黎峰铭,唐雪梅. 全身型幼年特发性关节炎与巨噬细胞活化综合征的动物模型研究进展［J］. 中国实验动物学报, 2023, 31(9): 1225-1233.
Li FM, Tang XM. Progress on animal models of systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome［J］. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(9): 1225-1233.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.09.014

全身型幼年特发性关节炎与巨噬细胞活化综合征的动物模型研究进展

黎峰铭,唐雪梅*

(重庆医科大学附属儿童医院风湿免疫科 儿童感染免疫重庆市重点实验室 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,重庆　400014)

【摘要】 全身型幼年特发性关节炎(systemic juvenile idiopathic arthritis,sJIA)是最常并发巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome,MAS)的风湿性疾病,可威胁患儿生命。目前的动物模型仅显示出部分 sJIA 及 MAS 的特性,尚没有一个完美的动物模型能够复制 sJIA 及 MAS 整个过程。本文对目前已提出的 sJIA 和 MAS 动物模型模拟的临床特征、优点及存在的不足进行综述,旨在为探索代表性更佳的 sJIA 及 MAS 的动物模型提供思路。

【关键词】 全身型幼年特发性关节炎;巨噬细胞活化综合征;动物模型;实验室检查;病理学表现
【中图分类号】Q95-33　【文献标志码】A　【文章编号】1005-4847(2023)09-1225-09

Progress on animal models of systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome

LI Fengming, TANG Xuemei*

(Department of Rheumatology and Immunology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China)

Corresponding author: TANG Xuemei. E-mail: tangxuemei-2008@163.com

【Abstract】 Systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) is the most frequent rheumatic disease complicated by macrophage activation syndrome (MAS), which can be life-threatening in children. Current animal models show only some of the characteristics of sJIA and MAS, and there is no perfect animal model that can replicate the whole process of sJIA and MAS. In this paper, the clinical features, advantages and shortcomings of the currently proposed animal models of sJIA and MAS are reviewed, aiming to provide ideas for exploring better-represented animal models of sJIA and MAS.

【Keywords】 systemic juvenile idiopathic arthritis; macrophage activation syndrome; animal model; laboratory tests; pathological manifestation
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

[基金项目]国家重点研发计划(2021YFC2702003)。
Funded by the National Key R&D Program of China (2021YFC2702003).
[作者简介]黎峰铭(1998—),男,在读硕士研究生,研究方向:关节炎相关研究。Email: lifmchcmu@163.com
[通信作者]唐雪梅,女,博士,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:儿童风湿免疫相关疾病研究。Email:tangxuemei-2008@163.com

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)是一组原因不明,以关节慢性滑膜炎症为主要特征的儿童风湿免疫性疾病,通常在 16 岁以前起病[1]。其中全身型幼年特发性关节炎(systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA)除关节炎表现外,还通常伴有发热、皮疹、肝脾肿大、淋巴结病等类似于自身炎症性疾病的表现。该病的免疫机制呈现混合模式,起病初期主要通过天然免疫驱动全身性炎症,逐步发展为适应性免疫驱动的发热性关节炎。

巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome, MAS)是继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)的一种形式,是多种儿科炎症性疾病的常见致命并发症。sJIA 合并 MAS 的发生率约 10%[2-4]。主要表现为持续发热、肝脾肿大、全血细胞减少、出血倾向、高铁蛋白血症以及骨髓、肝、脾、淋巴结组织噬血细胞增多,重症患者可快速进展,发生多器官功能衰竭甚至死亡,其临床表现与风湿性疾病的病情活动密切相关[5]。此外,sJIA 的反复发作导致肺部疾病也是本病高致死率的重要原因[6-8]。

目前已发现 MAS 的免疫学本质为淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞系统异常活化、增殖,分泌大量促炎性细胞因子,继而发生级联反应,形成细胞因子风暴导致多器官损伤[9],但对于 sJIA 相关 MAS 的确切发病机制尚缺乏统一认识。

本文旨在总结关于 sJIA 和 MAS 的实验动物模型的临床特征、实验室检查、病理学等信息,评价这些模型的优缺点,以期为探索建立更具代表性的 sJIA 及 MAS 实验动物模型提供理论依据。

1 sJIA 动物模型

1.1 CFA 刺激 IFN-γ 敲除小鼠模型

Avau 等[10] 通过完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)刺激 IFN-γ 基因敲除的 IFN-γ-KO 小鼠,在 2014 年率先报道了具有 sJIA 表现的动物模型。在这个模型中,CFA 刺激的野生型小鼠表现出关节炎、脾肿大、淋巴结肿大、中性粒细胞增多、血小板增多和细胞因子表达增加(见表 1)。这些表现在 IFN-γ 敲除后更加明显,并伴有体重减轻、皮疹、贫血、噬血细胞增多、未成熟红细胞增多等。但作为 sJIA 诊断标准之一的体温持续升高在该模型中却并未出现[10-11]。

