

刘瑞林,李纪高,周全,等. 干燥综合征样动物模型的研究现状与思考 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 257-264.

Liu RL, Li JG, Zhou Q, et al. Research status and perspectives on animal model of Sjögren's syndrome-like disease [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(2): 257-264.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.02.016

干燥综合征样动物模型的研究现状与思考

刘瑞林^{1,2}, 李纪高¹, 周全¹, 张剑勇^{3*}, 贾二涛^{3*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 风湿科, 郑州 450000; 2. 南京中医药大学, 南京 210023;
3. 深圳市中医院, 风湿科, 广东 深圳 518033)

【摘要】 干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种病因不明的慢性自身免疫性疾病, 又称原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)。主要累及外分泌腺, 以口干、眼干为主要症状, 部分患者会出现全身系统性损害。目前对 pSS 的发病机制仍不甚清楚, 临床缺乏治疗手段。通过动物模型研究 pSS 是阐明人类疾病发病机制的有效工具, 但研究过程中仍需谨慎评价从不同动物模型身上得到的研究结果。本文对 3 类 SS 样小鼠模型的研究现状进行了系统论述, 其中特别关注杂交型小鼠模型, 以期为进一步研究 pSS 提供帮助。

【关键词】 干燥综合征; 原发性; 动物模型; 小鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 02-0257-08

Research status and perspectives on animal model of Sjögren's syndrome-like disease

LIU Ruilin^{1,2}, LI Jigao¹, ZHOU Quan¹, ZHANG Jianyong^{3*}, JIA Ertao^{3*}

(1. the Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China. 2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023. 3. the Department of Rheumatology, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033)

Corresponding author: ZHANG Jianyong. E-mail: 13823396319@163.com; JIA Ertao. E-mail: sailing1980@126.com

【Abstract】 Sjögren's syndrome (SS), also known as primary Sjögren's syndrome (pSS), is a chronic systemic autoimmune disease that mainly involves the exocrine glands. Patients predominantly suffer from dry mouth and dry eyes, and some patients may develop systemic damage. The etiology and pathogenesis of pSS still remain unclear, and clinical treatments are scarce. Studying pSS using animal models is an effective way to elucidate the etiology and pathogenesis of this human disease; however, the result obtained from different animal models should be carefully evaluated. In this review, three classes of SS-like mice are discussed, with special attention given to the heterozygous variant mouse model to provide a guide to those studying pSS.

【Keywords】 Sjögren's syndrome; primary; animal model; mouse

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

[基金项目] 2020 河南省自然科学基金(202300410254)。
Funded by 2020 Natural Science Foundation of Henan(202300410254)。

[作者简介] 刘瑞林(1991—), 男, 主治医师, 在读博士研究生, 研究方向: 中医药防治风湿免疫疾病。Email: liuruilin268@163.com

[通信作者] 张剑勇, 男, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 中医药防治风湿免疫疾病的临床和基础研究。
Email: 13823396319@163.com;
贾二涛, 男, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 中医药防治风湿免疫疾病的临床和基础研究。
Email: sailing1980@126.com。

* 共同通信作者

干燥综合征 (Sjögren’s syndrome, SS) 是一种病因不明的慢性自身免疫性疾病, 又称原发性干燥综合征 (primary Sjögren’s syndrome, pSS), 累及唾液腺、泪腺等外分泌腺, 引起口干、眼干的同时, 往往伴随关节痛、疲劳等全身性症状^[1-2], 严重的患者会出现间质性肺病、肾小球病变以及神经系统损害等系统性损害^[3-5]。女性是 pSS 主要患病人群, 预估平均发病率为每 10 万人 6 例, 男女比例 1:9^[6]。继发于系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等其他自身免疫性疾病的类 pSS 表现则统称为继发性干燥综合征 (secondary Sjögren’s syndrome, sSS)。相比之下, pSS 的症状和系统表现更多, 是一种具有特异性发病机制的独立疾病^[7]。

1 pSS 的疾病概况

目前 pSS 的发病机制尚不明确, 临床诊断和治

疗都存在一定困难。已有研究提示发病机制涉及上皮细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞等先后天免疫, 同时病毒感染、遗传易感性以及性激素也对 pSS 的发病起到了至关重要的作用^[8]。在临床工作中, 自 20 世纪 60 年代至今已有超过 13 种 pSS 的诊断分类标准, 其中 2012 年干燥综合征国际合作联盟标准和 2016 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟联合发布的分类标准得到了广泛认可^[9]。根据上述认可度较高的 pSS 分类标准和临床表现, 总结 pSS 的主要疾病特征包括自身抗体、淋巴细胞浸润灶、外分泌腺破坏等 (见表 1)。临床上 pSS 的治疗也是捉襟见肘, 对于腺体损伤引起的口干眼干、人工泪液等替代性药物似乎是为数不多的有效选择, 日常护理也是重要的保护措施。对于腺体外症状的治疗, 多是依据其他自身免疫性疾病的治疗策略或经验, 选择免疫制剂和激素, 但临床疗效差异性较大^[10]。

