

赖琴,郭雪,王梅英. 系统性红斑狼疮动物模型及研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(11): 1493–1504.

LAI Q, GUO X, WANG M Y. Study on animal models of systemic lupus erythematosus [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(11): 1493–1504.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.11.014

系统性红斑狼疮动物模型及研究进展

赖琴^{1,3,4}, 郭雪^{2,3}, 王梅英^{1,3*}

(1. 广西中医药大学, 南宁 530000; 2. 深圳大学, 深圳 518000; 3. 深圳大学第一附属医院风湿免疫科, 深圳 518000; 4. 松山湖材料实验室, 东莞 523808)

【摘要】 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 动物模型主要分为自发性、诱导性、人源化和基因敲除模型 4 类, 狼疮动物模型对于研究 SLE 的病因、发病机制和治疗具有重要意义。本文通过对各种狼疮动物模型进行评述和比较, 阐明不同类型 SLE 模型的主要特征和优缺点, 为研究者在探索 SLE 的机制和治疗过程中选择合适的模型提供参考。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 动物模型; 自身抗体; 小鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 11-1493-12

Study on animal models of systemic lupus erythematosus

LAI Qin^{1,3,4}, GUO Xue^{2,3}, WANG Meiyang^{1,3*}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China; 2. Shenzhen University, Shenzhen 518000, China; 3. Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518000, China; 4. Songshan Lake Materials Laboratory, Dongguan 523808, China)
Corresponding author: WANG Meiyang. E-mail: wmy99wmy99@163.com

【Abstract】 Systemic lupus erythematosus (SLE) models are divided into four major categories: spontaneous, induced, humanized and gene knockout models. Lupus animal models are of great significance for studying the etiology, pathogenesis, and treatment of SLE. By reviewing and comparing various lupus animal models, we aim to elucidate the main features, advantages, and disadvantages of different types of SLE models. This review provides a reference for researchers aiming to select appropriate models for the exploring genetic and environmental factors, pathogenic mechanisms, and therapeutic modalities of SLE.

【Keywords】 systemic lupus erythematosus; animal model; autoantibodies; mouse

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

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种累及多个器官的慢性系统免疫性疾病, 其特征是免疫系统过度激活, 导致致病性自身抗体

产生及免疫复合物形成和沉积, 最终导致多器官损伤和慢性炎症, 甚至死亡^[1-2]。SLE 的发病机制很复杂, 涉及先天免疫和适应性免疫失调、I 型干扰

【基金项目】 深圳市科技计划项目 (JCYJ20200109140412476, JCYJ20190809095811254, GCZX2015043017281705), 深圳市高水平医院建设基金 (2024), 深圳市临床研究项目 (20213357002, 20213357028), 深圳市第二人民医院 (深圳大学第一附属医院) “有组织医学科学研究基金” (2024YZZ06)。

Funded by the Shenzhen Science and Technology Program (JCYJ20200109140412476, JCYJ20190809095811254, GCZX2015043017281705), Shenzhen High-Level Hospital Construction Fund (2024), the Clinical Research Project in Shenzhen (20213357002, 20213357028), Shenzhen Second People's Hospital (First Affiliated Hospital of Shenzhen University) Team-Based Medical Science Research Program (2024YZZ06)。

【作者简介】 赖琴, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 风湿免疫学。Email: 1040753873@qq.com

【通信作者】 王梅英, 女, 主任医师, 博士, 研究方向: 系统性红斑狼疮与免疫生殖。Email: wmy99wmy99@163.com

素 (type I interferon, IFN-I) 异常升高、凋亡细胞清除缺陷、线粒体 DNA 损伤等^[3-4]。SLE 临床特征复杂性表明存在多个 SLE 亚群,具有疾病通路、基因、环境因素、感染和其他免疫调节因素的潜在独特组合^[2,5]。近几十年来,SLE 小鼠模型的研究,为阐明 SLE 的发病机制和病因做出了巨大贡献。在这些模型中,可以观察到与 SLE 患者相似的疾病表型,包括 T 细胞和 B 细胞免疫反应失衡,多种自身抗体的产生和大量的促炎细胞因子,以及对多个器官的损害,但是目前尚无单一的 SLE 小鼠模型可以完美地概括人类 SLE 疾病。因此,本文通过总结不同狼疮小鼠模型之间的几个关键差异,强调了一些特征。这些特征可帮助研究人员根据所提出的科学问题选用合适的模型。例如,最新的人源组织异体移植狼疮小鼠(简称人源化狼疮小鼠)模型有利于研究临床相关机制并促进体内人类特异性疗法的发展,还可以提高转化医学研究(如新药发现等)的成功率等。此外,研究人员还可通过比较常用的狼疮动物模型与人类疾病的主要临床特征,评估某类药物在 SLE 小鼠模型中的作用是否适用于人类狼疮。

1 自发性狼疮动物模型

自发性狼疮动物模型是指实验动物未经任何有意识的人工处置,在自然情况下发生的狼疮,其优点是其疾病发生、发展和某些临床症状与人类相似。这类小鼠遗传背景清楚,有良好的遗传稳定性,适合于各类基础和临床研究,但基因表型和发病机制与人 SLE 患者也有所区别。表 1 总结了自发性狼疮动物模型的发病机制、主要特点、模型应用、治疗靶点机制及局限性。

1.1 NZB x NZW F1 小鼠

NZB x NZW F1 小鼠是新西兰黑鼠 (New Zealand black mouse, NZB) 与新西兰白鼠 (New Zealand white mouse, NZW) 品系杂交产生的最古老的狼疮经典模型,具有明显自身免疫性疾病特征,类似人的 SLE,被认为是人类自身免疫病的最佳天然模型动物,自 20 世纪 60 年代初以来,已经被广泛用作自身免疫性疾病的研究,此模型只用 F1 代^[13]。其发病机制是主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 介导的抑制性 T 细