在该模型中,淋巴结细胞的 mRNA 水平和血浆中的细胞因子水平显示出多种细胞因子的增加,包括 IL-1β、IL-6、IL-17 和 TNF-α。然而,在 sJIA 患者中明显升高的 IL-18 却在该模型中并未出现[10,12]。值得注意的是,Avau 等[10] 在淋巴结细胞中发现 IL-10 mRNA 表达量明显增高,但 Imbrechts 等[13] 却发现该模型的脾细胞中,IL-10 mRNA 水平较对照组低,在体外培养下产生的 IL-10 也随之下降。IL-10 阻断后,CFA 刺激的野生型小鼠出现更明显的 sJIA 特征,脾中破骨细胞前体细胞也随之增加。除此之外,Malengier-Devlies 等[12] 还发现该小鼠模型中血浆粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)水平有所增加。阻断粒细胞集落刺激因子受体(granulocyte colony-stimulating factor receptors, G-CSFR)后,CFA 刺激 IFN-γ 敲除小鼠模型的 IL-6、TNF-α 和 IL-17 水平升高,并与体重减轻、尾巴损伤有关[12]。同时,G-CSFR 阻断还可以通过减少破骨细胞及中性粒细胞产生,从而减轻关节炎的表现。

NK 细胞数量减少或功能障碍是 sJIA 和 MAS 患者的显著免疫学特征[14-15]。为评估该模型中 NK 细胞的功能,Vandenhaute 等[16] 发现 CFA 刺激的 IFN-γ 敲除小鼠的 NK 细胞数量较野生型小鼠明显减少,并且细胞毒性蛋白(穿孔素与颗粒酶 B)表达降低,NK 细胞的细胞毒性受损,与在 sJIA 患者中观察到的情况相似。此外,耗竭 NK 细胞或阻断 NK 细胞激活性受体都会加重身体全身炎症的反应。

sJIA 是一种复杂的儿童风湿免疫性疾病,其病理改变涉及包括肝、脾、淋巴结、关节、肺实质等多个部位。该模型小鼠脾的病理显示正常组织结构消失,中性粒细胞及未成熟中性粒细胞增多、淋巴细胞减少、NK 细胞数量及细胞毒性下降。肺部显示胸膜下和肺实质有中性粒细胞和活化的巨噬细胞浸润,同时存在 IL-1β 和 IL-6 的表达增加,不伴有明显的肺纤维化迹象和胶原沉积[11]。但在临床上 sJIA 患者的肺部表现主要以淋巴浆细胞浸润为主,且目前已证实 IFN-γ 在 sJIA 患者的肺纤维化及肺部免疫细胞的激活中起着重要作用[6,17]。

该模型在临床表现上能较好地模拟 sJIA 的临床特征,具有明显的皮疹、关节炎及全身炎症反应表现。但既往通过对患儿外周血单细胞测序[18]、血清细胞因子检测[19-20] 等多种手段证明了高表达的 IFN-γ 是 sJIA 患儿出现 MAS 的核心细胞因子,而该模型是通过 IFN-γ 基因敲除小鼠来制备,且并未在

模型鼠中出现 MAS 的临床及病理表现,因此,该模型仅部分模拟 sJIA 的临床及炎症改变,而非 MAS 的理想动物模型。

1.2　IL1RN 缺陷小鼠模型

白细胞介素 1 受体拮抗剂(interleukin 1 receptor antagonist, IL1RN)缺陷小鼠是 BALB/c 小鼠的 IL1RN 基因发生功能缺失性突变,其临床表现类似于 sJIA。最近,Huang 等[21]通过该模型来探究雷帕霉素复合物 1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)在 sJIA 的关节炎和全身炎症反应中的作用。在研究中,该模型出现关节炎、脾肿大、白细胞增多(中性粒细胞增多,炎性单核细胞增多)、血小板增多、贫血等 sJIA 特征(见表 1)。同时还发现 IL1RN 缺陷小鼠单核细胞中 mTORC1 通路显著激活,通过拮抗 mTORC1 可抑制炎性单核细胞的扩增并逆转 IL1RN 缺陷小鼠的全身炎症特征,包括贫血、白细胞增多和血小板增多等得到改善。

2　MAS 动物模型

2.1　重复刺激 TLR-9 模型

MAS 与 sJIA 的关系密切,sJIA 的发生被认为与 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)诱导的基因表达模式异常有关[22]。Behrens 等[23]率先构建了重复注射 TLR-9 配体 CpG 引起 MAS 的动物模型。该模型可以观察到与 MAS 患者相似的临床表现和实验室特征,包括肝脾肿大、体重减轻、全血细胞减少、血清铁蛋白水平升高以及 IL-1β、IL-6、IL-10、IL-12、IL-17A、IL-18、IFN-γ 等多种细胞因子升高(表 2)。值得注意的是,作者在重复 CpG 刺激后,并没有观察到在模型鼠骨髓、脾或肝中出现噬血细胞数量增加[23-24]。

