

段凤阳,徐闪闪,丁樱,等. 过敏性紫癜动物实验模型的对比分析及建模思路探讨 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10): 104-108.

Duan FY, Xu SS, Ding Y, et al. Comparative analysis of animal models of Henoch-Schönlein purpura and discussion on modeling ideas [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(10): 104-108.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.10.013

过敏性紫癜动物实验模型的对比分析及建模思路探讨

段凤阳^{1,2}, 徐闪闪^{1,2}, 丁樱^{1,2*}, 郭婷^{1,2}, 宋纯东^{1,2}, 张霞^{1,2}

(1.河南中医药大学第一附属医院,郑州 450000;2.河南中医药大学儿科医学院,郑州 450000)

【摘要】 过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP)是儿童时期常见的全身性小血管炎病变,容易引起肾损伤,相较于本病大量临床研究报道,有关动物实验模型的文献报道相对较少。现对比分析当前国内外HSP动物实验模型的构建机理、造模方法及优缺点,就HSP动物模型构建思路进行探讨分析,为本病的科学研究提供参考。

【关键词】 过敏性紫癜;动物实验模型;思路探讨

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2022)10-0104-05

Comparative analysis of animal models of Henoch-Schönlein purpura and discussion on modeling ideas

DUAN Fengyang^{1,2}, XU Shanshan^{1,2}, DING Ying^{1,2*}, GUO Ting^{1,2}, SONG Chundong^{1,2}, ZHANG Xia^{1,2}

(1. the First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450000, China.

2. Pediatric Medical College of Henan University of TCM, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Henoch-Schönlein purpura (HSP) is a common systemic small vasculitis in childhood, which easily causes kidney damage. Compared with the large number of clinical studies on this disease, there are relatively few reports on animal models. Here, we systematically summarize the establishment, modeling method, advantages and disadvantages of the current domestic and foreign HSP animal models, expound the research status and existing problems of HSP animal models, and discuss and analyze the HSP animal model establishment to provide ideas and references for scientific research on this disease.

【Keywords】 Henoch-Schönlein purpura; animal experimental model; thought discussion

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP)是儿童时期常见的血管炎,紫癜性肾炎(HSPN)是过敏性紫癜最严重的并发症,是儿童时期最常见的继发性肾小球疾病,具有患病率逐渐升高,病程迁延,部分患儿可进展为慢性肾衰竭等特点,现代医学治疗尚无统一方案^[1-4]。目前关于HSP或HSPN的报道多以临床研究为主,鉴于医学伦理等直接人体实验的局限性,有关本病病因探索,病机阐述,疗

效评价及新药研发等方面受到极大限制,故构建HSP动物实验模型意义重大。通过查阅国内外文献,笔者发现当前有关本病动物实验模型存在文献报道少、构建方法各异且存在学术争鸣等特点,下面将从国内外建立HSP动物模型的制备思路、理论依据、造模方法及优缺点等方面进行归纳分析,探讨HSP动物实验模型的建构思路,以供相关科研人员参考。

【基金项目】国家自然科学基金面上项目(81873343);河南省卫生健康委员会中医药青苗人才(豫卫中医函[2021]16号);河南省中医药科学研究专项课题(2021ZPZX019)。