表 1 自发性狼疮动物模型特点及应用

模型 Model	发现时间 Discovery time	发病机制 Mechanisms	主要表现 Main outcome	应用 Application	靶点机制 Treatment mechanisms	局限 Limitations
NZB/NZW F1 小鼠 NZB/NZW F1 mice	1966 年 1966 year	遗传易感性;MHC 介导抑制性 T 细胞功能减退或丧失 Legacy susceptibility; MHC-mediated suppressive T-cell hypoplasia or loss of function	蛋白尿 ↑、免疫复合物沉积在肾小球和 ANA 及抗 ds-DNA 抗体 ↑ Proteinuria ↑, immune complexes deposited in glomeruli, ANA and anti-dsDNA ↑	适用于探索肾炎及血管炎的研究,雌激素在 SLE 中机制以及狼疮易感基因分析 Suitable for exploring nephritis and vasculitis research, oestrogen mechanisms in SLE and lupus susceptibility gene analysis	pCons 肽疗法,肽诱导的免疫耐受下调了 B 细胞的活化、IFN 和 Bcl2 表达 ^[6] pCons peptide therapy, peptide-induced immune tolerance downregulates B cell activation, IFN and Bcl2 expression ^[6]	疾病发展缓慢,需要两种鼠株的杂交才能产生狼疮易感小鼠 Disease develops slowly and requires crossing of two mouse strains to produce lupus-susceptible mice
MRL/lpr 小鼠 MRL/ lpr mice	1978 年 1978 year	Fas 介导的细胞凋亡缺陷;EGR2 蛋白诱导 DNA 去甲基化 IFN-γ 的产生 ^[7] Defective Fas-mediated apoptosis; EGR2 protein induces DNA demethylation IFN-γ production	肾炎、狼疮脑病、淋巴结及脾肿大,神经精神症,存在 DNT 细胞,ANA、抗 dsDNA、抗 ssDNA 和 Sm 抗体 ↑ Nephritis, lupus encephalopathy, lymph node and splenomegaly, neuropsychiatric disorders, presence of DNT cells, ANA, anti-dsDNA, anti-ssDNA and anti-Sm ↑	适用于探索 DNT 与 SLE 的关联、FasL/Fas 与 SLE 关联性、研究 EGR2 在 SLE 中机制及靶点以及作为神经精神性狼疮动物模型 Suitable for exploring the association between DNT and SLE, the association between FasL/Fas and SLE, investigating the mechanisms and targets of EGR2 in SLE, and as an animal model of neuropsychiatric lupus	EZH2 抑制剂可调节 DNA 甲基化和抑制干扰素信号通路 ^[8] EZH2 inhibitors modulate DNA methylation and inhibit the interferon signalling pathway ^[8]	Fas 突变不会驱动人类 SLE;DNT 细胞、淋巴结肿大、脾肿大在人狼疮中少见 Fas mutations do not drive human SLE; DNT cells, enlarged lymph nodes, splenomegaly rare in human lupus

续表 1

模型 Model	发现时间 Discovery time	发病机制 Mechanisms	主要表现 Main outcome	应用 Application	靶点机制 Treatment mechanisms	局限 Limitations
BXSB/MpJ 小鼠 BXSB/MpJ mice	20 世纪 70 年代初 Late 1970s	Yaa 相关主要致病基因是 TLR7 过表达, 诱导 IFN 产生 ^[9] Main Yaa-related pathogenic gene is TLR7 overexpression, which induces IFN production ^[9]	增殖性肾小球肾炎、淋巴样增生和 ANA ↑、抗 dsDNA 抗体 ↑ Proliferative glomerulonephritis, lymphoid hyperplasia and ANA ↑, anti-dsDNA ↑	研究 TLR7 驱动 SLE 机制及抑制 TLR7 治疗 SLE 效果和浆细胞抑制性受体 Gp49B 在 SLE 中的致病作用 Investigation of TLR7-driven SLE mechanism and the effect of inhibition of TLR7 in the treatment of SLE and the pathogenic role of plasma cell inhibitory receptor Gp49B in SLE	BTK 抑制剂阻断免疫细胞群的 FcR 激活, 减少 IC 沉积和抑制 TLR 信号传导 ^[10] BTK inhibitors block FcR activation, reduce IC deposition and inhibit TLR signalling in immune cell populations ^[10]	雄性占主导地位并不能反映人类系统性红斑狼疮 Male dominance does not reflect human SLE
TC 小鼠 TC mice	2007 年 2007 year	高免疫代谢; IL-6 和 IFN 过表达及 Tfh 细胞自发扩增 High immune metabolism; IL-6 and IFN overexpression and spontaneous expansion of Tfh cells	致命性肾小球肾炎、蛋白尿 ↑、脾肿大、脱毛和皮肤溃烂和 ANA 及抗 dsDNA 抗体 ↑ Fatal glomerulonephritis, proteinuria ↑, splenomegaly, hair loss, skin ulcers, ANA and anti-dsDNA ↑	研究代谢抑制药物在 SLE 中应用、作为慢性皮肤型狼疮动物模型、研究 Tfh 细胞与自身免疫性疾病关系、研究狼疮小鼠在疾病发作前 IFN 的表达特征 ^[11] Study of metabolism-suppressing drugs in SLE, as an animal model of chronic cutaneous lupus, study of the relationship between Tfh cells and autoimmune diseases, and study of the expression profile of IFN in lupus mice prior to the onset of disease ^[11]	代谢抑制剂通过阻断葡萄糖代谢, 抑制靶向 T 细胞的活化 ^[12] Metabolic inhibitors inhibit activation of targeted T cells by blocking glucose metabolism ^[12]	实验周期长, 过程相对不可控 Long experimental period and relatively uncontrollable process

注: ↑: 升高。(下表同)
Note. ↑. Increase. (The same in the following tables)

胞功能减退或丧失。狼疮样表现包括皮肤狼疮、狼疮性肾炎、精神性狼疮、血清 ANA 抗体、抗 dsDNA 升高, 肾病理可见免疫复合物沉积并常伴有新月体形成, 小鼠 5 ~ 6 月龄时其狼疮症状变得明显, 10 ~ 12 月龄因肾衰竭死亡。与 SLE 患者及 MRL/lpr 和 BXSB/Yaa 小鼠模型不同, NZB/NZW F1 小鼠缺乏针对含 RNA 复合物的自身抗体^[14-15]。有研究表明此模型小鼠是多基因疾病, 是小鼠 1 号染色体的 *Sle1a*、*1b*、*1c* 基因突变, 导致其自身抗体产生, *Sle1d*、*FCgr2b* 基因与肾小球肾炎发生相关, *Sle2*、*Sle3*、*Sle5* 基因突变与淋巴细胞增殖相关^[16]。该模型的优点是雌鼠发病严重, 临床及病理表现与人类更为相似, 缺点是来源困难、价格昂贵、疾病发展缓慢。

1.2 雌性 MRL/lpr 小鼠

国际上常用的 SLE 模型是雌性 SPF 级 MRL/lpr

小鼠, 亦是最为经典的动物模型。1978 年由 MURPHY 等^[17] 建立此模型, 是 C3H/HeDi、LG/J、AKR/J 和 C57BL/6J 品系小鼠交配至 12 代时发生自发的常染色体(19 号染色体)隐性突变而产生的, 并且与 NZB/NZW F1 小鼠不同, 雄性和雌性都受到显著影响^[17-18]。CD95 受体(Fas)是一种表面结合受体, 属于肿瘤坏死因子受体(TNF-R)家族, 在与其配体 FasL 相互作用时诱导细胞快速凋亡, 在调节 B、T 细胞寿命中发挥重要作用^[19]。此品系小鼠 19 号染色体 *lpr* 基因突变改变了 Fas 的转录^[20], 由于 Fas 转录缺陷, 导致细胞凋亡缺陷, 从而引起大量淋巴细胞异常增殖, 产生与人类 SLE 相似的特异性自身抗体^[21]。但人类中, Fas 信号转导缺陷并不会驱动人类 SLE 发生发展, 而是导致自身免疫性淋巴组织增生综合征(autoimmune lymphoproliferative syndrome, ALPS)^[22]。但该模型小鼠临床病症与人