MAS 的发生需要多种细胞因子的共同参与。Weaver 等[25]对 IFN-γ 缺陷小鼠重复使用 CpG 注射后未发生 MAS,在同时使用 CpG 和 IFN-γ 后则出现全血细胞减少、肝炎、肝脾肿大等 MAS 的主要临床特征。这也证实了 TLR-9 驱动的 MAS 发生需要 IFN-γ 的介导。此外,Girard-Guyonvarc'h 等[24]在 IL-18 结合蛋白(interleukin 18 binding protein, IL-18BP)基因敲除小鼠中观察到 CpG 诱导的 MAS 症状较野生型小鼠更严重,甚至出现骨髓噬血细胞增多等表现。这表明过量的 IL-18 信号传导与 MAS 的发生有关,内源性 IL-18BP 在调节 IL-18 诱导的全身反应中起关键作用[24]。在 TLR-9 诱导的 MAS 模型中,IL-10 起着保护性作用。Behrens 等[23]和 Canna 等[26]阻断该模型的 IL-10 信号传导,导致了暴发性 MAS 和噬血细胞增多。最近的一项研究显示,在 TLR-9 诱导 MAS 小鼠模型中(表 2),IL-10 的表达在体外和体内均受血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)活性的调控,激活小鼠模型中 HO-1/IL-10 轴能够明显改善 MAS 疾病活动[27]。

该模型鼠的相关病理变化主要包括肝增大,肝组织内炎性细胞浸润(主要为巨噬细胞,及少量 T 细胞和 B 细胞),肝小血管血栓并伴有血管附近小叶及门脉坏死[23,28];脾结构破坏,B 细胞区消失,红髓中大量有核细胞浸润,NK 细胞数量减少等[23,29]。在具有 MAS 表现的小鼠肺组织切片中显示出单核、淋巴细胞为主的间质性炎症轻度增加,主要发生于血管周围,也可累及肺泡隔[30]。肺组织和肺泡灌洗液中 IL-18、IFN-γ 以及 IFN-γ 诱导产生的趋化因子 CXCL9 和 CXCL10 显著增加,而其他在血清中明显升高的促炎症细胞因子如 IL-1β、IL-6 和 IL-10 在肺组织中并无变化。值得关注的是,在 MAS 缓解后,大多数临床症状逐渐消退,但 IL-18 持续保持较高水平,这与 sJIA 患者非活动期的表现相似[30]。

重复刺激 TLR-9 模型具有与 MAS 患者一致的临床表现和实验室特征,同时,也具备与 MAS 相似的病理学改变,包括肺部的一些特征,是目前 MAS 的最佳特征模型。然而,该模型无论是单次还是多次注射 CpG 均没有表现出 sJIA 的许多典型特征,包括关节炎、皮疹或中性粒细胞增多等,因此该模型并不能很好的模拟 sJIA 并发 MAS 的过程。

2.2　刺激 IL-6 转基因小鼠 TLR 模型

IL-6 是 sJIA 发病及疾病活动的关键细胞因子[31]。Strippoli 等[32]为了验证 IL-6 能够放大 TLR 配体诱导的炎症反应这一猜想,首次提出了该动物模型,并在实验过程中观察到 MAS 样表现。该模型是利用 TLR 配体刺激 IL-6 转基因小鼠构建(表 2)。其中,予以脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)处理的 IL-6 转基因小鼠死亡率增加,炎性细胞因子 IL-1β、IL-6、IL-18、TNF-α、IFN-γ 等生成增多[32-33]。同时,该模型还显示出全血细胞减少、sCD25 升高、血清铁蛋白升高以及肝功能异常[32]。随后,Bracaglia 等[19]和 Prencipe 等[33]评估了 IFN-γ 在该模型中的作用。IFN-γ 的干预改善了 IL-6 转基因小鼠的临床表现和生存率,导致 IFN-γ 诱导产生的趋化因子 CXCL9 和 CXCL10,以及下游炎性细胞因子 IL-1β、