【作者简介】段凤阳(1984—),男,在职博士研究生,研究方向:中医药防治小儿肾脏疾病。E-mail:duanfengyang2013@sina.com

【通信作者】丁樱(1951—),女,本科,主任医师,教授,研究方向:中医药治疗儿童肾脏病。E-mail:dingying3236@sina.com

1 参照 IgA 肾病实验动物模型法建立的 HSP 实验动物模型

HSP 又称 IgA 相关性血管炎, HSPN 和 IgA 肾病病理上均表现为肾小球系膜区以 IgA 为主的免疫球蛋白沉积和系膜增生^[5]。Reamy 等^[6]认为二者本质上是同一种疾病的全身系统受累或单独肾受累的不同表现形式。国内韩冰虹等^[7]参照 IgA 肾病动物实验模型法探讨了 HSP 动物实验模型的构建, 即选用 20 只 KM 小鼠口服麦胶蛋白+尾静脉注射印度墨水稀释液。实验前 3 周模型组小鼠尾静脉注射印度墨水, 剂量为 4 mg/100 g, 每周 1 次, 共 3 周, 后予含麦胶蛋白的酸化饮用水灌胃, 剂量为每只 0.5 mL, 隔日 1 次, 持续至 14 周末, 最后予尾静脉注射麦胶蛋白液体, 每天 1 次, 每只 0.2 mL, 连续 3 d。该模型建成后有 3 例小鼠出现了皮肤紫癜表现, 皮肤和肾组织形态学变化与人类 HSP 基本一致。沈银红等^[8]、杨云等^[9]等通过此种造模方法发现实验小鼠 24 h 尿蛋白定量、血清循环免疫复合物 (circulating immune complex, CIC) 水平、血清炎症指标、肾组织氧化应激水平均出现了明显改变; 苗丰等^[10]通过此种造模方法发现, 模型组小鼠血清尿素氮、肌酐、晚期氧化蛋白产物及 CIC 水平明显升高, 肾病理显示系膜区可见大量 CIC 沉积, 基质大量增加, 基底膜增厚。最近的基础研究表明, HSP 的发病机制与细胞免疫失衡有关, 主要表现为与 Th17 细胞相关的 ROR γ t 高表达和 Treg 细胞相关的 Foxp3 表达显著降低^[11-12]。贵琳等^[13]在研究 TLR4 单克隆抗体对 HSP 小鼠的保护作用的实验中, 通过 qRT-PCR 技术发现, 此种造模方式除肾损伤与 HSP 相似外, ROR γ t 与 Foxp3 在皮肤及肾的表达与 HSP 相同。尽管如此, 此种造模方式以印度墨水封闭网状内皮系统, 导致内皮系统功能障碍, 然后持续给予抗原刺激免疫系统, 促进 IgA 的产生及沉积, 从而获得与 HSPN 相似的病理细胞因子学改变, 但 HSP 特征性皮疹的出现率却偏低。

2013 年黄华等^[14]借鉴 IgA 肾病造模方法, 采用牛清白蛋白 (BSA) + 脂多糖 (LPS) + 四氯化碳 (CCl₄) 进行 HSPN 造模, 实验动物为 KM 雌性小鼠, 首先予 10% 免疫原 BSA 1200 mg/kg 灌胃, 隔日 1 次, 持续 6 周; 后予蓖麻油 0.5 mL + CCl₄ 0.1 mL 皮下注射, 每周 1 次, 持续 6 周; 再以 0.9% 氯化钠溶液配制 0.025% LPS 每只小鼠尾静脉注射 0.05 mg, 在第 3、5 周注射, 每周 1 次。造模结束后

有 10 只模型组小鼠死亡, 尿蛋白阳性率为 90%。此种造模方式以血尿、蛋白尿检查均阳性作为造模成功标志, 但应用药物种类多, 操作复杂, 动物死亡率高。

近年来, 随着中医中药治疗 HSP 的发展, 中西医结合构造 HSP 动物模型的研究逐渐深入。其造模思路主要是在 IgA 肾病实验动物模型法的基础上侧重发挥中医思想, 首先以中医热性药物灌胃造就动物血热的偏颇体质模型, 然后参照应用麦胶蛋白作为饮食抗原复感外邪, 加以印度墨水封闭网状内皮系统 (RES) 的经典 IgA 肾病造模方法, 建立 HSP 实验动物模型, 在造模前中后期分别对实验动物进行一般状况、血尿免疫检测及皮肤肾病理改变观察监测。张奕星等^[15]参考了黄华等关于 HSPN 动物模型的研制思路, 综合模拟中医热证与 IgA 肾病动物模型, 对紫癜性肾炎实验动物模型进行了中医病证结合的深入探索, 首先运用 BSA 联合 LPS 及 CCl₄ 方法造就 IgA 肾病 SD 大鼠模型, 即于室温 30℃ 下以蒸馏水配制 10% 免疫原 BSA, 隔天灌胃持续 8 周 (400 mg/kg), 皮下注射蓖麻油 0.3 mL + CCl₄ 0.1 mL, 每周 1 次, 共 9 周, 于 6、8、10、12 周每只小鼠尾静脉注射 0.025% LPS 0.2 mL, 并于第 9 周开始隔天灌服 10 mg/kg 的 25% 干姜水复合中医热型动物模型。结束后模型组 6 只大鼠出现了肉眼血尿, 2 只出现皮肤瘀斑, 尿蛋白及红细胞计数升高, 肾病理符合 HSPN 变化, 并以此模型探讨了丹芍颗粒 III 对 HSPN 大鼠血尿蛋白尿和肾组织部分蛋白的影响^[16]。这种方式创新了 HSP 动物实验模型的造模方法, 为中医药治疗 HSP 的机理研究提供了思路。