类狼疮高度吻合,主要表现为淋巴结病、脾肿大、皮肤狼疮及免疫复合物介导的肾小球肾炎,并且发病早期有神经精神症状和行为学的改变,血清 ANA 抗体、抗 dsDNA、抗 ssDNA 和 Sm 抗体显著升高^[23-24]。据研究报道,EGR2 表达增加被认为与人类狼疮易感性有关^[25],且发现 EGR2 在人和小鼠狼疮细胞中高度升高并正调控狼疮 CD4 T 细胞中 IFN- γ 的产生^[26],相对于其他狼疮小鼠模型,MRL-lpr 小鼠在 5 周龄时 EGR2 mRNA 表达水平显著上调,在 14 ~ 15 周龄时脾 CD4 T 细胞中 EGR2 表达显著增加,体外抑制 EGR2 可减 MRL-lpr 狼疮小鼠脾 CD4 T 细胞中 IFN γ 的产生^[27]。因此除用作 SLE 脑病动物模型和确定 SLE 病因并评估治疗的模型,还可作为研究 EGR2 在小鼠狼疮 T 细胞中的表达和炎症调节作用的模型^[28-29]。缺点是来源困难,成本较高。

1.3 BXSb/MpJ 小鼠

BXSb/MpJ 小鼠是由 C57BL/6J 雌鼠和 SB/Le 雄鼠杂交后培育的重组近交系,于 20 世纪 70 年代后期发现^[30],其遗传发病机理非常明确,是此类雄鼠的 Y 染色体存在着加速自身免疫反应的基因,称为 *Yaa* 基因,由 X 染色体端粒向 Y 染色体的易位形成,导致至少 16 个基因的重复^[31],因此在雄性中发病早且严重,不受性激素影响。近 100% 的 BXSb/MpJ 小鼠发展为狼疮样症状,包括继发性淋巴组织增生、膜性增殖性肾小球肾炎、单核细胞增多症、高丙种球蛋白血症、血清 ANA 抗体、抗 dsDNA、抗 ssDNA 抗体升高^[30]。雄性小鼠平均生存期约为 5 个月,雌小鼠性平均生存期约为 14 个月,主要死因是增殖性肾小球肾炎^[32],可用于 SLE 病因、发病机制、自身免疫性疾病的免疫调节、基因定位以及治疗 SLE 药物的药效学研究以及膜性增殖性肾小球肾炎的模型。缺点:实验周期长、过程不易控制、易受环境因素影响、雄鼠发病率高且病情严重,是重症 SLE 模型,而雌性相对病情较轻,与人类疾病发病状况相反。

1.4 B6.NZMSle1/2/3 小鼠(简称 TC 小鼠)

TC 小鼠是由 C57BL/6(简称 B6)小鼠与狼疮 NZM2410 小鼠多代杂交后建立的纯合遗传性自发性狼疮小鼠,是 C57BL/6 同源小鼠,其表达 3 个狼疮易感位点(*Sle1*, *Sle2*, *Sle3*)^[33-34]。研究发现是由于 TC 小鼠体内树突状细胞产生高水平的 IL-6 和 IFN- γ ,导致 B 细胞大量活化,产生致病性自身抗体,引起狼疮样症状,包括严重狼疮性肾炎和抗

dsDNA 抗体升高^[34-35]。有研究发现,该品系小鼠从 40 周龄开始出现脱毛和皮肤溃烂等症状,且随着周龄增大,其皮肤病变逐渐加重,且血清自身抗体水平较之前升高,病理发现皮炎部位的真皮层存在大量淋巴细胞浸润,考虑老龄 TC 小鼠的皮肤病变与自身免疫有着密切关系,因此,老龄 TC 小鼠还可作为研究皮肤型红斑狼疮(cutaneous lupus erythematosus, CLE)发病机理和新药物治疗的动物模型^[36]。其缺点是实验的周期长,过程相对不可控。

2 诱导性狼疮动物模型

近年来,人们建立了由外源物质诱发的狼疮鼠模型,与自发性狼疮小鼠相比,该模型可直接用于实验,且诱发性小鼠模型成本较低,也可良好地模拟 SLE 的临床特征,同时与人类 SLE 患者和 NZB x NZW F1 模型一样,外源物质诱导的狼疮在雌性中比在雄性中更严重,但要获得较高成模率和良好的模型一致性,对研究者的实验操作和实验环境也有较高的要求。表 2 总结了诱导性狼疮动物模型发病机制、主要表现、模型应用、靶点分子机制及局限。

2.1 淋巴细胞活性染色质诱导 SLE 小鼠模型

常以 BALB/c 品系小鼠作为受试对象,以刀豆蛋白 A(concanavalin A, ConA)活化的近交系小鼠脾淋巴细胞作为抗原免疫同系小鼠^[42],据研究,活化的淋巴细胞衍生 DNA(ALD-DNA)可驱动巨噬细胞向 M2b 极化,产生炎症细胞因子并诱导炎症^[37],提示其在 SLE 发病过程中发挥重要作用。该模型小鼠狼疮样症状主要表现为肾小球肾炎、肾功能下降及蛋白尿,血清抗 dsDNA 抗体、抗核抗体、IL-17 升高等,肾病理可见抗原抗体复合物沉积于肾组织^[43],有研究报道该模型小鼠 IL-17 表达水平与狼疮性肾炎的严重程度呈正相关^[44]。优点:造模时间短、发病迅速、病变特征典型、造模成功率高。缺点:所用动物品系、ConA 剂量以及成模时间差异很大,需严格控制注射物的数量,实验环境要求高。

2.2 Pristane 诱导小鼠模型

多以 BALB/c 小鼠或 C57BL/6 小鼠为受试对象,降植烷(pristane)是中等长度的烷链,其作用机制与佐剂类似,采用一次腹腔注射 0.5 mL 降植烷制备 SLE 模型,其机制是降植烷可诱导产生脂肪肉芽肿,脂肪肉芽肿内巨噬细胞和腹腔内巨噬细胞分泌 IL-6 等细胞因子,并可通过线粒体途径诱导腹腔内细胞凋亡产生自身抗原,进而导致 T、B 细胞等异常