表 1 pSS 主要疾病特征
Table 1 Main disease characteristics of pSS

特征 Characteristics	表现 Performance
组织病理 Histopathology	淋巴细胞浸润灶 (早期 CD4 ⁺ T 细胞为主, 晚期 B 细胞为主)、腺上皮细胞凋亡、外分泌腺障碍 Foci of lymphocytic infiltration (early CD4 ⁺ T-cell predominant, late B-cell predominant), apoptosis of glandular epithelial cells, exocrine gland disorders
血清免疫 Serum immunity	标志性抗体: 抗 SSA/Ro 抗体、抗 SSB/La 抗体; 特异性抗体: 抗 120 kD α-胞衬蛋白抗体、抗 M3R 抗体; 高免疫球蛋白血症 Marker antibodies: anti-SSA/Ro antibody, anti-SSB/La antibody. Specific antibodies: anti-120 kD α-fodrin antibody, anti-muscarinic cholinergic receptor M3 receptor (M3R) antibody. Hyperimmunoglobulinemia
遗传表达 Genetic expression	MHC II 类分子异常表达 Abnormal expression of major histocompatibility complex class (MHC) II molecules
系统性损害 Systemic damage	伴或不伴血液、肾、肺等多系统损害 With or without multi-system damage to blood, kidneys, lungs, etc

2 SS 样动物模型

动物模型一直是研究人 pSS 的重要途径, 通过对动物模型的研究和开发, 不仅有利于阐明 pSS 的主要发病机制, 还可以探索新的临床诊断和治疗方法。小鼠具有容易繁殖、饲养成本低等特点, 特别是在遗传基因方面与人类的高度相似性, 使其迅速在 pSS 研究领域得到广泛应用^[11-12]。然而, 由于小鼠模型和人类在暴露因素、免疫反应以及基因转录等方面的差异^[13], 使其表现出的口干眼干等 SS 样特征与人 pSS 特征之间的联系仍存在很大不确定性。本文根据 SS 样小鼠发病方式的不同, 将其分为 3 类 (诱导型、基因型和杂交型) 展开论述, 其中特别关注和讨论杂交型 SS 样小鼠与人 pSS 的相似性。

2.1 诱导型小鼠

诱导型小鼠是通过特异性抗原或致病性病毒等外源性刺激, 打破外分泌腺的免疫平衡和免疫耐受, 激活自身免疫紊乱。主要诱导方式之一是以 SSA/Ro-60 kD、Ro-52 kD 以及 M3R 抗原诱发自身抗原免疫和抗原抗体反应。需要注意的是, 目前对 pSS 抗原的了解仍然有限, 抗原诱导在小鼠之间的表现也存在差异。Zheng 等^[14]使用 Ro-60 kD_316-335 肽抗原诱导 C3H/He 小鼠 12 周后, 小鼠泪腺分泌受损并出现了明显的淋巴细胞浸润, 但唾液腺未见组织学或病理学异常。而且不同小鼠亚群也存在疾病易感性的差异, 其中 C3H/HeJ (H2-k) 和 C3H/HeN (H2-k) 亚群具有 SS 易感性, DBA/1 (H2-q) 和 C57BL/6 (H2-b) 则出现了易感性抵抗, 这表明

Ro60 抗原对 pSS 具有潜在的致病机制仍不明确。此外,使用 M3R 的第 2 个细胞外环对 BALB/c 小鼠进行免疫诱导后,虽然自身抗体可以结合到唾液腺上,但腺体分泌没有障碍,类似这种抗 M3R 抗体和 M3R 表位识别的特异性^[15-16],是否也存在于其他抗原,目前了解并不多。

另一种诱导手段是使用碳酸酐酶 II (Carbonic Anhydrase II, CA-II)、巨细胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV) 为主的病毒抗原免疫,这种模拟环境暴露因素致病的方式,虽然有利于临床诊疗的研究,但也面临和抗原诱导同样的问题,即不同种系小鼠诱导后的具体表现不一样。Fleck 等^[17]使用 CMV 在四种小鼠体内诱导 SS 样表现,只有 B6 lpr/lpr 小鼠出现了慢性 pSS 样症状,并产生了抗 SSA/Ro、SSB/La 抗体。CAII 诱导小鼠也因为与人 pSS 相关性较差而没有得到广泛应用^[18]。总的来说,诱导型 SS 样小鼠可以表现部分 pSS 样组织病理和免疫学特点,发病结果与人 pSS 诊断依据也有部分吻合,但不同种系之间的差异性,提示诱导剂在不同物种体内存在特异性识别,与人 pSS 关联性的证据也有限。