上述 HSP 动物实验模型的构建理论依据来源于现代医学认为 IgA 肾病和 HSPN 的病理表现相似, HSPN 可理解为伴有皮肤紫癜等肾外表现的 IgA 肾病。故造模成功后多偏重于肾损伤的同质性, 对于皮损症状出现的关注度偏低。麦角蛋白联合印度墨水法存在造模时间长, 血尿出现率低、皮肤紫癜出现例数少等不足, 牛清白蛋白+脂多糖+四氯化碳法虽造模时间短, 但造模药物多, 操作复杂, 费用及动物死亡率高, 存在造模药物诱发动物模型脏器损伤的风险。尽管如此, 在此种造模思路的影响下, 亦出现了运用中医证型联合 IgA 肾病动物实验模型的病证结合模型, 推动了中医中药对 HSP 的研究。

2 依据Ⅲ型超敏反应原理构建 HSP 动物实验模型

目前世界公认的过敏性紫癜的发病诱因主要归结于感染原和过敏原,由过敏原介导的Ⅲ型过敏反应,又称免疫复合物型过敏反应^[17-18]。潘仕红等^[19]采用卵清蛋白(OVA)作为抗原,诱导并激发Ⅲ型变态反应,构建了 HSP 大鼠模型,具体操作如下:取 10 只 SD 大鼠适应性喂养 1 周,然后给予 10 mg/kg OVA 乳化溶液干预,包括 OVA 溶液(20 mg/mL)和弗氏完全佐剂以 1:1 混合,腹腔注射,每周 1 次,共 3 周。3 周后再予 10 mg/mL OVA 生理盐水溶液尾静脉注射,同时给予 0.3% OVA 生理盐水溶液皮内注射,分 5 个注射点,每个点 0.2 mL。此种造模方式 80% SD 大鼠的腹部和尾部出现散在皮肤紫癜,血清炎症因子明显升高,肾病理显示系膜细胞及基质增生,免疫荧光 IgA 免疫复合物颗粒状沉积(+++)。李彦红等^[20-21]根据 HSP 发病病因与过敏及机体自身的遗传因素有关等因素,通过构建免过敏性体质,再依据Ⅲ型超敏反应原理构建了 HSP 兔模型,其建模方法分为 3 部分:先构建过敏体质,即以荜拨、干姜、胡椒水 1:1:1 混合口服给药 3 周,记录动物活动量、体温、日饮水量及血常规;再连续抗原刺激致敏,即腹腔注射含卵圆蛋白与弗氏完全佐剂 1:1 混合乳化溶液(每只 1 mL),每周 1 次,连续 3 周;然后抗原冲击激发过敏反应,即耳缘静脉注射卵圆蛋白生理盐水(10 mg/mL)0.5 mL,背部剪毛,皮内注射 0.3% 卵圆蛋白生理盐水共 1 mL,分 5 点,每点 0.2 mL。抗原激发 24 h 后测动物模型血尿等一般情况,2 周后解剖,取皮肤、肾等做病理及 IgA、C3 免疫荧光检测。造模结束后发现,此种造模法模型组动物皮肤瘀斑出现率明显提高,血液中 IgA 明显升高,补体 C3 降低,皮肤及肾病理改变符合 HSP 表现,经与 HSP 患儿的血液学和免疫学特征比较,发现该 HSP 模型可以模拟儿童 HSP 特征^[22-24]。候兆玉等^[25]运用此种造模方式发现并证实,模型组家兔血清 IgA 含量明显升高,与临床 HSP 患者相关血清学检测具有一致性。

采用Ⅲ型超敏反应原理 HSP 实验动物模型,具有造模时间短,操作简单,能很好地模拟 HSP 皮肤瘀斑等优点,有助于研究 HSP 组织炎症和损伤相关的分子机制。但模型组动物皮肤瘀斑仅出现在局部注射部位,与 HSP 自发性皮肤瘀斑不同,对过敏反应和上游免疫机制的研究有限等不足。

