敏感。虽然首选人 PG,但其提取和纯化过程比较复杂,还涉及伦理问题。因此 Ishikawa 等^[15]采用牛 PG 评估发现在雌性 BALB/c 小鼠中的关节炎发生率最高,但其发生率仍然低于人 PG 诱导的 RA 模型。

1.1.5 迟发性过敏性关节炎 (delayed-type hypersensitivity arthritis, DTHA)

DTHA 为近年来发展的关节炎模型,在 C57BL/6 小鼠中其发病率为 100%。Atkinson 等^[16]将 mBSA 与 CFA 的混合物和 CⅡ抗体注射 C57BL/6 小鼠尾部,在第 4 天静脉注射 CⅡ抗体和第 7 天皮下注射含有 mBSA 的 PBS 于右脚底部,再过 3~7 d,小鼠足爪迅速出现严重关节炎症状,约 14 d 后炎症消退。Tanaka 等^[17]将 mBSA 与低剂量的 CⅡ联合皮下注射于 BALB/c 小鼠尾部,再用 mBSA 在足爪局部加强。具有发病率高和差异性小等优点,但 DTHA 模型属于自限性,与 RA 的慢性进展性特点不相符。

1.1.6 葡萄糖-6-磷酸异构酶 (glucose-6-phosphate isomerase, GPI) 诱导关节炎

2001 年 SchaHer 等^[18]首次报道了 GPI 与 RA 有关。韩晓芳等^[19]在 DBA/1 小鼠体内使用 GPI 诱导 RA 模型,从第 35 天开始,足趾出现轻微的肿胀,关节红肿、畸形,并伴有活动障碍,为深入研究 GPI 在 RA 发生发展中的作用机制提供了实验平台。

1.1.7 莱姆病螺旋体诱导的关节炎

研究者从莱姆病螺旋体中分离出来的细菌经背部皮下注射于敏感的 C3H、C57BL/6 和 BALB/c 小鼠背部给予免疫,也可以建立 RA 小鼠动物模型。

1.1.8 链球菌细胞壁诱导的关节炎 (streptococcal cell wall-induced arthritis, SCWA)

SCW 可诱导急性的小鼠关节炎模型,一般注射几小时后,炎性因子就会出现高表达。在此基础上,研究者通过改进在小鼠关节腔进行一次或多次注射 SCW 片段 ($n \geq 3$),可诱导出慢性小鼠的关节炎^[20]。易感品系有: BALB/c、DBA/1 和 C3H 小鼠。而 C57BL/6 是抵抗品系。

1.2 转基因小鼠

研究报道白介素和 TNF (肿瘤坏死因子) 家族中的部分成员在 RA 炎症因子中发挥着重要的作用。因此除了诱导型小鼠 RA 模型,转基因型小鼠 RA 模型也多有报道。

1.2.1 K/BxN 小鼠 (K/BxN TCR-tg) 模型

K/BxN 小鼠是一种自发性关节炎,该小鼠在出生后 3~5 周即能自发产生关节炎^[20]。由于该小鼠具有与人类 RA 相似性高、发病率高和重复性好的特点,有望成为研究 RA 发病机制很好的动物模型^[21]。近年来研究者利用 K/BxN 小鼠诱导出 K/BxN STA 模型以研究 RA 发生的免疫机制。建模方法:在正常小鼠体内可注射 K/BxN 小鼠血清,就会出现一过性的关节炎临床症状,一般在 10~14 d 后会达到峰值,随后在几周内逐渐减退,可重复注射血清来维持模型的持久性和稳定性^[21]。

1.2.2 TNF- α 转基因小鼠模型

TNF- α 转基因小鼠是植入人的 TNF- α 的动物模型,在正常小鼠体内如植入从转基因小鼠提取的成纤维样滑膜,可高表达出人的 TNF- α ,呈现关节炎的临床特征。该小鼠模型开始先用 C57BL/6 $\times$ CBA 杂交,再与 DBA/1 回交,呈现出更明显的临床特征,说明 DBA/1 与 TNF- α 联合作用可加重 RA^[22-23]。该模型从 3~4 周龄开始便伴有踝关节肿胀,9 周左右出现关节破坏。该小鼠优点:具有遗传因素、病程进展呈慢性炎症、病情稳定。研究者利用本小鼠开展了中医药对关节炎的治疗以及比较本小鼠与 CIA 模型之间的差异等研究^[24-25]。