2.2 基因型小鼠

近 20 年来,随着基因组学和基因修饰手段的发展,基因修饰小鼠如雨后春笋般出现。通过对 pSS

的特定基因或通路靶点的修饰使小鼠在组织病理、血清免疫性和基因遗传性等层面表现出 SS 样特征。基因和靶点的选择往往与 pSS 的发病机制有关,如芳香化酶(aromatas, Ar)、视网膜母细胞瘤结合蛋白 48 (retinoblastoma-associated protein 48, RbAp48)、B 细胞激活因子(recombinant B-cell activating factor, BAFF)等。尽管人与小鼠在基因层面存在高度的相似性,但小鼠和人类在基因转录和免疫调节等方面存在巨大差异^[19],对疾病的表达也存在显著的局限性。而基因修饰是否会引起与疾病自身无关的改变也未知。

目前的研究证实 SS 样基因小鼠与人 pSS 之间关系的不确定性,比如研究发现敲除糖尿病易感基因位点 Id3 后的小鼠可以表现出 pSS 外分泌腺病理改变和免疫学特征,这与 SS 患者唾液腺中 Id3 表达水平的降低一致^[20]。而同样作为 SS 样模型的 RbAp48 转基因小鼠则完全依赖于 RbAp48 的过度表达,这在人类患者中并不存在^[21]。此外,大部分 SS 样基因小鼠只能表现特定的外分泌腺障碍或继发于其他自身免疫性疾病(见表 2)。总的来说,由于基因修饰小鼠的起步较晚,对其观察研究的时间较短,还存在许多未知领域,因此对现有 SS 样基因小鼠的研究成果仍需保持谨慎态度。

表 2 基因小鼠模型的局限性
Table 2 Limitations of genetic mouse models

模型类别 Types of mouse models	局限性 Limitations
视网膜母细胞瘤蛋白 48 转基因型 RbAp48 Transgenic model	未发现 pSS 患者存在 RbAp48 的过度表达 ^[21] Overexpression of RbAp48 in pSS patients has not been found ^[21]
芳香化酶基因敲除型 Ar KO model	泪腺没有表现 SS 样改变 ^[22] The lacrimal gland didn't show SS-like changes ^[22]
磷酸肌醇-3 激酶敲除型 PI3K KO model	仅泪腺表现 SS 样改变 ^[23] SS-like changes in the lacrimal gland only ^[23]
血小板反应蛋白-1 敲除型 TSP-1 KO model	仅泪腺表现 SS 样改变 ^[24] SS-like changes in the lacrimal gland only ^[24]
核因子 κB 激活剂-1 敲除型 Act1 KO model	继发于 SLE 相关的 SS 小鼠模型 ^[25] SS-like mouse model associated with SLE ^[25]
硫氧还蛋白抗原-5 敲除型 ERdj5 KO model	仅唾液腺表现 SS 样改变 ^[26] SS-like changes in the Salivary gland only ^[26]
B 细胞激活因子转基因型 BAFF Transgenic model	继发于 SLE 相关的 SS 小鼠模型 ^[27] SS-like mouse model associated with SLE ^[27]
信号转导和转录激活子 3 以及核因子 κB 抑制因子敲除 ζ 型 STAT3 KO and IκB-ζ KO model	仅泪腺表现 SS 样改变 ^[28] SS-like changes in the lacrimal gland only ^[28]

2.3 杂交型小鼠

SS 样杂交型小鼠最早是由非肥胖糖尿病(non

obese diabetes,NOD)小鼠近代杂交产生。诱导型和基因型 SS 样小鼠都是高度人为干预的结果,而自然

杂交发展的 SS 样小鼠模型,在易感基因、临床表现和免疫反应等方面的多样性和异质性都与人 pSS 存在诸多相似之处。目前有许多杂交变异形成的 SS 样小鼠模型,其中以 NOD 小鼠及其亚型 NOD. B10. H2b 和 C57BL/6. NOD-Aec1Aec2 小鼠最具代表性、应用较多。