表 2 诱导性狼疮动物模型特点及应用

Table 2 Characteristics and application of animal models of induced lupus

模型 Model	发现时间 Discovery time	发病机制 Mechanisms	主要表现 Main outcome	应用 Application	靶点机制 Treatment mechanisms	局限 Limitations
淋巴细胞 活性染色 质诱导 Lymphocyte activated chromatin induction	19 世纪末 End of the 19th century	ALD-DNA 可诱导巨噬细胞向 M2b 极化,产生炎性细胞因子病诱导炎症 ALD-DNA induces macrophage polarisation towards M2b and production of inflammatory cytokines disease induced inflammation	肾小球肾炎,肾功能↓,蛋白尿↑,抗 dsDNA 及抗核抗体↑ Glomerulonephritis, renal function ↓, proteinuria ↑, anti-dsDNA and ANA ↑	研究巨噬细胞代谢调节在 SLE 中作用,例如葡萄糖代谢抑制 ^[37] Investigating the role of macrophage metabolic regulation in SLE, e. g. glucose metabolism inhibition ^[37]	间充质干细胞的细胞外囊泡通过调节 SLE 小鼠的巨噬细胞抗炎极化表型来缓解 SLE 相关肾炎 ^[38] , EVs 的免疫抑制作用可作为无细胞治疗 SLE 的潜在途径 Extracellular vesicles of mesenchymal stem cells alleviate SLE-associated nephritis by modulating macrophage anti-inflammatory polarisation phenotype in SLE mice ^[38] , and the immunosuppressive effect of EVs could be a potential avenue for cell-free treatment of SLE	ConA 剂量以及成模时间差异大 Wide variation in ConA dose and moulding time
Pristane 诱导 Pristane induced	1994 年 1994 year	IL-6 和 IFN-α 过表达 IL-6 and IFN-α overexpression	肾小球肾炎,关节炎,肺血管炎,抗 dsDNA 及抗核抗体↑ Glomerulonephritis, arthritis, pulmonary vasculitis, anti-dsDNA and ANA ↑	探索体内 IFN 过表达在 SLE 中的机制及抑制 IFN 治疗 SLE 的效果 Exploring the mechanism of IFN overexpression in SLE and inhibition of IFN in the treatment of SLE	I 型 IFN 受体拮抗剂抑制所有 I 型 IFN 的信号转导 Type I IFN receptor antagonists inhibit all type I IFN signal transduction	起效缓慢;狼疮症状相对较轻 Slow-acting; relatively mild lupus symptoms
同种异体 肝细胞质 蛋白/肽免 疫诱导兔 模型 Rabbit model of immunoin- duction by allogeneic hepatic cytoplasmic proteins/ peptides	21 世纪初 Early 21st century	异体抗原诱导产生自身抗体;BAFF 及受体表达水平高 Autoantibody production induced by alloantigen; high expression levels of BAFF and its receptor	肾炎,IC 在肾小球沉积,蛋白尿↑,抗 dsDNA 抗体↑ Nephritis, IC deposition in glomerulus, proteinuria ↑, anti-ds-DNA ↑	兔遗传和免疫反应异质性大,能够更好地反映具有家族遗传模式的 SLE 等疾病的复杂性;适用于探索阻断 BAFF 通路或 BAFF-R 研究 ^[39] Rabbits have a high degree of heterogeneity in genetic and immune responses, which better reflects the complexity of diseases such as SLE with a familial inheritance pattern; suitable for exploring blockade of the BAFF pathway or BAFF-R studies ^[39]	BAFF 单克隆抗体抑制 BAFF 来缓解狼疮症状 ^[39] BAFF monoclonal antibody inhibits BAFF to relieve lupus symptoms ^[39]	个体差异大 Large individual variations
CJ 诱导 CJ induced	20 世纪 90 年代初 Early 1990s	细菌成分作为交叉抗原打破小鼠的免疫耐受状态,诱导自身抗体产生 Bacterial components act as cross-antigens to break immune tolerance in mice and induce autoantibody production	肾炎,ANA 和抗 ds-DNA 抗体↑ Nephritis, ANA and anti-dsDNA ↑	国内多用于中成药对狼疮治疗研究 Mostly used domestically in studies of proprietary Chinese medicines for the treatment of lupus	-	模型维持时间短 Short duration of model maintenance

续表 2

模型 Model	发现时间 Discovery time	发病机制 Mechanisms	主要表现 Main outcome	应用 Application	靶点机制 Treatment mechanisms	局限 Limitations
LPS 诱导 LPS induced	20 世纪 90 年代初 Early 1990s	LPS 通过与 TLR4 结合来诱导 NF-κB 和 TNF-α、IL-6 等炎症细胞因子大量释放 LPS induces massive release of NF-κB and inflammatory cytokines such as TNF-α and IL-6 by binding to TLR4	肾功能 ↓, 蛋白尿 ↑, IC 沉积于肾小球, 抗 Sm 和抗 dsDNA 抗体 ↑ Renal function ↓, proteinuria ↑, IC deposition in glomeruli anti-Sm and anti-dsDNA ↑	探索抑制 TLR4 信号转导通路治疗 SLE 的效果 Exploring the effects of inhibiting the TLR4 signal transduction pathway for the treatment of SLE	TAT-CLs-DHA/siRNA 阻断了 TLR4 信号通路中 NF-κB 和促炎因子活性 ^[40] TAT-CLs-DHA/siRNA blocks NF-κB and pro-inflammatory factor activity in the TLR4 signalling pathway ^[40]	模型维持时间短 Short duration of model maintenance
cGVHD 狼疮样小鼠模型 cGVHD lupus-like mouse model	1968 年 1968 year	T 细胞介导的慢性移植宿主反应 T cell-mediated chronic graft-versus-host response	肾小球肾炎和淋巴样增生, ANA、抗 dsDNA 和抗 Sm 抗体 ↑ Glomerulonephritis and lymphoid proliferation, ANA, anti-dsDNA and anti-Sm ↑	探索评估 T 细胞驱动 SLE 机制及抑制慢性移植宿主反应治疗 SLE 效果 Exploration to assess the mechanism of T-cell-driven SLE and the inhibition of chronic graft-versus-host response for the treatment of SLE	B7 抗体可抑制 B7/CD28 共刺激信号通路, 来抑制 CD4T 细胞活化和自身抗体的产生 ^[41] B7 antibody inhibits the B7/CD28 co-stimulatory signalling pathway to suppress CD4T cell activation and autoantibody production ^[41]	严重狼疮肾炎但其他狼疮症状相对较轻 Severe lupus nephritis with relatively mild other lupus symptoms

注: ↓: 下降。(下表同)
Note. ↓. Decrease. (The same in the following tables)