1.2.3 SKG 小鼠模型

SKG 小鼠依赖于 BALB/c 背景,其 ZAP-70 基因位点发生突变而培育出来的,是高度依赖 IL-17 及其它细胞因子的表达、具有隐形突变基因的自发性

关节炎模型^[26]。模型特点:与人类的 RA 相似、小关节对称性炎症、类风湿因子升高和进行性关节破坏等特点。该模型还呈现关节外病变如肺炎、皮炎等,而被广泛用来评估药物对 RA 中骨骼变化的作用。

1.2.4 IL-1 受体拮抗剂敲除小鼠模型

该小鼠一般在出生后 5~8 周会自发发展为关节炎。临床上常出现炎性浸润和生成血管翳等特点。该模型动物必须选用 BALB/c 小鼠,对于其他品系的小鼠复制不出来。

2 大鼠

RA 大鼠动物模型分为西医大鼠疾病动物模型和中医病证结合模型两大类。

2.1 RA 西医大鼠疾病动物模型

2.1.1 胶原诱导性关节炎 (CIA)

CIA 是构建大鼠 RA 模型中最常用的方法之一。造模方法:先用异种或同种 C II 与 IFA 多部位皮内注射,1 周后腹腔注射加强免疫^[27]。在致敏 7 d 后,踝关节会轻度肿胀和皮肤发红,3 周后症状加重,甚至皮肤发生溃疡;5~6 周后病理改变进一步加重,关节软骨及软骨下骨质均受血管翳的侵蚀和破坏^[28]。易感动物有 BB、DA、DR 和 LEW 大鼠。关丽等^[29]通过不同剂量阿司匹林预处理后再使用牛 C II 诱导 RA,发现高剂量阿司匹林处理后的大鼠肠道通透性比低剂量的高,且高剂量处理后更能诱发形成 RA。吴菁等^[30]同样使用牛 C II 建立的 CIA 模型,验证了无论在体内还是体外 DMY 均对脾脏中免疫相关 T 淋巴细胞具有免疫调节作用,进而对全身性炎症反应起到抑制作用。

2.1.2 佐剂诱导的关节炎 (adjuvant Arthritis, AA)

AA 模型是最广泛使用的大鼠 RA 模型,有 IFA 和 CFA 两种类型。首先对液体石蜡与无水羊毛脂按一定比例混合成的混合液进行高压灭菌,如果不加卡介苗的即为 IFA,加卡介苗的为 CFA^[31]。模型特点:造模方法简单易行,模型一般于致炎后 10~20 d 出现续发炎症性症状,约在 20 d 达到高峰。炎症表现以踝关节为重,可侵及足垫和全足。该模型的关节肿胀症状与临床 RA 患者具有相似性,但会出现免疫功能紊乱现象。AA 大鼠模型在我国被广泛用于 RA 的临床药物和治疗研究。田时志等^[32]用 Wistar 大鼠构建 AA 模型,验证了温针灸可有效减轻炎症反应,缓解大鼠后肢肿胀,可能与 IL-1、

TNF- α 和血清免疫球蛋白水平下降有关。王建等^[33]建立 SD 大鼠 AA 模型,验证了蓍草总倍半萜内酯具有较好的治疗大鼠 RA 作用,这可能与下调炎症因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平有关。

2.1.3 二甲双十八烷基铵 (DDA) 诱导的关节炎 (DDA induced arthritis, DIA)

该模型多采用 Lewis 和 DA 大鼠,皮下注射 2 mg 溶于磷酸缓冲液的 DDA 溴化物时,可诱导轻度多关节炎;如混合 IFA 后注射,可复制重症关节炎。主要表现为发病关节滑膜充血、细胞浸润和软骨破坏等症状^[28]。此模型具有发病率低和炎症较轻的特点。