2.3.1 NOD 小鼠

NOD 小鼠是 Makino 等^[29]在 1979 年使用 JCL-ICR 品系小鼠衍生的 CTS 糖尿病小鼠近交而来。最初培育时发现 NOD 小鼠在 13 周时的饮水量是发病前的 4 倍左右,22 ~ 26 周龄的雌性 NOD 小鼠下颌腺会出现明显的淋巴细胞浸润损害^[30]。之后,抗 SSA、SSB 抗体、抗 120 kD 胞衬蛋白抗体、抗 M3R 抗体等人 pSS 特异性抗体陆续在 NOD 小鼠体内被发现^[31]。最近的研究在 NOD 小鼠唾液腺中检测到产生 IL-17 的 T、B 淋巴细胞数量显著增加,加重了免疫性炎症反应,提示 IL-17 表达细胞的增加可能与 pSS 的发病和进展有关^[32]。此外调节性 T 淋巴细胞是调节免疫耐受的关键介质,与 pSS 的发病机制的关系取决于其数量或功能的改变^[33]。Gao 等^[34]通过使用四面体骨架核酸 (tetrahedral framework nucleic acids, tFNAs) 对 NOD 小鼠进行干预发现, tFNAs 可以引导 T 淋巴细胞向调节性 T 淋巴细胞分化,同时抑制辅助 T 淋巴细胞和 NOD 小鼠的炎症反应,并刺激唾液分泌,最终修复下颌腺中腺泡分泌功能和结构,阻止 SS 样症状的发展,提示诱导调节性 T 淋巴细胞分化,重建免疫耐受可能作为一种治疗 pSS 的新手段。

NOD 小鼠被认为是 pSS 和 I 型糖尿病 (type I diabetes mellitus, T1DM) 共同的临床前模型,虽然已有研究证实 NOD 小鼠表现的唾液腺淋巴细胞破坏与糖尿病无关,而是与 SS 相关抗体特异性识别靶抗原介导了自身免疫应答有关^[35]。但由于 NOD 小鼠体内各种免疫耐受缺陷和遗传基因位点的相似性, NOD 小鼠不仅会自发性地发展为 T1D,还容易表现出自身免疫性甲状腺炎、自身免疫性胆囊炎或肝炎等免疫性疾病的特征^[36],这也从侧面说明了 NOD 小鼠可能更适合 sSS 或 pSS 特定症状的研究。

2.3.2 NOD. B10. H2b 小鼠

NOD 小鼠的糖尿病易感性高度依赖于 MHC I-Ag⁷ 的表达和 MHCI-E 分子的缺乏^[37]。Wicker 等^[38]利用敲除 MHCI-E 表达的 NOD 小鼠与 C57BL/10SnJ 小鼠杂交后得到了 MHC 杂合子小鼠,

再与 NOD 小鼠进行一系列回交后,最终培育出了 NOD. B10. H2b 小鼠。

NOD. B10. H2b 小鼠最大的特点就是仅独立地表现 SS 样改变,没有发展为胰腺炎或糖尿病的趋势^[39],而且还表达出许多与人 pSS 疾病相似的特征,包括 pSS 的性别差异、自身抗体的产生、外分泌功能障碍以及肺部和肾炎症,因此可能更适合用于 pSS 的研究^[40]。新的研究发现 NOD. B10 小鼠体内 Myd88 依赖性的 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 诱导加重了 pSS 局部和全身的炎症反应, Myd88 敲除后 NOD. B10 小鼠体内的 TLR1 和 TLR2 表达明显减少^[41]。Myd88 阴性的 NOD. B10 小鼠不但外分泌腺和肺肾中的淋巴细胞浸润减少,而且 ANA 特异性抗体的滴度也呈降低趋势^[42]。NOD. B10 小鼠外分泌腺降解的细胞外基质成分还可以通过结合受体模式识别和激活 Myd88 依赖性信号介导级联反应,进一步产生特异性抗体和免疫炎症^[43]。这些研究证明 Myd88 是 pSS 局部和全身疾病表现的关键介质,通过阻断 Myd88 依赖的信号途径可以改善 pSS 病情尤其是腺体外症状,也提示 NOD. B10. H2b 小鼠在研究 pSS 全身多系统受累方面的还有巨大的潜力有待发掘。此外,在 NOD. B10. H2b 小鼠体内发现两种新型 pSS 早期抗体即抗 SP1 和抗 CA6 抗体^[40],并在其他 SS 样小鼠模型和 SS 患者体内得到了验证^[44-46],为 pSS 的早期诊断或病情评估提供了新的证据。

2.3.3 C57BL/6. NOD-Aec1Aec2 小鼠

在 NOD 小鼠体内被明确认定具有糖尿病易感性的染色体区间(又称为 Idd 区域)中, Idd3 和 Idd5 是与 pSS 外分泌腺损害关系最为密切。Cha 等^[47]将两种杂合子小鼠 C57BL/6. NODc3 (Idd3, Idd10, Idd17) 和 C57BL/6. NODc1t (Idd5) 体内的 Idd3 和 Idd5 部分区间进行基因标记后,再通过一系列回交和传代繁殖,最终得到了带有纯合子 Idd3 和 Idd5 部分区间的 C57BL/6. NOD-Aec1Aec2 小鼠 (Idd3 标记区间命名 Aec1, Idd5 标记区间命名 Aec2)。C57BL/6. NOD-Aec1Aec2 小鼠的唾液腺分泌障碍从 12 周龄开始,并随着周龄的增加出现泪腺分泌功能障碍,而且具有相对的独立性,避免了 NOD 小鼠多重免疫耐受缺陷的影响^[48-49]。