活化以及产生自身抗体,同时未成熟的 Ly6C 单核细胞产生大量的 IFN-α,IFN-α 可以促进树突状细胞(DC 细胞)成熟进而打破免疫耐受,进一步活化自身反应性 T、B 细胞,最终出现组织器官的炎症损伤^[14,45-46]。该模型小鼠狼疮样症状表现为类风湿性关节炎、皮肤红斑及脱毛、蛋白尿和肾小球肾炎,血清 ANA 抗体、抗-dsDNA 抗体及抗 Sm 抗体、IFN-α 升高,肾病理可见肾小球 IgG 蛋白沉积^[47]。此类小鼠与人类 SLE 发病性别一致,可通过干扰素产生的协同异常、凋亡细胞清除缺陷和过度活跃的 B 细胞信号传导来模拟人类 SLE,IFN 的产生对该疾病的发展至关重要^[48],可能是研究细胞因子失调的一个很好的模型。优点:价格低廉、实验环境要求低、操作简单、造模成功率高,可作为较理想的 SLE 疾病研究模型,也是唯一可以模拟 SLE 患者体内 IFN 过表达的小鼠模型。缺点:造模时间长、实验周期长,需 6 ~ 8 个月才能诱导出狼疮性肾炎。

2.3 同种异体肝细胞质蛋白诱导免疫模型

以家兔为受试对象,发病机制是以异体抗原诱导产生自身抗体,用同种异体肝细胞质蛋白免疫家兔,狼疮样症状表现为血清抗 dsDNA 及抗 sm/nRNP 抗体增高、肾功能异常及蛋白尿、皮肤的病变(表现为红斑及趾端溃疡)等,且皮肤症状早于肾功能异常,临床表现及病程发展与人类 SLE 患者相似,且抗体水平及组织病理损害出现时间相对大部分鼠、兔模型早,肾病理可见免疫复合物 IgG 沉积于肾小

球系膜^[49]。优点:此模型制作简单、成本低廉、稳定性高、周期短及死亡率低,可用以研究 SLE 发病机制及自身免疫性肾炎等。缺点:兔属于远交系,个体差异较大,实验设计时应加以考虑,皮肤病变明显,但皮肤免疫组化未见明显的 IgG 特异性沉积^[49]。

2.4 空肠弯曲菌诱导小鼠模型

以 BALB/c 小鼠为受试对象,空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*, CJ)是一种人兽共患病病原菌。采用甲醛化空肠弯曲杆菌(CJ-S131)与弗氏完全佐剂(Freunds complete adjuvant, FCA)感染小鼠, CJ-S131 具有与机体自身抗原相似的抗原表位,细菌成分作为交叉抗原进入体内,产生应激,引起一系列免疫反应, T 细胞活化后通过旁途径辅助 B 细胞多克隆激活,引起自身抗体的产生,使得 CJ-S131 打破小鼠的免疫耐受状态^[50-51],诱导小鼠形成具有典型的狼疮样症状,狼疮样症状表现为血清 ANA 抗体、抗 ds-DNA、抗 ss-DNA 和组蛋白等自身抗体升高、肾功能异常和蛋白尿等,肾病理表现为肾小球肿大,肾小球系膜增厚、细胞增生、炎性细胞浸润和肾小管水肿样变性等异常病理现象^[52-53]。优点: CJ-S131 与 FCA 诱导的 SLE 小鼠模型与人类 SLE 相似性强、实验周期短、经济易行、较为稳定。缺点:模型维持时间较短,多在 35 ~ 40 d,此后自身抗体水平会下降,可通过增加免疫和致敏次数来延长模型的维持时间^[54]。

2.5 脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 诱发狼疮模型

多以 BALB/c 或 MRL/lpr 小鼠为受试对象,多克隆细胞激活剂 LPS 是革兰氏阴性菌细胞壁主要成分,作为 TLR4 的配体,介导 TLR4 为媒介的信号转导通路,从而启动相关的下游信号转导途径,导致 TNF- α 、IL-6 等炎症因子大量释放,导致全身组织器官的炎症损伤^[55]。给予上述品系小鼠单次腹腔注射 LPS,2 ~ 4 周后血清即可检测抗 Sm 抗体、抗 dsDNA 升高、肾功能异常及蛋白尿,肾活检可见免疫复合物沉积于肾小球^[56]。优点:方案简便、造模时间短、模型成功率高,可用于深入研究 SLE 发病机制及治疗方案。缺点:模型维持时间短。

2.6 慢性移植抗原宿主病 (chronic graft-versus-host disease, cGVHD) 狼疮样小鼠模型

目前该模型的原理是将同种小鼠亲代脾 CD4 T 淋巴细胞注入到 F1 小鼠体内,使其产生 cGVHD,是在 1968 年由 LEWIS 等^[57]首先建立的,模型使用的供者鼠多为 DBA/2 小鼠或 BLAB/c 小鼠,受者鼠为雌性 DBA/2 和雄性 C57BL/10 的杂交 F1 代或雌性 BLAB/c 小鼠和雄性 A/J 小鼠杂交 F1 代。发病机理为亲代和子代之间主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 的部分不相容。与 pristane 诱导的模型一样,这些模型只需要单次注射供体细胞即可诱导狼疮样综合征,包括血清 ANA、抗 dsDNA 和抗 Sm 自身抗体升高和狼疮性肾炎^[14,58]。有研究发现该模型小鼠疾病严重程度与同种异体移植细胞的数量相关,而且选择雌性亲代鼠和雌性子代鼠成模率较高,如果将亲代雄性作为供者将会出现子代受者发生急性移植抗原宿主病反应,从而使模型失败^[58-60]。优点:建模时间短,诱导后 10 ~ 14 d 即可检测到自身抗体,而在其他的自发性狼疮模型中,相同的表型可能需要出生后数周至数月才能形成。此外,由于供体 T 细胞经历活化和扩增,因此它们相对容易通过流式细胞术观察,从而可以研究各种修饰对供体和宿主细胞的影响^[60-61]。缺点:实验环境要求高、操作复杂。

3 人源化狼疮小鼠模型

目前,构建 SLE 人源化小鼠模型的方法主要有两种,包括将人外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 或外周血淋巴细胞 (peripheral blood lymphocyte, PBLs) 从 SLE 患者转