2.1.4 链球菌细胞壁诱导的关节炎 (SCWA)

SCWA 是将 A 群链球菌与其他细菌的肽聚糖-多聚糖混合液,注射于大鼠腹腔内,24 h 后即可出现明显的急性关节炎症状^[34]。常用雌性的 Lewis (LEW/N) 大鼠,诱导后期可演变成长期慢性关节炎^[34]。

2.1.5 矿物油诱导的关节炎 (oil induced arthritis, OIA)

OIA 是一种基因限制性、独特的大鼠关节炎。选择较敏感的 DA 大鼠于尾部皮下注射 IFA 形成的动物模型。一般于注射后 14 d 出现关节炎症状,关节肿胀较其他类型的关节炎轻^[35]。OIA 与 CIA 表现几乎相同,但不产生 CII 的抗体。同时还出现 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 高表达^[36]。

2.1.6 辅剂诱导的关节炎

诱导方法:将 IFA 结合灭活 Mtb 进行敏感大鼠尾部皮下注射,连续 14 d,一般在免疫后 8~12 d 出现关节炎症状,几周后疾病进展迅速,可发展为破坏性关节炎。最易感大鼠品系为 DA 或 LEW 大鼠。该模型与人类的 RA 比较相似。

2.1.7 Avridine 诱导的关节炎

研究者是将 Avridine 注射于 LEW 大鼠尾部所建立的大鼠关节炎模型。雌性大鼠较雄性的症状更明显更严重。研究表明裸鼠对 Avridine 诱导的关节炎有所抵抗^[37]。该模型主要用于辅剂或先天免疫方面的研究。

2.1.8 软骨低聚体基质蛋白 (COMP) 诱导的关节炎

COMP 可诱导严重的关节炎并出现对称性外周关节受累。造模方式:主要将等体积的 COMP 溶液与完全佐剂混合乳化后,皮内注射于敏感大鼠尾巴

根部。易感品系有 DA 和 LEW 大鼠。但该模型缺点是稳定性差^[38]。

2.1.9 朴日斯烷诱导的关节炎 (pristane-induced arthritis, PIA)

该模型是将朴日斯烷 (pristane) 300 μ L 皮下单独注射于敏感大鼠尾部,注射 2~3 周后,产生关节炎症状,该模型可持续数个月。易感大鼠为 DA 和 LEW 大鼠。疾病的发展可通过大体观察每个关节的肿胀程度来监测分析^[39]。

2.2 中医病证结合 RA 动物模型

中医称 RA 为“痹证”“历节”或“鹤膝风”^[40]。随着国内中医中药研究的不断发展,单纯西医疾病动物模型不能很好地模拟 RA 与中医证候间的关系,因此研究者在 CIA 和 AA 模型的基础上,加入中医致病因素,模拟 RA 的中医证候进行模型复制^[41]。这样可以弥补单纯西医疾病动物模型不能模拟中医证候与 RA 之间关系的缺点。

2.2.1 风湿热郁和风寒湿痹 RA 动物模型

中医认为 RA 发病的主要原因是外邪(风热与风寒),而易侵袭人体。熊艳杰等^[42]通过冷水冷风外加注射 CFA 建立风湿寒症型 RA 动物模型,发现滑膜区域有 T 淋巴细胞和巨噬细胞浸润,其中 T 淋巴细胞是主要免疫细胞,淋巴细胞与 RA 局部滑膜组织的损伤无关。

2.2.2 瘀血痹阻 RA 动物模型

瘀血痹阻是临床上 RA 患者的常见中医证型之一,血瘀常贯穿于 RA 发生发展的整个过程,患者常因血脉瘀阻、血行不畅而表现出疼痛位置固定、疼痛如针刺状、皮下见瘀点瘀斑,舌下络脉曲张等特点。研究者通过改变外在环境因素构建出血瘀证动物模型。李茜等^[43]选取 Wistar 大鼠经 5 $^{\circ}$ C~7 $^{\circ}$ C 水中游泳处理,同时在大鼠不同部位皮下注射 CII 醋酸和弗氏完全佐剂混合液,可建立血瘀证大鼠 RA 模型。李征等^[44]的大鼠模型实验证实了加 CPP 的佐剂混合组比不加 CPP 单纯组其自身抗体的含量会更高。