此后, C57BL/6. NOD-Aec1Aec2 小鼠被频繁应用到 pSS 的研究中,为研究 pSS 的发病机制提供了各种新的证据。Mer 信号在预防自身免疫和维持稳

态细胞增多症方面具有关键作用, Mer 信号活性降低也被认为是导致自身免疫性疾病的重要原因之一^[50]。C57BL/6. NOD-Aec1Aec2 小鼠体内 Mer 信号活化表达明显降低, 与 SS 患者的外周血可溶性 Mer 水平的表现一致^[51]。Witas 等^[52]通过使用凋亡细胞处理 C57BL/6. NOD-Aec1Aec2 小鼠骨髓衍生的巨噬细胞, 发现 Mer 信号改变了巨噬细胞对凋亡细胞的反应, 介导了自身抗原的释放和 TLR 信号的激活, 进一步证明了 Mer 信号在 pSS 发病机制中的重要作用。边缘 B 淋巴细胞也是骨髓衍生的一类 B 淋巴细胞亚型, 对 T 淋巴细胞依赖性和非依赖性抗原具有免疫反应能力, 可以调节先天性和适应性免疫, 目前已在唾液腺疾病患者和小鼠模型的唾液腺和泪腺中发现了边缘 B 淋巴细胞^[53]。Peck 等^[54]通过对 C57BL/6. NOD-Aec1Aec2 小鼠的外分泌腺进行全基因组转录组分析, 发现边缘 B 淋巴细胞在 pSS 疾病早期就被募集到了外分泌腺, 并在疾病早期建立了一个有利于细胞毒性 T 细胞自身免疫攻击的基础环境, 提示在 pSS 临床前阶段识别边缘 B 淋巴细胞免疫激活的过程, 有助于早期诊断和干预 pSS 的发生发展。此外 IL-17 也是诱发 pSS 患者外分泌腺免疫性炎症的主要原因之一, 参与了 Th2 细胞因子和刺激自身抗体的产生。敲除 IL-17 后的 C57BL/6. NOD-Aec1Aec2 小鼠唾液腺炎症明显改善, 但雌性较雄性减轻更为明显, 而且对雌性浆细胞和 B 淋巴细胞生发中心的影响也远远大于雄性, 与人 pSS 患病的性别差异一致, 提示 IL-17 在 SS 性别差异中发挥着重要作用^[55]。这些 C57BL/6. NOD-Aec1Aec2 小鼠潜在的基因异质性和先天性免疫性炎症的关系与人 pSS 具有相似性, 也为今后的广泛应用提供了依据。

3 思考与展望

现有的 SS 样小鼠模型主要存在以下两方面问题。一是由于 pSS 临床表现广泛, 除了常见的外分泌腺损害, 还有丰富的腺体外表现, 尚未有单一的 SS 样小鼠模型能够捕捉到所有的人 pSS 疾病特征。多数 SS 样小鼠模型仅表现为口干眼干的外分泌腺损害, 相当于 pSS 轻症患者。除了一些继发性 SS 样小鼠模型的症状可能会多一些, 如 NOD 小鼠和 BAFF 转基因小鼠会发展出多种自身免疫性疾病^[36], 目前尚缺乏能够表达与 pSS 重症患者相似的全身症状的小鼠模型。因此, 研究时需要根据 pSS

主要疾病特征合理地细化分类现有的 SS 样小鼠, 从不同的 SS 样模型捕获 pSS 特定的症状进行研究。Scuron 等^[56]就分别使用 MRL/lpr 和 NZB/W 两种继发于系统性红斑狼疮的 SS 样小鼠模拟免疫性肾炎损害, 使用 NOD 小鼠模拟 pSS 临床前状态, 最后通过 NOD. B10 小鼠独立再现了 pSS 的关键症状, 从不同维度评估了干预疗效。

另一方面, 人 pSS 和 SS 样小鼠模型之间存在不可避免的差异性。由于不同物种在基因表达、免疫反应以及组织器官中的差异性可能导致不同的疾病表现, 加之 pSS 是一种环境、遗传等内外因素相互作用的复杂疾病。而现有 SS 样小鼠模型则是由单一基因变异, 或抗原免疫或病毒感染诱导, 导致现有 SS 样小鼠在模拟人 pSS 异质性上的表达有限, 可能无法反映不同 pSS 患者人群的遗传多态性。在有限的条件下, 可以通过观察治疗反应是否具有一致性来验证 SS 样动物模型与人 pSS 之间的相似性, 其次可以使用既往明确的临床数据来验证模型使用的正确性, 这对于临床转化至关重要。动物模型的正确使用和合理验证, 以及对实验条件的严格控制都是增加动物实验向临床实践转化的基础。