表 1 sJIA 动物模型的特征

Table 1 Characteristics of sJIA animal models

动物模型特征 Characteristics of animal model		sJIA 动物模型 sJIA animal models	
		CFA 刺激 IFN-γ 敲除小鼠模型 CFA-stimulated IFN-γ knockout mouse model	IL1RN 缺陷小鼠模型 IL1RN deficient mouse model
临床特征 Clinical features	体温升高 Fever	−[10-11]	−
	皮疹 Rash	+[10-11]	−
	关节炎 Arthritis	+[10-12]	+[21]
	肝肿大 Hepatomegaly	−[10]	−
	脾肿大 Splenomegaly	+[10-13,16]	+[21]
实验室检查 Laboratory tests	白细胞计数 Leukocyte count	↑[10-13,16] 中性粒细胞↑、单核细胞↑、淋巴细胞↓ Neutrophils ↑, monocytes ↑, lymphocytes ↓	↑[21] 中性粒细胞↑、单核细胞↑ Neutrophils ↑, monocytes ↑
	贫血 Anemia	+[10-12]/−[13,16]	+[21]
	血小板 Platelet	↑[10-12]/−[13,16]	−[21]
	血清铁蛋白 Serum ferritin	−	−
	肝功转氨酶 Liver function transaminase	−	−
细胞因子 Cytokines	IL-1β	↑[12]/−[10] ↑[12]/−[10]	−
	IL-6	↑[10-13, 16]	−
	IL-10	↓[13]/↑[10] ↓[13]/↑[10]	−
	IL-18	−[12]	−
	TNF-α	↑[12]/−[10] ↑[12]/−[10]	−
	IFN-γ	−	−
	其他细胞因子 Other cytokines	IL-17↑[10]/−[12] IL-22↑[12] G-CSF↑[12]	−
病理表现 Pathological manifestation	骨髓噬血细胞增多 Bone marrow hemophagocytosis	+[10]	−
	肝病理学 Hepatic pathology	−	−
	关节病理学 Joint pathology	关节滑膜组织增生、滑膜单核和多形核细胞浸润、血管翳形成以及软骨和骨破坏[10] Joint synovial tissue hyperplasia, synovial mononuclear and polymorphonuclear cell infiltration, pannus formation, cartilage and bone destruction[10]	−
	肺部病理学 Pulmonary pathology	肺泡空间变宽、通气肺密度降低,肺部出现由巨噬细胞和淋巴细胞组成的小结节性病变,并伴有活化的巨噬细胞浸润[11] Widening of the alveolar space, decreased density of the ventilated lungs, small nodular lesions consisting of macrophages and lymphocytes in the lungs with infiltration of activated macrophages[11]	−
	NK 细胞状态 NK cell status	NK 细胞减少,细胞毒性下降[10-13, 16] Decrease in NK cells and cytotoxicity[10-13, 16]	−

注:+:阳性;−:阴性。
Note. +. Positive. −. Negative.

IL-6、TNF-α 水平显著降低。此外,IFN-γ 诱导的趋化因子与反应疾病活动的血清铁蛋白水平也明显相关。

在这个模型中,MAS 的临床特征是在高表达 IL-6 水平的背景下,通过 LPS 模拟急性感染而诱发,形象模拟了感染诱发 sJIA 患者发生 MAS,同时

也为研究 IL-6 在 MAS 发生中的作用机制构建了良好的模型。但该模型并未描述关节炎、发热、肝脾肿大、噬血细胞增多等 sJIA 的临床表现，且 IL-6 的持续高水平并不能完全模拟 sJIA 中的多种细胞因子活化状态。

2.3　Tsc2 敲除小鼠模型

为了评估持续性 mTORC1 信号是否足以触发 sJIA 和 MAS 的病理学改变，Huang 等[21]构建了可诱导的 Tsc2 基因敲除小鼠（表 2）。肿瘤抑制因子 Tsc2 是 mTORC1 信号通路上游的负调节因子，具有调节细胞内 DNA 的转录和蛋白质合成的作用。Tsc2 复合体的破坏会导致 mTORC1 的持续激活。在模型构建过程中，诱导缺失 Tsc2 的小鼠自发发展为关节炎和 MAS 样综合征，其特征是中性粒细胞减少、淋巴细胞减少、贫血、血清铁蛋白水平升高和肝脾肿大。同时，对 Tsc2 敲除小鼠的骨髓检查观察到 MAS 的标志性发现，即暴发性噬血细胞增多症。雷帕霉素作为一种 mTORC1 抑制剂，被证明可改善 Tsc2 敲除小鼠的噬血细胞作用。

2.4　人源化 NSG-SGM3 模型

NSG-SGM3 小鼠是转基因表达人 IL-3、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF）和人肝细胞因子的 NSG 小鼠。在该小鼠中，一些人源细胞移植后出现了 MAS 样现象（表 2）。既往研究报道了人源化 NSG-SGM3 小鼠可出现发热、脾肿大、体重下降、全血细胞减少和 sCD25 升高，以及存活率下降等表现[34-35]。不过，Yoshihara 等[36]观察到该模型的白细胞数量较人源化的 NSG 小鼠并未下降。此外，该模型中多种细胞因子表达增高，包括IL-1Ra、IL-6、