移到重度免疫缺陷 (severe combined immune-deficiency, SCID) 小鼠,或将人造血干细胞 (haematopoietic stem cells, HSCs) 转移到免疫缺陷小鼠身上,然后腹腔内注射 pristane 诱导狼疮,实现人体免疫系统在免疫缺陷小鼠的重建^[62-65]。其中 PBLs 或 PBMCs 人源化小鼠模型被广泛应用,该模型可以检测到 dsDNA、RNP、抗 La 等抗体,能较好地研究人 T 细胞在 SLE 发病过程的作用,但 SLE 患者的个体差异往往导致模型参数一致性差,且该模型中 B、NK 和髓系细胞的重建效率并不理想,用 SLE 患者的 PBLs/PBMCs 移植的免疫缺陷小鼠通常在 4 周后自发死亡,其寿命和生存率明显低于自发或诱导狼疮易感小鼠模型,这可能导致观察或治疗时间较短^[64-66]。有研究发现,移植高狼疮活性 PBMC 的免疫缺陷小鼠存活率低,移植低狼疮活性 PBMC 的存活率高^[65]。最新研究发现,将活动性狼疮患者的 PBMCs 植入免疫缺陷小鼠,可以建立一种新的人源化 CLE 小鼠模型,这些小鼠在合适的 UVB 照射下发生狼疮样皮肤病变,且狼疮皮肤表现出高表达的人 IL-21。这些人源性 IL-21 细胞因子在驱动年龄相关 B 细胞 (age-associated B cells, ABCs) 分化中起重要作用,包括促进 CD11b 和转录因子 T-bet 的表达。该模型适用于探索皮肤狼疮发病机制、靶向免疫治疗的转化研究^[67-68]。HSCs-pristane 人源化小鼠模型实现了良好的人体免疫系统重建,12 周时血液中的重建水平 (42.1%),组织中的重建水平更高,包括脾 (82.8%)、肠系膜淋巴结 (97.4%) 和肝 (89.0%)。随后,将 pristane 腹腔注射到 12 ~ 13 周龄的人源化 HSCs 小鼠中,该小鼠体内显示 CD4 和 CD8 T 细胞的激活,产生自身抗体和促炎细胞因子,检测到人免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G 和 IgM 以及人抗核自身抗体 (例如抗 dsDNA 抗体、抗组蛋白抗体、抗 RNP70 抗体抗 SM 抗体) 升高,血浆和腹膜灌洗液中促炎细胞因子 (例如 IFN- γ 、IL8、IL-6、MCP-1) 的血清水平也显著升高,其狼疮样表现为严重的狼疮性肾炎和肺浆膜炎,免疫复合物在肾小球中的沉积和白细胞浸润^[62-64]。该模型更符合 SLE 患者的临床特征,反映了各种免疫细胞的相互作用,是理想的小鼠狼疮模型,但此类研究较少。此类狼疮模型适用于人类 SLE 靶向免疫疗法的开发和评估的转化研究,为人体免疫性的体内研究提供可能。缺点:细胞移植效率低、价格昂贵。表 3 总结了人源化 SLE 小鼠的构建方式、特点、应用及优势。

表 3 人源化狼疮小鼠特点及应用

Table 3 Characteristics and application of humanised lupus mice		
模型 Model	PBMCs/PBLs 人源化小鼠 PBMCs/PBLs humanized mouse model	HSCs-pristane 人源化小鼠 HSCs-pristane humanized mouse model
发现时间 Discovery time	20 世纪 90 年代末 Late 1990s	21 世纪 10 年代初 Early 21st century decade
构建方式 Construction	将 SLE 患者的 PBMCs/PBLs 移植到 SCID 小鼠 PBLs/PBMCs from patients with SLE were transplants into SCID mice	将人 HSCs 转移到 SCID 小鼠身上,然后腹腔内注射 pristane 诱导狼疮 Human HSCs were injected intravenously into SCID mice, followed by intraperitoneal injection of pristane induced lupus
主要表现 Main outcome	肾小球肾炎,蛋白尿↑,抗 dsDNA ↑ Glomerulonephritis, proteinuria ↑, anti-dsDNA ↑	ANA、抗 ds-DNA 抗体↑,促炎细胞因子水平升高、蛋白尿、肺损伤 ANA, anti-dsDNA antibody ↑,elevated levels of pro-inflammatory cytokines, proteinuria, lung injury
优势 Advantage	样本易取,移植方法相对简单,高效稳定的 T 细胞移植 Easy access to samples, relatively simple transplantation method, efficient and stable T-cell transplantation	多系造血细胞发育,包括 T、B、髓系和 NK 细胞;减少 GVHD;寿命相比较长(10 ~ 12 周) Multi-lineage haematopoietic cell development, including T, B, myeloid and NK cells; reduction of GVHD; longer lifespan comparison (10 ~ 12 weeks)
应用 Application	用于研究抗自身抗体和抗促炎细胞因子在 SLE 中的疗效,例如抗 ANX A1 抗体、靶向 MDSCs 或 Arg-1、抗人 DNA 样嵌合型抗体、hCDR1 肽、抗 IL-6 单克隆抗体等 ^[64] Used to study the efficacy of anti-autoantibodies and anti-pro-inflammatory cytokines in SLE, e. g. anti-ANX A1 antibodies, targeting MDSCs or Arg-1, anti-human DNA-like chimeric antibodies, hCDR1 peptide, anti-IL-6 monoclonal antibodies, etc. ^[64]	
局限 Limitations	缺乏 NK 和其他免疫细胞;可能诱发 GVHD;大量注射人体细胞会导致 EBV 相关的淋巴组织增生性;寿命短,平均移植 4 周后死亡 Lack of NK and other immune cells; may induce GVHD; large amounts of injected human cells can lead to EBV-associated lymphoid tissue hyperplasia; short lifespan, with death occurring after an average of 4 weeks after transplantation	样本来源有限;小鼠研究的不可重复性,供体不同 Limited sample sources; non-reproducibility of mouse studies with different donors