3 针对 HSP 动物实验模型的学术争鸣

尽管 HSP 动物实验模型的构建研究已经持续了数十年,且实验物种由小鼠,丰富至大鼠、兔等,但是现有模型是否真正的代表 HSP,并满足临床研究需要,国内外专家意见并不一致。部分学者认为 HSP 是一种以 IgA 为主的免疫复合物介导的白细胞破裂性血管炎,主要累及皮肤、胃肠道、关节及肾,上述动物实验模型仅检测了皮肤或肾的 IgA 或 C3 沉积,对于其他免疫球蛋白 IgG、IgM 是否沉积或是否以 IgA 沉积为主关注不足;另外现有动物模型的皮损改变是局部刺激引起,并非 HSP 自发性出现,且大多数实验动物物种不表达 IgA 受体 Fc α R1,这就忽略了中性粒细胞通过 Fc α R1 激活的影响^[26-27]。因此,这些模型是否具有 HSP 发病机制的代表性尚不清楚。对此,Li 等^[28]提出了不同意见,由于 HSP 的主要特征是 IgA 免疫复合物的沉积,C3 是该病的主要病理因素,所以实验主要是基于 IgA 沉积和 C3 检测,此结果与国外文献报道一致^[29-30],且其在实验初期检测了 IgG 及 IgM 水平,但仅存在部分模型和少数对照组中;其次,临床中 HSP 自发性皮肤紫癜一定程度上属于血管过敏反应的外在表现,IgA 和 Fc α R1 之间的相互作用可能在 IgA 血管炎(IgAV)的发病机制中发挥作用,但也可能属于一种新的发病机制,与探讨 IgA 免疫复合物通过激活补体途径引起 HSP 的免疫机制并不冲突。

4 HSP 动物实验模型现状述评及思路探讨

4.1 HSP 动物实验模型现状及不足

目前国内外关于 HSP 动物实验模型的探索主要发生于 2000 年以后,且以国内学者为主^[31]。就造模方法而言,主要分为基于借鉴 IgA 肾病模型的麦胶蛋白+印度墨水法、牛清白蛋白+脂多糖+四氯化碳法、卵清蛋白+和弗氏完全佐剂法和参照中医血热理论的“病证结合”模型;就实验动物而言,主要包括麦胶蛋白联合印度墨水的昆明雌性小鼠,清白蛋白+脂多糖+四氯化碳 SD 雄性大鼠以及卵蛋白法选择大耳白兔或 SD 雄性大鼠,中西医结合的“病证结合”模型多选择 SD 雄性大鼠和大耳白兔;就造模时间而言,多在 3~15 周不等;就造模观察指标而言,主要涵盖皮损、血、尿等实验室检查、HSP 细胞因子检测以及皮肤和肾病理形态及免疫复合物沉积。现就造模时间、造模方法、优缺点梳理如下。详见表 1。

无论是参照 IgA 肾病实验动物模型法,还是依据 III 型过敏反应原理构建法,虽然最终获得了不同程度的皮肤改变及肾损伤,并经历了从单纯复制 IgA 肾病病理状态到逐步丰富和发展到遵循 HSP 发生发展规律,病症结合的模拟人类 HSPN 临床表现及病理特点的过程。但就目前 HSP 动物实验模型的构建而言,仍然存在以下问题:第一,充分参照 IgA 肾病模型的造模方法不仅难以实现皮肤紫癜的肾外表现,而且 HSPN 和 IgA 肾病毕竟存在发病年龄和预后的差异^[34],因此该造模法难以完全模拟 HSPN 疾病发展变化;第二,采用 III 型过敏反应原理下构建模型,虽然更接近与 HSP 的临床及病理特征,但是难以全面解释 HSP 的发病机制及免疫损伤机制^[35]。

4.2 HSP 动物实验模型的构建思路与展望

结合文献复习,笔者认为 HSP 动物实验模型的建立须具备以下两个原则:一是高度的相似性原则,即紫癜性肾炎动物实验模型不能单纯追寻皮肤或肾病理改变的相似性,更应复合其自身发病规

律,即不仅仅包含皮肤紫癜,更应侧重于本病发病原因、机体免疫学变化等因素,因此李彦红等^[23]依据 III 型过敏反应原理构建的 HSP 动物实验模型与临床的契合度更高;二是稳定的可重复性原则,任何经典模型的建立都要经历千万次实验的重复,而基于重复实验的稳定性是我们更好的研究该病的发病机理和研发治疗新药的重要保证。基于以上问题,笔者认为在目前国内外尚缺乏成熟的 HSP 实验动物模型的情况下,对于 HSP(尤其是 HSPN)的研究,通过细胞培养体外实验交互验证的方式探索 HSP 动物实验模型可能是提高 HSP 动物实验模型成熟性的方法之一。

任何一种动物模型的构建都是一项艰巨和复杂的工作,它需要伴随着科学技术的发展,不断地探索创新和完善。HSP 病因复杂,发病机制尚未明确,单纯皮损及肾病理的改变并不能完全反映其发病本质。未来的研究不仅需要更大的动物队列样本进一步阐明病因,更需要集中在相关免疫学指标及细胞因子水平、基因及遗传水平等方面进行深入探讨。