现有的 SS 样小鼠模型尽管有限, 但已经在研究 pSS 的靶点机制和致病因素中发挥了重要作用。例如, 通过研究现有 SS 样小鼠模型已经发现了一些潜在的 pSS 病因, 包括病毒感染、雌激素缺乏和外分泌腺上皮细胞凋亡等^[21], 还证明了 pSS 的自身免疫紊乱可能是由 T、B 淋巴细胞的失调和抗原提呈细胞功能异常引起^[57]。在治疗方面, 抗 BAFF 受体抗体和抗 CD40 抗体等靶向生物制剂被认为是目前治疗 pSS 最有希望的药物^[58]。此外最新的研究还发现神经递质 GABA 可以明显改善 NOD. B10. H2b 和 C57BL/6. NOD-Aec1Aec2 两种不同小鼠的唾液和泪液流量, 也有希望成为治疗 pSS 的新方法^[59]。总之, pSS 是一种高度复杂和异质性的自身免疫性疾病, 临床表现的多样性以及与其他自身免疫性疾病的交叉影响, 增加了探索 pSS 的难度。小鼠模型是探索人类 pSS 的病因和发病机制的有力工具。在过去的 20 年中, SS 样小鼠模型的研发取得了重大进展, 尤其在基因模型领域。为了更好地模拟人 pSS, 未来在研发新的更具代表性的 SS 样动物模型时, 可以尝试选择兔、猫、狗等物种, 或者体外多细胞实验来验证机制和评估疗效^[60], 为全面探索 pSS 开发更好的研究工具。

4 结语

综上所述,本文介绍了不同类型的 SS 样小鼠模型,重点讨论了杂交型 SS 样小鼠模型,各种 SS 样小鼠的出现有助于 pSS 发病机制和靶点新药的研究。杂交型 SS 样小鼠特别是 NOD 小鼠的衍生品种是目前与人 pSS 疾病特征相似度最高的一类动物模型,还有很多潜力有待挖掘。虽然在既往的 SS 样小鼠模型研究中,研究者们都试图从不同的角度去解释 SS 样小鼠模型与人 pSS 疾病在组织病理、分子免疫机制以及基因易感性等方面可能存在的一致性,但多数 SS 样小鼠表达的 pSS 症状和机制是特定条件下的结果,研究人员仍需要根据不同的研究目的选择动物模型,并加强动物实验与临床数据之间的相互补充、相互论证,才能更加合理地解释二者之间的联系。

参 考 文 献(References)

- [1] Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, et al. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10, 500 patients (Sjögren Big Data Project) [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 112(3): 102-112.
- [2] Retamozo S, Acar-Denizli N, Rasmussen A, et al. Systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome out of the ESSDAI classification: prevalence and clinical relevance in a large international, multi-ethnic cohort of patients [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 118(3): 97-106.
- [3] Goules AV, Geetha D, Arend LJ, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: natural history and treatment outcome [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 118(3): 123-132.
- [4] Luppi F, Sebastiani M, Silva M, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 126(4): 291-300.
- [5] Mekinian A, Tennenbaum J, Lahuna C, et al. Primary Sjögren's syndrome: central and peripheral nervous system involvements [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 126(4): 103-109.
- [6] Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(11): 1983-1989.
- [7] Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Primary versus secondary Sjögren syndrome: is it time to reconsider these terms? [J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(7): 665-666.
- [8] Negrini S, Emmi G, Greco M, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease [J]. *Clin Exp Med*, 2022, 22(1): 9-25.
- [9] Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(1): 35-45.
- [10] Marshall LL, Stevens GA. Management of primary Sjögren's syndrome [J]. *Consult Pharm*, 2018, 33(12): 691-701.
- [11] Park YS, Gauna AE, Cha S. Mouse models of primary Sjögren's syndrome [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(18): 2350-2364.
- [12] Justice MJ, Dhillon P. Using the mouse to model human disease: increasing validity and reproducibility [J]. *Dis Model Mech*, 2016, 9(2): 101-103.
- [13] Ito R, Takahashi T, Ito M. Humanized mouse models: application to human diseases [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(5): 3723-3728.
- [14] Zheng J, Huang Q, Huang R, et al. B cells are indispensable for a novel mouse model of primary Sjögren's syndrome [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1384.
- [15] Chen Y, Zheng J, Huang Q, et al. Autoantibodies against the second extracellular loop of M3R do neither induce nor indicate primary Sjögren's syndrome [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0149485.
- [16] Yu X. Autoantibodies against muscarinic acetylcholine receptor M₃ in Sjögren's syndrome and corresponding mouse models [J]. *Front Biosci*, 2018, 23(11): 2053-2064.
- [17] Fleck M, Kern ER, Zhou T, et al. Murine cytomegalovirus induces a Sjögren's syndrome-like disease in C57BL/6-lpr/lpr mice [J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(12): 2175-2184.
- [18] Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K, et al. Diminished cellular immune response to carbonic anhydrase II in patients with Sjögren's syndrome and idiopathic chronic pancreatitis [J]. *JOP*, 2004, 5(4): 186-192.
- [19] Rydell-Törmänen K, Johnson JR. The applicability of mouse models to the study of human disease [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1940: 3-22.
- [20] Park JS, Kim SM, Choi J, et al. Interleukin-21-mediated suppression of the Pax3-Id3 pathway exacerbates the development of Sjögren's syndrome via follicular helper T cells [J]. *Cytokine*, 2020, 125: 154834.
- [21] Gao Y, Chen Y, Zhang Z, et al. Recent advances in mouse models of Sjögren's syndrome [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1158.
- [22] Rahimi Darabad R, Suzuki T, Richards SM, et al. Does estrogen deficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous-deficient dry eye in mice? [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 127: 153-160.
- [23] Oak JS, Deane JA, Kharas MG, et al. Sjögren's syndrome-like disease in mice with T cells lacking class 1A phosphoinositide-3-kinase [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(45): 16882-16887.
- [24] Soriano-Romaní L, Contreras-Ruiz L, López-García A, et al. Topical application of TGF- β -activating peptide, KRFFK,