表 4 常见狼疮基因敲除小鼠动物模型概况

Table 4 Summary of common lupus knockout mouse animal models				
模型 Model	机制 Mechanisms	品种品系 Breed strains	临床表现 Clinical manifestation	应用 Application
TLR7 ^{-/-} [70-72]	TLR7 募集 MyD88 并通过激活干扰素调节因子 7 和 NF-κB 启动信号级联反应,分别驱动 IFN 和炎性细胞因子的产生 TLR7 recruits MyD88 and initiates a signalling cascade through activation of interferon regulatory factor 7 and NF-κB to drive IFN and inflammatory cytokine production, respectively	TLR7Y264H 型突变小鼠或 MRL/lpr 小鼠 TLR7Y264H mutant mice or MRL/lpr mice	敲除 TLR7Y264H 型突变小鼠的 ABCs 细胞的数量显著减少,狼疮样疾病症状显著缓解 Knockout TLR7Y264H mutant mice have significantly reduced numbers of ABCs cells and significant lupus-like disease symptoms	探索 TLR7/MyD88 轴抑制剂在 SLE 中的疗效 Exploring the efficacy of TLR7/MyD88 axis inhibitors in SLE
	干扰素基因缺失会导致持续性 IFN 信号转导和自身免疫性炎症 Interferon gene deletion leads to persistent IFN signalling and autoimmune inflammation	MRL/lpr 小鼠 MRL/lpr mice	STING 缺陷的小鼠加重了狼疮小鼠模型的狼疮样症状表现,且小鼠寿命明显缩短 STING-deficient mice exacerbate the manifestation of lupus-like symptoms in a mouse model of lupus and have a significantly shorter lifespan	研究干扰素基因刺激因子作为 SLE 治疗新的靶点 Investigating interferon gene-stimulating factor as a new target for SLE treatment
PD-1H ^{-/-} [75]	PD-1H 激动作用抑制 T 细胞受体信号传导及减少了中性粒细胞和浆细胞样树突状细胞产生的促炎细胞因子,包括 IFN-α PD-1H agonism inhibits T-cell receptor signalling and reduces the production of pro-inflammatory cytokines, including IFN-α, by neutrophils and plasmacytoid dendritic cells (pDC)	B6 小鼠 B6 mice	B6 PD-1H 缺陷小鼠会发展为类似于狼疮的自发性皮肤和全身性自身免疫性疾病 B6 PD-1H-deficient mice develop a spontaneous cutaneous and systemic autoimmune disease similar to lupus	研究 PD-1H 激动剂作为治疗皮肤和系统性狼疮的潜在靶点 Investigating PD-1H agonists as potential targets for the treatment of skin and systemic lupus

续表 4

模型 Model	机制 Mechanisms	品种品系 Breed strains	临床表现 Clinical manifestation	应用 Application
CD38 ^{-/-} [76-78]	CD38 通过激活淋巴细胞触发信号级联反应和细胞内钙的动员,并调节细胞因子和趋化因子的凋亡、增殖和产生,同时调节免疫细胞的增殖、分化和凋亡 CD38 triggers signalling cascades and intracellular calcium mobilisation through activation of lymphocytes and regulates apoptosis, proliferation and production of cytokines and chemokines, as well as regulating proliferation, differentiation and apoptosis of immune cells	lpr 小鼠或 C57BL/6J 小鼠 lpr mice or C57BL/6J mice	CD38 缺乏使没有明显遗传背景的动物模型容易产生自身免疫,加剧了有自身免疫倾向的背景小鼠模型的狼疮样症状表现 CD38 deficiency predisposes animal models with no apparent genetic background to autoimmunity and exacerbates lupus-like symptoms in background mouse models with autoimmune predisposition	研究 CD38 靶向抗体对 SLE 患者潜在治疗效果 Investigating the potential therapeutic effect of CD38-targeted antibodies in SLE patients

4 基因敲除狼疮小鼠模型

目前该模型的原理基于基因同源重组交换或是以噬菌体 Cre/loxp 系统、CRISPR/Cas9 以及 TP901-1/att 技术为基础的条件性基因敲除,人为地在所有组织或选定的组织或细胞中敲除特定基因,通过改变细胞遗传特性进而研究某个基因在疾病发展中的作用,可研究基因过表达或敲除后机体内的生物学效应以及新的治疗靶点^[69],其缺点是建模复杂,费用昂贵。表 4 列举几种目前常见的狼疮基因敲除小鼠模型。

5 小结

动物模型为 SLE 发病机制研究和新药的开发做出了巨大贡献,但 SLE 异质性表现以及背后具有复杂的免疫机制,而相同的治疗可以对不同的小鼠模型产生不同的影响,因此限制了人类 SLE 靶向治疗的发展。自 20 世纪 50 年代以来,治疗 SLE 治疗标准的许多药物一直在使用,尽管许多生物制剂和免疫抑制剂已经在狼疮动物模型中进行了测试,但自 2013 年来,关于治疗 SLE 新药物,仅有 BAFF 单克隆抗体(贝利尤单抗)、I 型干扰素受体拮抗剂(阿尼利尤单抗)和新型钙调磷酸酶抑制剂(voclosporin 伏环孢素)获得 FDA 批准进入市场^[78-79]。尽管有了新的治疗方法,但 SLE 患者的预后仍然很差。因此需要增强对 SLE 发病机制理解及新的临床药物的开发。本文较其他的中文综述^[80-81]新增了人源化狼疮小鼠及基因敲除狼疮小鼠模型,可以更好地模拟人类 SLE,为研究人类 SLE 和测试治疗靶点提供了有力工具。每一个狼疮动物模型都与人 SLE 存在某个相似的特征,例如,

Pristane 诱导小鼠的 IFN 过表达。此外,每一个模型都提供了狼疮发病机制的不同方面。综上,研究人员可以依据不同的研究目的选择不同的动物模型。但狼疮动物模型仍存在许多的局限性,需要不断完善各种模型来更好地模拟狼疮患者的遗传性和病理异质性以及确保药物在更复杂的人类遗传背景上的适用性。总之,SLE 小鼠模型将继续成为研究 SLE 的病因和机制以及开发靶向 SLE 疗法不可或缺的一部分。

参 考 文 献(References)

[1] ZUCCHI D, ELEFANTE E, SCHILIRÒ D, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus [J]. Clin Exp Rheumatol, 2022, 40(1): 4-14.

[2] KIRIAKIDOU M, CHING C L. Systemic lupus erythematosus [J]. Ann Intern Med, 2020, 172(11): 81-96.

[3] ACCAPEZZATO D, CACCAVALE R, PAROLI M P, et al. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6578.

[4] LIU W, ZHANG S, WANG J. IFN- γ , should not be ignored in SLE [J]. Front Immunol, 2022, 13: 954706.

[5] NANDAKUMAR K S, NÜNDEL K. Editorial: systemic lupus erythematosus-predisposition factors, pathogenesis, diagnosis, treatment and disease models [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1118180.

[6] SINGH R P, HAHN B H, BISCHOFF D S. Cellular and molecular phenotypes of pConsensus peptide (pCons) induced CD8⁺ and CD4⁺ regulatory T cells in lupus [J]. Front Immunol, 2021, 12: 718359.

[7] MENDES K, SCHMIDHOFER S, MINDERJAHN J, et al. The epigenetic pioneer EGR2 initiates DNA demethylation in differentiating monocytes at both stable and transient binding sites [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1556.

[8] MIRANDA T B, CORTEZ C C, YOO C B, et al. DZNep is a global histone methylation inhibitor that reactivates developmental genes not silenced by DNA methylation [J]. Mol Cancer Ther, 2021, 20(1): 1-12.