表 2　MAS 动物模型的特征

Table 2　Characteristics of MAS animal models

动物模型特征 Characteristics of animal models		MAS 动物模型 MAS animal models				
		重复刺激 TLR-9 模型 Repeated stimulation of TLR-9 model	刺激 IL-6 转基因小鼠 TLR 模型 Stimulation of the TLR model in IL-6 transgenic mice	Tsc2 敲除小鼠模型 Tsc2 knockout mouse model	人源化 NSG-SGM3 模型 Humanized NSG-SGM3 models	CD40 刺激模型 CD40 stimulation model
临床特征 Clinical features	体温升高 Fever	–	–	–	+[34]	–
	皮疹 Rash	–	–	–	–	–
	关节炎 Arthritis	–	–	+[21]	–	–
	肝肿大 Hepatomegaly	+[27,29]	–	–	–	–
	脾肿大 Splenomegaly	+[23,27,29-30]	–	+[21]	+[34-35]	+[38]
实验室检查 Laboratory tests	白细胞计数 Leukocyte count	↓[23,24,30]/–[29] 中性粒细胞↓、淋巴细胞↓ Neutrophils ↓, lymphocytes ↓	中性粒细胞↓[32] Neutrophils↓	↓[21] 中性粒细胞↓、淋巴细胞↓ Neutrophils↓, lymphocytes↓	↓脐带血单个核细胞[34] ↓ Umbilical cord blood mononuclear cells –CD34 人造血干细胞[35] –CD34 human hematopoietic stem cells ↑CD34 胎儿肝细胞[36] ↑CD34 fetal hepatocytes	↓[38] 单核细胞↓、淋巴细胞↓ Monocytes ↓, lymphocytes ↓
	贫血 Anemia	+[23,24,26-27,29,30]	+[32]	+[21]	+[34,36]	–
	血小板 Platelet	↓[23,26-27,29,30]/–[24]	↓[32]	–	↓[34-36]	↓[38]
	血清铁蛋白 Serum ferritin	↑[23-24,30]	↑[32-33]	↑[21]	–	↑[38]
	肝功转氨酶 Liver function transaminase	–	LDH↑[32] ALT–[32] AST–[32]	–	–	LDH↑[38] ALT↑[38]

续表 2

动物模型特征 Characteristics of animal models		MAS 动物模型 MAS animal models				
		重复刺激 TLR-9 模型 Repeated stimulation of TLR-9 model	刺激 IL-6 转基因小鼠 TLR 模型 Stimulation of the TLR model in IL-6 transgenic mice	Tsc2 敲除小鼠模型 Tsc2 knockout mouse model	人源化 NSG-SGM3 模型 Humanized NSG-SGM3 models	CD40 刺激模型 CD40 stimulation model
细胞因子 Cytokines	IL-1β	↑[30]/–[26]	↑[32-33]	–	–	↑[38]
	IL-6	↑[23,26,30]	↑[32-33]	–	↑[34,36]	↑[38]
	IL-10	↑[23,26-27]	–	–	↑[34,36]	↑[38]
	IL-18	↑[26]	↑[32]	–	↑[36]	–
	TNF-α	–[23,30]	↑[32-33]	–	↑[36]/–[34]	↑[38]
	IFN-γ	↑[23,26-27,30]	–[33]	–	↑[36]/–[34]	↑[38]
	其他细胞因子 Other cytokines	IL-12 ↑[23,27,30]/–[26] IL-17A ↑[30] CXCL9 ↑[30] CXCL10 ↑[30]	CXCL9 ↑[33] CXCL10 ↑[33]	–	IL-4 ↑[36] IL-13 ↑[36] GM-CSF ↑[36] MIP-1α ↑[34]	IL-4 ↑[38] IL-17 ↑[38] IL-12p70 ↑[38] GM-CSF ↑[38]
病理表现 Pathological manifestation	骨髓噬血细胞增多 Bone marrow hemophagocytosis	–[23-24]	–	+[21]	+[34-36]	+[38]
	肝病理学 Hepatic pathology	肝肿大,肝炎性浸润,主要由淋巴细胞和巨噬细胞组成,并伴有肝小血管血栓及血管附近小叶坏死[23,26,28] Hepatomegaly, inflammatory infiltration of the liver, consisting mainly of lymphocytes and macrophages, with thrombosis of the small vessels of the liver and necrosis of the lobules near the vessels[23,26,28]	肝血窦扩张,肝脏巨噬细胞数量增多,并伴有 IFN-γ、CXCL9、CXCL10 的表达增加[33] Dilated hepatic blood sinuses, increased number of hepatic macrophages with increased expression of IFN-γ, CXCL9, CXCL10[33]	–	肝缩小,包膜表面有凹痕,肝脏出现以 T 细胞和巨噬细胞为主的实质细胞浸润,并伴噬血巨噬细胞[35-36] Hepatic atrophy with indentations on the surface of the liver envelope. The liver shows a parenchymal cell infiltrate dominated by T cells and macrophages with phagocytic macrophages[35-36]	肝表面出现大片坏死组织,并伴有与坏死肝实质相邻的血栓性血管闭塞[38] Large areas of necrotic tissue on the surface of the liver with occlusion of thrombotic vessels adjacent to the necrotic liver parenchyma[38]
	关节病理学 Joint pathology	–	–	–	–	–
	肺部病理学 Pulmonary pathology	肺部出现以单核和淋巴细胞为主的间质性炎症,主要发生于血管周围。肺泡灌洗液显示 IL-18、IFN-γ、CXCL9 和 CXCL10 增加[30] Monocyte and lymphocyte dominated interstitial lung inflammation, mainly perivascular, with increased IL-18, IFN-γ, CXCL9 and CXCL10 in alveolar lavage fluid[30]	–	–	–	肺部组织切片中存在微血栓[38] Microthrombi in lung tissue sections[38]
	NK 细胞状态 NK cell status	脾中 NK 细胞数量减少[29] Decreased number of NK cells[29]	–	–	–	–