2.2.3 肾虚 RA 大鼠模型

该大鼠模型在临床上主要表现为骨骼和关节的损伤,该模型主要应用于以中医为主方式来探讨 RA 疾病的药物评价。王燕等^[45]通过实验证实了 SD 大鼠是最适合来制作肾虚型 RA 大鼠模型的动物。陶黎等^[46]采用去卵巢和 CII 免疫诱导的方法也建立了肾虚关节炎模型,证明了肾虚可加重关节

炎从而引起骨质疏松,使用中药益肾蠲痹丸可相应减轻关节炎及骨质破坏程度。

2.2.4 脾虚 RA 大鼠模型

脾是人体中非常重要的器官之一,脾虚则会出现气血不足,加重体内湿气,建立脾虚 RA 大鼠模型模拟人的脾虚症候来研究探讨其发病机制。杜中平等^[47]利用利血平和 CII 混合物所复制的脾虚 RA 大鼠模型,结果证实该模型可反映出脾虚证 RA 病人的发病特点,具有一定的可行性。

以上不同证型的 RA 中医动物模型是病证结合动物模型的探索和进步,既考虑了西医病因又具有中医症候和临床表现,在 RA 中西医结合研究和治疗过程中发挥着重要的作用^[48]。

3 总结与展望

近年来所建立的各种大小鼠 RA 动物模型,通过不断地优化和筛选也趋于稳定,其中以 CIA 小鼠模型和 AA 大鼠模型应用最为广泛。CIA 小鼠模型主要应用于 RA 治疗机制及免疫反应方面的研究,但纵观上述介绍的 RA 动物模型,均存在一定局限性,不能完全模拟人类的临床症状。中医病证结合动物模型也仅仅实现了“病”与“证”的简单叠加,无法复制出中医证候的复杂程度和具体特点,模型的可靠性和成功率极其不稳定^[49]。因此到目前为止还未有一种动物模型可以囊括人类 RA 发病的所有特征。

理想的 RA 模型应具有易操作性、稳定性、创伤性小、病死率低、模型成功率高以及术后不影响动物的运动功能等优点^[50]。研究者在探究 RA 发病相关机制和临床症状的同时,更需对 RA 模型从病理和免疫学方面进行全方位的评估,同时还应借助现代医学影像技术,提高观察的准确性和可靠性,为今后的 RA 动物模型的进一步探讨以及 RA 的临床治疗药物研究提供坚实的理论依据。

参考文献:

- [1] 王朴. 实验性类风湿性关节炎动物模型研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(2): 75-78.
- [2] Di Paola R, Cuzzocrea S. Predictivity and sensitivity of animal models of arthritis [J]. Autoimmun Rev, 2008, 8(1): 73-75.
- [3] 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.
- [4] 任妮娜, 凌益, 姚血明, 等. 类风湿性关节炎动物模型研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(10): 62-67.
- [5] 张引红, 李美宁, 王春芳, 等. 补骨脂素对类风湿性关节炎小鼠模型的免疫调节作用 [J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(2): 207-210.
- [6] 王宁, 胡志芳, 李爱连, 等. 胶原诱导性关节炎小鼠体内 Th 细胞及其相关免疫分子的表达 [J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(1): 26-31.
- [7] Brackertz D, Mitchell GF, Mackay IR. Antigen-induced arthritis in mice. I. Induction of arthritis in various strains of mice [J]. Arthritis Rheum, 1977, 20(3): 841-850.
- [8] 范凯健, 吴菁, 王婷玉. 胶原诱导与抗原诱导 C57BL/6 小鼠类风湿性关节炎造模的比较研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(11): 31-35.
- [9] 杨亚旭, 邵丽娟, 黄小丽, 等. 类风湿性关节炎常用动物造模方法的研究进展及评价标准比较 [J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(4): 62-66.
- [10] Brand DD, Marion TN, Myers LK, et al. Autoantibodies to murine type II collagen in collagen-induced arthritis: a comparison of susceptible and nonsusceptible strains [J]. J Immunol, 1996, 157(11): 5178-5184.
- [11] Redelinghuys P, Whitehead L, Augello A, et al. MICL controls inflammation in rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(7): 1386-1391.
- [12] Atkinson SM, Nansen A. Pharmacological value of murine delayed-type hypersensitivity arthritis: a robust mouse model of rheumatoid arthritis in C57BL/6 mice [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2017, 120(2): 108-114.
- [13] Hutamekalin P, Saito T, Yamaki K, et al. Collagen antibody-induced arthritis in mice: development of a new arthritogenic 5-clone cocktail of monoclonal anti-type II collagen antibodies [J]. J Immunol Methods, 2009, 343(1): 49-55.
- [14] Hanyecz A, Berlo SE, Szántó S, et al. Achievement of a synergistic adjuvant effect on arthritis induction by activation of innate immunity and forcing the immune response toward the Th1 phenotype [J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(5): 1665-1676.
- [15] Ishikawa LL, Colavite PM, da Rosa LC, et al. Commercial bovine proteoglycan is highly arthritogenic and can be used as an alternative antigen source for PGIA model [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 148594.
- [16] Atkinson SM, Usher PA, Kvist PH, et al. Establishment and characterization of a sustained delayed-type hypersensitivity model with arthritic manifestations in C57BL/6J mice [J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(3): R134.
- [17] Tanaka D, Kagari T, Doi H, et al. Administration of anti-type II collagen antibody sustains footpad swelling of mice caused by a delayed-type hypersensitivity reaction and induces severe arthritis [J]. Clin Exp Immunol, 2007, 148(2): 360-367.
- [18] Schaller M, Burton DR, Ditzel HJ. Autoantibodies to GPI in rheumatoid arthritis: linkage between an animal model and human disease [J]. Nat Immunol, 2001, 2(8): 746-753.
- [19] 韩晓芳, 谭艳, 郑启炜, 等. 葡萄糖-6-磷酸异构酶 (GPI) 构建类风湿性关节炎小鼠模型的实验研究 [J]. 中国医师杂志, 2015, 17(6): 842-845.