表 1 HSP 动物实验模型构建情况归纳表
Table 1 Summary table of HSP animal experiment model construction

建模方法 Modeling methods	年份 Year	实验动物 Experimental animals	方法 Method	优点 Advantages	不足 Inadequate
借鉴 IgA 肾病模型法 Refer to the IgA nephropathy model method	2001 年 2001 year	昆明小鼠 KM mice	麦角蛋白+印度墨水 Ergot protein + indian ink	符合 HSP 内皮系统损伤及免疫活化 Consistent with HSP endothelial system injury and immuno-activation	周期长,皮损出现率低 Cycle is long and the incidence of lesions is low
	2003 年 2003 year	SD 大鼠 SD rats	BSA+葡萄球菌肠毒素 ^[32] BSA+ Staphylococcus enterotoxin	操作方便,重复率高 Easy to operate, high repetition rate	实验药物毒性强 Experimental drugs are highly toxic
III 型过敏反应原理法 Type III anaphylaxis principle method	2013 年 2013 year	昆明小鼠 KM mice	牛清白蛋白+脂多糖+四氯化碳 BSA+LOS+CCL ₄	造模时间短 Short molding times	操作复杂,死亡率高 Operation is complex, the mortality rate is high
	2010 年 2010 year	大耳白兔 Big-eared white rabbit	卵白蛋白 + 弗氏完全佐剂 ^[33] OVA+Freud's complete adjuvant	时间短,操作性强,重复率高 Short molding times, Strong operability and high repetition rate	皮损非自发性 Skin changes are not spontaneous
“病证结合”模型法 “Combination of disease evidence” model method	2013 年 2013 year	大耳白兔/SD 大鼠 Big-eared white rabbit/SD rats	卵白蛋白+弗氏完全佐剂+干姜、葶苈、胡椒水煎剂 OVA + Freud's complete adjuvant + dried ginger, custard, pepper decoction	时间短,操作性强,重复率高;适用于中医、中西医结合研究 Short molding times, Strong operability and high repetition rate, Suitable for TCM research	皮损非自发性 Skin changes are not spontaneous
	2014 年 2014 year	SD 大鼠 SD rats	BSA + LOS + CCL ₄ + 湿热环境+干姜水 BSA+LOS+CCL ₄ +humid heat environment + dry ginger water	时间短,适用于中医、中西医结合研究 Short molding times, Suitable for TCM research	操作复杂,死亡率高 Operation is complex, the mortality rate is high

参考文献:

- [1] Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Henoch-Schönlein purpura in children; an updated review [J]. *Curr Pediatr Rev*, 2020, 16 (4): 265-276.
- [2] Chen JY, Mao JH. Henoch-schönlein purpura nephritis in children; incidence, pathogenesis and management [J]. *World J Pediatr*, 2015, 11(1): 29-34.
- [3] Wang K, Sun X, Cao Y, et al. Risk factors for renal involvement and severe kidney disease in 2731 Chinese children with Henoch-Schönlein purpura; a retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(38): e12520.
- [4] Kurnia B. Henoch-Schönlein Purpura in children; the role of corticosteroids [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7 (11): 1812-1814.
- [5] Kawasaki Y, Suyama K, Hashimoto K, et al. Methylprednisolone pulse plus mizoribine in children with Henoch-Schoenlein purpura nephritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30(4): 529-535.
- [6] Reamy BV, Servey JT, Williams PM. Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis); rapid evidence review [J]. *Am Fam Physician*, 2020, 102(4): 229-233.
- [7] 韩冰虹, 赵瑛, 金基成, 等. 关于麦胶蛋白 IgA 肾病模型在过敏性紫癜研究中应用的探讨 [J]. *中国中医药科技*, 2001, 8(6): 379-381.
- [8] 沈银红, 沈红, 冶雪凤. 霉酚酸酯对过敏性紫癜小鼠模型皮肤血管炎性水平及免疫功能的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(22): 2361-2364.
- [9] 杨云, 马喜兴, 王大虎, 等. 孟鲁司特对过敏性紫癜小鼠炎症因子的影响及其作用机制 [J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(8): 1222-1225.
- [10] 苗丰, 丰晨然, 董琳琳, 等. 青紫颗粒对麦胶蛋白致小鼠肾损伤的保护作用 [J]. *中国药师*, 2021, 24(11): 1967-1974.
- [11] Li B, Ren Q, Ling J, et al. The change of Th17/Treg cells and IL-10/IL-17 in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura; a PRISMA-compliant meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3): e13991.
- [12] 王强, 史洋溢, 曹玫, 等. Th17 细胞/Treg 细胞失衡在儿童过敏性紫癜发病机制中的作用 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(5): 1391-1396.
- [13] 贵琳, 朱松柏, 郑荣浩, 等. TLR4 单克隆抗体对过敏性紫癜小鼠损伤的保护作用及其机制 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2020, 49(1): 39-44.
- [14] 黄华, 马丽杰, 李寅如. 固本培元化痰颗粒对紫癜性肾炎的实验研究 [J]. *内蒙古中医药*, 2013, 32(35): 47-49.
- [15] 张奕星, 袁斌, 周立华, 等. 过敏性紫癜性肾炎动物模型的探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2): 548-550.
- [16] 张奕星, 袁斌, 徐建亚, 等. 丹芍颗粒 III 对紫癜性肾炎大鼠血尿、蛋白尿和肾组织 nephrin 及 podocin 的影响 [J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(4): 373-377.
- [17] 杨剑敏, 姜林林, 高原, 等. 外周血免疫细胞、免疫球蛋白、补体及 Gd-IgA1 在儿童过敏性紫癜中的表达及意义 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(23): 3391-3394, 3398.
- [18] 宋丹阳, 江雅静, 刘昱, 等. 过敏性紫癜患儿血清免疫指标及白细胞介素-6 水平与疾病复发的相关性分析 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(10): 1026-1029.
- [19] 潘仕红, 钟建桥. 简化版过敏性紫癜大鼠模型的构建与鉴定 [J]. *四川医学*, 2021, 42(7): 669-672.
- [20] 李彦红, 朱华, 隋小龙, 等. 初步探讨过敏性紫癜兔模型的构建 [J]. *中国实验动物学报*, 2013, 21(5): 36-41, 103-104.
- [21] 李彦红, 朱华, 徐艳峰, 等. 过敏性紫癜兔模型的免疫学改变及机制初探 [J]. *中国实验动物学报*, 2013, 21(6): 65-69, 11-12.
- [22] Li Y, Feng X, Huang L, et al. Hematologic and immunological characteristics of Henoch-Schönlein purpura in rat and rabbit models induced with ovalbumin based on type III hypersensitivity [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8862.
- [23] 李彦红, 黄澜, 朱华, 等. 血液免疫学指标在过敏性紫癜大鼠和兔模型及患儿体内的比较 [J]. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(1): 62-67, 13.
- [24] Li Y, Sui X, Zhu H, et al. Histopathological and immunological changes during the acute and recovery phase in Henoch-Schönlein purpura rabbit model [J]. *Arch Dermatol Res*, 2017, 309(1): 21-30.
- [25] 侯兆玉, 张晓翠, 张红利, 等. 卵白蛋白诱导家兔过敏性紫癜动物模型的建立和评价 [J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(4): 589-593.
- [26] Wang F, Chen R, Li X, et al. Can such an animal model truly represent Henoch-Schönlein purpura? [J]. *Arch Dermatol Res*, 2018, 310(6): 533.
- [27] Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(12): 1246-1253.
- [28] Li Y, Sui X, Zhu H, et al. Reply to the letter: "Can such an animal model truly represent Henoch-Schönlein purpura?" [J]. *Arch Dermatol Res*, 2018, 310(6): 535-536.
- [29] eineke MH, Ballering AV, Jamin A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(12): 1246-1253.
- [30] Hisano S, Matsushita M, Fujita T, et al. Activation of the lectin complement pathway in Henoch-Schönlein purpuranephritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(2): 295-302.
- [31] 韩冰虹. 过敏性紫癜实验动物模型和临床症状分级量化标准的探讨 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2004.
- [31] 孙铁秋, 汪受传, 金钟大, 等. 丹芍颗粒对大鼠实验性紫癜性肾炎肾组织 NO、NOS 含量的影响 [J]. *中国中医急症*, 2003, 12(2): 149-150.
- [32] 张雅绚. 过敏性紫癜动物模型制作与加味紫草汤对 arthus 反应作用的实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2010.
- [33] Sanders JT, Wyatt RJ. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2008, 20(2): 163-170.
- [34] 徐闪闪, 王龙, 张霞, 等. 过敏性紫癜动物模型研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(3): 1539-1542.

[收稿日期] 2022-02-24