注:+:阳性;–:阴性。
Note. +. Positive. –. Negative.

IL-10、IL-18、GM-CSF 等。组织病理显示该模型骨髓发育不良,肝萎缩,伴有肝包膜表面凹陷,肝实质细胞浸润,主要成分为 T 细胞包围活化的巨噬细胞模式;脾呈现弥漫性肿大,脾红髓内存在丰富的髓外造血,偶可见噬血巨噬细胞[35-36]。

该模型具有 MAS 的部分临床特点,可能是研究炎症导致 MAS,以及相关疾病发病机制的理想模型。但该模型似乎更类似于异体移植后的 MAS,尚不清楚该模型是否可用于模拟 sJIA 并发的 MAS。

2.5　CD40 刺激模型

共刺激分子 CD40 属于肿瘤坏死因子受体超家族,表达于抗原提呈细胞、内皮细胞等细胞表面,在机体固有免疫应答及适应性免疫应答中发挥关键作用[37]。Ingoglia 等[38]发现野生型 C57BL/6 小鼠在注射 CD40 激动型抗体后出现肝损伤、脾肿大、sCD25 和血清铁蛋白升高、全血细胞减少以及高细胞因子血症。组织病理学检查显示肝表面出现大片坏死组织,并伴有坏死肝实质相邻的血栓性血管闭塞,脾白髓扩张,肝脾和肺组织切片中存在微血栓。同时,作者通过敲除巨噬细胞中的 CD40,或使用氯膦酸盐脂质体去除巨噬细胞,进一步证实了巨噬细胞在该模型中的核心驱动作用。

3　小结与展望

sJIA 等自身炎症性疾病是一类发病机制尚不完全清楚的疾病,合并 MAS 时更是严重危害到儿童健康。恰当的实验动物模型能够模拟人类疾病和生理过程,有助于探索疾病的发病机制、探索早期预警标志、推动药物研发与评估。本文对目前已有的 sJIA 及 MAS 的动物模型进行了描述。这些模型都具备部分 sJIA 和 MAS 的特征,但也存在各自不同的局限性。

动物模型的部分特征与患者的临床表现存在差异:发热是 sJIA 及 MAS 患者的重要临床特征[39],目前的模型却很少模拟出发热表现;其他临床特征如关节炎、C 反应蛋白增高、凝血功能及肝功能异常,以及 IL-18 等炎症性细胞因子持续升高[40-41]等,目前的模型均不能准确地模拟。Strippoli 等[42]提出 sJIA 并发 MAS 是在 sJIA 高炎状态未及时控制的情况下,在某种触发因素作用下发生。因此,sJIA 并发 MAS 的理想动物模型首先应当具备 sJIA 的临床特征,并在某种特定触发因素持续作用下诱导出 MAS 的特征。

未来,探索一种新型、代表性更好的 sJIA 及 MAS 实验动物模型,将为 sJIA 合并 MAS 的机制研究提供重要的载体。

参　考　文　献(References)

[1] 周纬, 赖建铭, 唐雪梅, 等. 全身型幼年特发性关节炎诊断与治疗中国专家共识(2019 年版) [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(12): 969-976.
Zhou W, Lai JM, Tang XM, et al. China expert consensus on diagnosis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis (2019 edition) [J]. Chin J Pract Pediatr, 2019, 34(12): 969-976.

[2] Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, et al. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. J Rheumatol, 2007, 34(5): 1133-1138.

[3] Minoia F, Davì S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients [J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(11): 3160-3169.