- [20] Buttgerit F, Zhou H, Kalak R, et al. Transgenic disruption of glucocorticoid signaling in mature osteoblasts and osteocytes attenuates K/BxN mouse serum-induced arthritis *in vivo* [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(7): 1998–2007.
- [21] Christensen AD, Haase C, Cook AD, et al. K/BxN serumtransfer arthritis as a model for human inflammatory arthritis [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 213.
- [22] Cope AP, Schulze-Koops H, Aringer M. The central role of T cells in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2007, 25 (5 Suppl 46): S4–S11.
- [23] 王腾腾, 徐浩, 王拥军, 等. 以肿瘤坏死因子 α 转基因小鼠为类风湿关节炎模型的研究进展 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 18(11): 1869–1873.
- [24] 李金龙, 陈岩, 张利, 等. 加味牛蒡子汤对炎症性关节炎小鼠踝关节损伤的实验研究 [J]. *贵阳中医学院学报*, 2015, 37(5): 18–22.
- [25] 叶秋莹, 李舸, 李锦灵, 等. 两种炎症性关节炎小鼠模型的比较 [J]. *广东药科大学学报*, 2017, 33(3): 366–370.
- [26] Zhao WM, Yamamoto K. Analysis of the change in clonotypes of T Cells accumulated in 4 feet joints of SKG mice [J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2004, 20(1): 70–72.
- [27] Seeuws S, Jacques P, Van Praet J, et al. A multiparameter approach to monitor disease activity in collagen-induced arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(4): R160.
- [28] 刘琼, 王晨瑶, 方剑乔. 类风湿性关节炎动物模型的研究进展 [J]. *医学综述*, 2006, 8(5): 313–316.
- [29] 关丽, 史冉庚, 毋丹丹, 等. 类风湿性关节炎动物模型的建立及其与肠道通透性的相关性研究 [J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2017, 57(3): 11–15.
- [30] 吴菁, 范凯健, 王婷玉. 二氢杨梅素对类风湿性关节炎大鼠脾脏免疫功能的调节作用 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2018, 38(12): 1401–1407.
- [31] Hu Y, Cheng W, Cai W, et al. Advances in research on animal models of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 32 (2): 161–165.
- [32] 田时志, 吴瑕, 周晓奇, 等. 温针灸对类风湿性关节炎大鼠血清免疫球蛋白、IL-1、TNF- α 的影响 [J]. *云南中医学院学报*, 2017, 40(6): 18–21.
- [33] 王建, 邱彦, 李克冉, 等. 蓍草总倍半萜内酯对类风湿性关节炎模型大鼠保护作用的实验研究 [J]. *药学实践杂志*, 2018, 36(6): 529–532.
- [34] Perruche S, Saas P, Chen W. Apoptotic cell-mediated suppression of streptococcal cell wall-induced arthritis is associated with alteration of macrophage function and local regulatory T-cell increase: a potential cell-based therapy [J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(4): R104.
- [35] Jansson AM, Lorentzen JC, Bucht A, et al. CD8⁺ cells suppress oil-induced arthritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 120(3): 532–536.
- [36] Lorentzen JC, Flornes L, Eklöv C, et al. Association of arthritis with a gene complex encoding C-type lectin-like receptors [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(8): 2620–2632.
- [37] Vingsbo C, Jonsson R, Holmdahl R. Avridine-induced arthritis in rats; a T cell-dependent chronic disease influenced both by MHC genes and by non-MHC genes [J]. *Clin Exp Immunol*, 1995, 99(3): 359–363.
- [38] 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.
- [39] Zhu W, Meng L, Jiang C, et al. Induction of toll-like receptor 2 positive antigen-presenting cells in spleen of pristane-induced arthritis in rats [J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 10(3): 1–7.
- [40] 孙佳蕾, 武平, 陈白露, 等. 类风湿性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.
- [41] 叶冠成, 陈光耀, 江雯欣, 等. 类风湿性关节炎动物模型研究进展 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2019, 38(5): 88–92.
- [42] 熊艳杰, 裴银辉, 朱玉芳, 等. 风湿寒症型类风湿性关节炎动物模型滑膜 CD3、CD21 和 CD68 的表达 [J]. *华北理工大学学报(医学版)*, 2016, 18(4): 259–263.
- [43] 李茜, 梁晓东, 曹永仓, 等. 类风湿关节炎血瘀证大鼠模型的制备及评价 [J]. *山东中医药大学学报*, 2017, 41(5): 476–481.
- [44] 李征, 胡荫奇. 早期类风湿性关节炎血瘀与自身免疫功能紊乱的相互关系 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2003, 10(6): 38–40.
- [45] 王燕. 肾虚痹证(类风湿性关节炎)病证结合动物模型制作方法研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
- [46] 陶黎, 刘梅洁, 薛欣, 等. 益肾蠲痹丸对肾虚胶原诱导性关节炎大鼠踝关节骨质破坏的影响 [J]. *中医杂志*, 2018, 59 (5): 420–426.
- [47] 杜中平, 赵宏艳, 肖诚, 等. 类风湿性关节炎脾虚证病证结合动物模型的建立 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2012, 14(2): 1384–1392.
- [48] 于宗良, 胡水寒, 付鹏宇, 等. 类风湿关节炎病证结合动物模型的研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19 (35): 118–119, 122.
- [49] 魏艳霞, 李鑫, 林也, 等. 类风湿关节炎病证结合动物模型研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(10): 1485–1488.
- [50] Atkinson SM, Hoffmann U, Hamann A, et al. Depletion of regulatory T cells leads to an exacerbation of delayed-type hypersensitivity arthritis in C57BL/6 mice that can be counteracted by IL-17 blockade [J]. *Dis Model Mech*, 2016, 9 (4): 427–440.

[收稿日期] 2020-05-25