- prevents inflammatory manifestations in the TSP-1-deficient mouse model of chronic ocular inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1): 9.
- [25] Qian Y, Giltiay N, Xiao J, et al. Deficiency of Act1, a critical modulator of B cell function, leads to development of Sjögren's syndrome [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(8): 2219–2228.
- [26] Moustardas P, Yamada-Fowler N, Apostolou E, et al. Deregulation of the kallikrein protease family in the salivary glands of the Sjögren's syndrome ERdj5 knockout mouse model [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 693911.
- [27] Fletcher CA, Sutherland AP, Groom JR, et al. Development of nephritis but not sialadenitis in autoimmune-prone BAFF transgenic mice lacking marginal zone B cells [J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(9): 2504–2514.
- [28] Okuma A, Hoshino K, Ohba T, et al. Enhanced apoptosis by disruption of the STAT3-IκB-ζ signaling pathway in epithelial cells induces Sjögren's syndrome-like autoimmune disease [J]. *Immunity*, 2013, 38(3): 450–460.
- [29] Makino S, Kunimoto K, Muraoka Y, et al. Breeding of a non-obese, diabetic strain of mice [J]. *Jikken Dobutsu*, 1980, 29(1): 1–13.
- [30] Miyagawa JI, Hanafusa T, Miyazaki A, et al. Ultrastructural and immunocytochemical aspects of lymphocytic submandibulitis in the non-obese diabetic NOD mouse [J]. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 1986, 51(1): 215–225.
- [31] Masli S, Dartt DA. Mouse models of Sjögren's syndrome with ocular surface disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9112.
- [32] Hwang SH, Woo JS, Moon J, et al. IL-17 and CCR9⁺α4β7⁺ Th17 cells promote salivary gland inflammation, dysfunction, and cell death in Sjögren's syndrome [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 721453.
- [33] Palomares O, Elewaut D, Irving PM, et al. Regulatory T cells and immunoglobulin E; a new therapeutic link for autoimmunity? [J]. *Allergy*, 2022, 77(11): 3293–3308.
- [34] Gao S, Wang Y, Li Y, et al. Tetrahedral framework nucleic acids reestablish immune tolerance and restore saliva secretion in a Sjögren's syndrome mouse model [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(36): 42543–42553.
- [35] Scuron MD, Fay B, Oliver J, et al. Spontaneous model of Sjögren's syndrome in NOD mice [J]. *Curr Protoc Pharmacol*, 2019, 86(1): e65.
- [36] Aubin AM, Lombard-Vadnais F, Collin R, et al. The NOD mouse beyond autoimmune diabetes [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 874769.
- [37] Yui MA, Muralidharan K, Moreno-Altamirano B, et al. Production of congenic mouse strains carrying NOD-derived diabetogenic genetic intervals; an approach for the genetic dissection of complex traits [J]. *Mamm Genome*, 1996, 7(5): 331–334.
- [38] Wicker LS, Appel MC, Dotta F, et al. Autoimmune syndromes in major histocompatibility complex (MHC) congenic strains of nonobese diabetic (NOD) mice. The NOD MHC is dominant for insulinitis and cyclophosphamide-induced diabetes [J]. *J Exp Med*, 1992, 176(1): 67–77.
- [39] Sáez Moya M, Gutiérrez-Cózar R, Puñet-Ortiz J, et al. Autoimmune B cell repertoire in a mouse model of Sjögren's syndrome [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 666545.
- [40] Kiripolsky J, Shen L, Liang Y, et al. Systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome in the NOD. B10Sn-H2^b/J mouse model [J]. *Clin Immunol*, 2017, 183: 225–232.
- [41] Kiripolsky J, Romano RA, Kasperek EM, et al. Activation of Myd88-dependent TLRs mediates local and systemic inflammation in a mouse model of primary Sjögren's syndrome [J]. *Front Immunol*, 2020, 10: 2963.
- [42] Kiripolsky J, McCabe LG, Gaile DP, et al. Myd88 is required for disease development in a primary Sjögren's syndrome mouse model [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(6): 1411–1420.
- [43] Kiripolsky J, Kasperek EM, Zhu C, et al. Immune-intrinsic Myd88 directs the production of antibodies with specificity for extracellular matrix components in primary Sjögren's syndrome [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 692216.
- [44] Shen L, Kapsogeorgou EK, Yu M, et al. Evaluation of salivary gland protein 1 antibodies in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome [J]. *Clin Immunol*, 2014, 155(1): 42–46.
- [45] Suresh L, Malyavantham K, Shen L, et al. Investigation of novel autoantibodies in Sjögren's syndrome utilizing Sera from the Sjögren's international collaborative clinical alliance cohort [J]. *BMC Ophthalmol*, 2015, 15: 38.
- [46] Shen L, Suresh L, Lindemann M, et al. Novel autoantibodies in Sjögren's syndrome [J]. *Clin Immunol*, 2012, 145(3): 251–255.
- [47] Cha S, Nagashima H, Brown VB, et al. Two NOD Idd-associated intervals contribute synergistically to the development of autoimmune exocrinopathy (Sjögren's syndrome) on a healthy murine background [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(5): 1390–1398.
- [48] Delaleu N, Nguyen CQ, Peck AB, et al. Sjögren's syndrome: studying the disease in mice [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(3): 217.
- [49] Brayer J, Lowry J, Cha S, et al. Alleles from chromosomes 1 and 3 of NOD mice combine to influence Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy [J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(8): 1896–1904.
- [50] Bellan M, Quaglia M, Nerviani A, et al. Increased plasma levels of Gas6 and its soluble tyrosine kinase receptors Mer and Axl are associated with immunological activity and severity of lupus nephritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39(1): 132–138.
- [51] Witas R, Rasmussen A, Scofield RH, et al. Defective efferocytosis in a murine model of Sjögren's syndrome is mediated by dysfunctional mer tyrosine kinase receptor [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9711.
- [52] Witas R, Shen Y, Nguyen CQ. Bone marrow-derived