[4] Henderson LA, Cron RQ. Macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: diagnosis and management [J]. Paediatr Drugs, 2020, 22(1): 29-44.

[5] Vastert SJ, Prakken BJ. Paediatric rheumatic disease: Diagnosing macrophage activation syndrome in systemic JIA [J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(11): 640-642.

[6] Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. Arthritis Care Res, 2013, 65(5): 745-752.

[7] Schulert GS, Yasin S, Carey B, et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease: characterization and risk factors [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(11): 1943-1954.

[8] Saper VE, Chen G, Deutsch GH, et al. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(12): 1722-1731.

[9] Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The immunology of macrophage activation syndrome [J]. Front Immunol, 2019, 10: 119.

[10] Avau A, Mitera T, Put S, et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis-like syndrome in mice following stimulation of the immune system with Freund's complete adjuvant: regulation by interferon-γ [J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(5): 1340-1351.

[11] Malengier-Devlies B, Decaesteker T, Dekoster K, et al. Lung functioning and inflammation in a mouse model of systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. Front Immunol, 2021, 12: 642778.

[12] Malengier-Devlies B, Bernaerts E, Ahmadzadeh K, et al. Role

for granulocyte colony-stimulating factor in neutrophilic extramedullary myelopoiesis in a murine model of systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(7): 1257-1270.

[13] Imbrechts M, Avau A, Vandenhaute J, et al. Insufficient IL-10 production as a mechanism underlying the pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. J Immunol, 2018, 201(9): 2654-2663.

[14] Villanueva J, Lee S, Giannini EH, et al. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome [J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(1): R30-R37.

[15] de Jager W, Vastert SJ, Beekman JM, et al. Defective phosphorylation of interleukin-18 receptor beta causes impaired natural killer cell function in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(9): 2782-2793.

[16] Vandenhaute J, Avau A, Filtjens J, et al. Regulatory role for NK cells in a mouse model of systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. J Immunol, 2019, 203(12): 3339-3348.

[17] Chen ES, Greenlee BM, Wills-Karp M, et al. Attenuation of lung inflammation and fibrosis in interferon-gamma-deficient mice after intratracheal bleomycin [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001, 24(5): 545-555.

[18] Schulert GS, Pickering AV, Do T, et al. Monocyte and bone marrow macrophage transcriptional phenotypes in systemic juvenile idiopathic arthritis reveal TRIM8 as a mediator of IFN-γ hyper-responsiveness and risk for macrophage activation syndrome [J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(5): 617-625.

[19] Bracaglia C, de Graaf K, Pires Marafon D, et al. Elevated circulating levels of interferon-γ and interferon-γ-induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1): 166-172.

[20] Put K, Avau A, Brisse E, et al. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon-γ[J]. Rheumatology, 2015, 54(8): 1507-1517.

[21] Huang Z, You X, Chen L, et al. mTORC1 links pathology in experimental models of Still's disease and macrophage activation syndrome [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6915.

[22] Fall N, Barnes M, Thornton S, et al. Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(11): 3793-3804.

[23] Behrens EM, Canna SW, Slade K, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice [J]. J Clin Invest, 2011, 121(6): 2264-2277.

[24] Girard-Guyonvarc'h C, Palomo J, Martin P, et al. Unopposed IL-18 signaling leads to severe TLR9-induced macrophage activation syndrome in mice [J]. Blood, 2018, 131(13): 1430-1441.

[25] Weaver LK, Chu N, Behrens EM. Brief report: interferon-γ-mediated immunopathology potentiated by toll-like receptor 9 activation in a murine model of macrophage activation syndrome [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(1): 161-168.

[26] Canna SW, Wrobel J, Chu N, et al. Interferon-γ mediates anemia but is dispensable for fulminant toll-like receptor 9-induced macrophage activation syndrome and hemophagocytosis in mice [J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(7): 1764-1775.

[27] Biswas C, Chu N, Burn TN, et al. Amelioration of murine macrophage activation syndrome by monomethyl fumarate in both a heme oxygenase 1-dependent and heme oxygenase 1-independent manner [J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(5): 885-895.

[28] Rood JE, Canna SW, Weaver LK, et al. IL-10 distinguishes a unique population of activated, effector-like $CD8^+$ T cells in murine acute liver inflammation [J]. J Leukoc Biol, 2017, 101(4): 1037-1044.

[29] Put K, Brisse E, Avau A, et al. IDO1 deficiency does not affect disease in mouse models of systemic juvenile idiopathic arthritis and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0150075.

[30] Gao DK, Salomonis N, Henderlight M, et al. IFN-γ is essential for alveolar macrophage-driven pulmonary inflammation in macrophage activation syndrome [J]. JCI Insight, 2021, 6(17): e147593.

[31] 曾洁. 幼年特发性关节炎患儿外周血 TNF-α、IFN-γ、IL-17、IL-6、IL-10 和 IP-10 表达及临床意义研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学; 2016.
Zeng J. Expression difference and significance of TNF-α、IFN-γ、IL-17、IL-6、IL-10 and IP-10 in juvenile idiopathic arthritis peripheral blood [D]. Chongqing: Chongqing Medical University; 2016.

[32] Strippoli R, Carvello F, Scianaro R, et al. Amplification of the response to Toll-like receptor ligands by prolonged exposure to interleukin-6 in mice: implication for the pathogenesis of macrophage activation syndrome [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(5): 1680-1688.

[33] Prencipe G, Caiello I, Pascarella A, et al. Neutralization of IFN-γ reverts clinical and laboratory features in a mouse model of macrophage activation syndrome [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(4): 1439-1449.

[34] Wunderlich M, Stockman C, Devarajan M, et al. A xenograft model of macrophage activation syndrome amenable to anti-CD33 and anti-IL-6R treatment [J]. JCI Insight, 2016, 1(15): e88181.

[35] Tarrant JC, Binder ZA, Bugatti M, et al. Pathology of macrophage activation syndrome in humanized NSGS mice [J]. Res Vet Sci, 2021, 134: 137-146.

[36] Yoshihara S, Li Y, Xia J, et al. Posttransplant hemophagocytic lymphohistiocytosis driven by myeloid cytokines and vicious cycles of T-cell and macrophage activation in humanized mice [J]. Front Immunol, 2019, 10: 186.

[37] 陈可旺, 陈双, 李殿俊. 免疫共刺激分子 CD40 在肿瘤临床治疗中的应用 [J]. 国际免疫学杂志, 2020, 43(1): 62-67.
Chen KW, Chen S, Li DJ. The application of immune co-stimulator CD40 in tumor immunotherapy [J]. Int J Immunol, 2020, 43(1): 62-67.

[38] Ingoglia G, Yalamanoglu A, Pfefferlé M, et al. Line-selective macrophage activation with an anti-CD40 antibody drives a hemophagocytic syndrome in mice [J]. Blood Adv, 2020, 4(12): 2751-2761.

[39] Bojan A, Parvu A, Zsoldos IA, et al. Macrophage activation syndrome: a diagnostic challenge (Review) [J]. Exp Ther Med, 2021, 22(2): 904.

[40] Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. Clin Immunol, 2015, 160(2): 277-281.

[41] Yasin S, Fall N, Brown RA, et al. IL-18 as a biomarker linking systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome [J]. Rheumatology, 2020, 59(2): 361-366.

[42] Strippoli R, Caiello I, de Benedetti F. Reaching the threshold: a multilayer pathogenesis of macrophage activation syndrome [J]. J Rheumatol, 2013, 40(6): 761-767.

[收稿日期]　2023-06-13

《中国比较医学杂志》再次入编《中文核心期刊要目总览》

依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,《中国比较医学杂志》再次入编《中文核心期刊要目总览》2020 年版(即第 9 版)综合性医药卫生类的核心期刊!

《中文核心期刊要目总览》采用定量评价和定性评的学术水平和学术影响进行综合评价,受到学术界的广泛认同。

目前,本刊为中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

感谢编委、专家们的帮助与支持,感谢广大作者和读者朋友们的厚爱与信任。本刊编辑部将始终坚守办刊宗旨,不忘初心,严谨办刊,开拓进取,不断创新,向世界一流期刊看齐。

北京大学图书馆
PEKING UNIVERSITY LIBRARY

《中文核心期刊要目总览》入编通知

《中国比较医学杂志》主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《中国比较医学杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2020年版(即第9版)综合性医药卫生类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了14个学科的核心期刊表,并逐一对核心期刊进行了著录。著录项目包括:刊名、种刊刊名、主办单位、出版年、出版频率、中图分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、电话、网址、内容简介等。

评选核心期刊的工作是运用科学方法对各种刊物在一定时间内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量很大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院文献情报中心、重庆维普资讯有限公司、中国人民大学书报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆和北京世纪超星信息技术发展有限责任公司等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

项目组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被摘量(全文、摘要)、被摘率(全文、摘要)、被引量、他引量(期刊、载文论文)、影响因子、他引影响因子、5年影响因子、5年他引影响因子、特征因子、论文影响分值、论文被引指数、百引指数、获奖或被重要检索系统收录、基金论文比(国家级、省部级)、Web下载量、Web下载率16个评价指标。这些评价指标统计源的数据库及文献引用统计样,统计期的文献数量共计142亿余篇次,涉及期刊3104种。参加核心期刊评审的学科专家127多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1000种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书馆界、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考。例如为各图书馆报部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂

撰安

《中文核心期刊要目总览》2020年版编委会

2021年3月

北京大学图书馆