macrophages from a murine model of Sjögren’s syndrome demonstrate an aberrant, inflammatory response to apoptotic cells [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8593.

[53] Hillion S, Arleevskaya MI, Blanco P, et al. The innate part of the adaptive immune system [J]. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2020, 58(2): 151–154.

[54] Peck AB, Nguyen CQ, Ambrus JL Jr. A MZB cell activation profile present in the lacrimal glands of Sjögren’s syndrome-susceptible C57BL/6. NOD-Aec1Aec2 mice defined by global RNA transcriptomic analyses [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6106.

[55] Wanchoo A, Voigt A, Sukumaran S, et al. Single-cell analysis reveals sexually dimorphic repertoires of Interferon- γ and IL-17A producing T cells in salivary glands of Sjögren’s syndrome mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12512.

[56] Scuron MD, Fay BL, Connell AJ, et al. The PI3K δ inhibitor piasclisib ameliorates pathology and reduces autoantibody formation in preclinical models of systemic lupus erythematosus and Sjögren’s syndrome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107904.

[57] Ren Y, Cui G, Gao Y. Research progress on inflammatory mechanism of primary Sjögren’s syndrome [J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2021, 50(6): 783–794.

[58] Wang B, Chen S, Li Y, et al. Targeted therapy for primary Sjögren’s syndrome; where are we now? [J]. *BioDrugs*, 2021, 35(6): 593–610.

[59] Song M, Tian J, Middleton B, et al. GABA administration ameliorates Sjögren’s syndrome in two different mouse models [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(1): 129.

[60] Huang W, Tourmouzis K, Perry H, et al. Animal models of dry eye disease: useful, varied and evolving (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1394.

[收稿日期] 2022-08-16

《中国实验动物学报》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,《中国实验动物学报》再次入编《中文核心期刊要目总览》2020 年版(即第 9 版)生物科学类的核心期刊!

《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,本刊为中国科学引文数据库来源期刊、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。