- 2009, 8(6): 1579–1588.
- [9] FAIRHURST A M, HWANG S H, WANG A, et al. Yaa autoimmune phenotypes are conferred by overexpression of TLR7 [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(7): 1971–1978.
- [10] BENDER A T, PEREIRA A, FU K, et al. Btk inhibition treats TLR7/IFN driven murine lupus [J]. *Clin Immunol*, 2016, 164: 65–77.
- [11] SRIRAM U, VARGHESE L, BENNETT H L, et al. Myeloid dendritic cells from B6. NZM Sle1/Sle2/Sle3 lupus-prone mice express an IFN signature that precedes disease onset [J]. *J Immunol*, 2012, 189(1): 80–91.
- [12] LI W, QU G, CHOI S C, et al. Targeting T cell activation and lupus autoimmune phenotypes by inhibiting glucose transporters [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 833.
- [13] Dubois EL, Horowitz RE, Demopoulos HB, et al. NZB/NZW mice as a model of systemic lupus erythematosus [J]. *JAMA*, 1966, 195(4): 285–289.
- [14] PERRY D, SANG A, YIN Y, et al. Murine models of systemic lupus erythematosus [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 271694.
- [15] DENT E L, TAYLOR E B, SASSER J M, et al. Temporal hemodynamic changes in a female mouse model of systemic lupus erythematosus [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(5): F1074-F1085.
- [16] MOORE E, PUTTERMAN C. Are lupus animal models useful for understanding and developing new therapies for human SLE? [J]. *J Autoimmun*, 2020, 112: 102490.
- [17] MURPHY E D, ROTH S J B. A single gene model for massive lymphoproliferation with immune complex disease in new mouse strain MRL [J]. *Excerpta Med*, 1978, 415: 69–72.
- [18] CABANA-PUIG X, BOND J M, WANG Z, et al. Phenotypic drift in lupus-prone MRL/lpr mice: potential roles of microRNAs and gut microbiota [J]. *Immunohorizons*, 2022, 6(1): 36–46.
- [19] HAYMOUR L, JEAN M, SMULSKI C, et al. CD95 (Fas) and CD95L (FasL)-mediated non-canonical signaling pathways [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(6): 189004.
- [20] WATSON M L, RAO J K, GILKESON G S, et al. Genetic analysis of MRL-lpr mice: relationship of the Fas apoptosis gene to disease manifestations and renal disease-modifying loci [J]. *J Exp Med*, 1992, 176(6): 1645–1656.
- [21] TOMALLA V, SCHMEISSER M J, WEINMANN-MENKE J. Mouse models, antibodies, and neuroimaging: current knowledge and future perspectives in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1078607.
- [22] MATSON D R, YANG D T. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an overview [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2020, 144(2): 245–251.
- [23] CHEN K, DENG Y, SHANG S, et al. Complement factor B inhibitor LNP023 improves lupus nephritis in MRL/lpr mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113433.
- [24] DIAMOND B, VOLPE B T. A model for lupus brain disease [J]. *Immunol Rev*, 2012, 248(1): 56–67.
- [25] MYOZEN K, KOCHI Y, SHIMANE K, et al. Regulatory polymorphisms in EGR2 are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(11): 2313–2320.
- [26] MORITA K, OKAMURA T, SUMITOMO S, et al. Emerging roles of Egr2 and Egr3 in the control of systemic autoimmunity [J]. *Rheumatology*, 2016, 55(2): ii76–ii81.
- [27] DAI R, HEID B, XU X, et al. EGR2 is elevated and positively regulates inflammatory IFN γ production in lupus CD4⁺ T cells [J]. *BMC Immunol*, 2020, 21(1): 41.
- [28] KARNOPP T E, CHAPACAI S F, FREITAS E C, et al. Lupus animal models and neuropsychiatric implications [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(7): 2535–2545.
- [29] MORITA K, OKAMURA T, INOUE M, et al. Egr2 and Egr3 in regulatory T cells cooperatively control systemic autoimmunity through Ltbp3-mediated TGF- β 3 production [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(50): E8131–E8140.
- [30] ANDREWS B S, EISENBERG R A, THEOFILOPOULOS A N, et al. Spontaneous murine lupus-like syndromes. Clinical and immunopathological manifestations in several strains [J]. *J Exp Med*, 1978, 148(5): 1198–1215.
- [31] MCPHEE C G, BUBIER J A, SPROULE T J, et al. IL-21 is a double-edged sword in the systemic lupus erythematosus-like disease of BXSB. Yaa mice [J]. *J Immunol*, 2013, 191(9): 4581–4588.
- [32] 周素荣, 刘传玉, 徐世正, 等. SLE 的 BXSB 小鼠模型病情进展状况的研究 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2002, 18(2): 112–114.
- ZHOU S R, LIU C Y, XU S Z, et al. The study of pathological severity in lupus-prone BXSB mice [J]. *Chin J Lepr Skin Dis*, 2002, 18(2): 112–114.
- [33] WAN S, XIA C, MOREL L. IL-6 produced by dendritic cells from lupus-prone mice inhibits CD4⁺ CD25⁺ T cell regulatory functions [J]. *J Immunol*, 2007, 178(1): 271–279.
- [34] 邹桂香, 段新旺, 牛海涛. 系统性红斑狼疮小鼠肠道微生物与抗 dsDNA 抗体水平的相关性 [J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(2): 195–200.
- ZOU G X, DUAN X W, NIU H T. Correlation between gut microbiota and anti-dsDNA antibody in the mouse model of systemic lupus erythematosus [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2018, 26(2): 195–200.
- [35] SANG A, ZHENG Y Y, YIN Y, et al. Dysregulated cytokine production by dendritic cells modulates B cell responses in the NZM2410 mouse model of lupus [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e102151.
- [36] 钟荣玉, 段新旺, 牛海涛. 一种皮肤型狼疮小鼠模型的鉴定 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(2): 187–192.
- ZHONG R Y, DUAN X W, NIU H T. Identification of a new mouse model of cutaneous lupus erythematosus [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2019, 27(2): 187–192.
- [37] ZHAO H, WEN Z, XIONG S. Activated lymphocyte-derived

- DNA drives glucose metabolic adaptation for inducing macrophage inflammatory response in systemic lupus erythematosus [J]. *Cells*, 2023, 12(16): 2093.
- [38] SUN W, YAN S, YANG C, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate lupus by inducing M2 macrophage polarization and regulatory T cell expansion in MRL/lpr mice [J]. *Immunol Invest*, 2022, 51(6): 1785–1803.
- [39] YANG J, POSPISIL R, RAY S, et al. Investigations of a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) model of systemic lupus erythematosus (SLE), BAFF and its receptors [J]. *PLoS One*, 2009, 4(12): e8494.
- [40] DIAO L, TAO J, WANG Y, et al. Co-delivery of dihydroartemisinin and HMGB1 siRNA by TAT-modified cationic liposomes through the TLR4 signaling pathway for treatment of lupus nephritis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 8627–8645.
- [41] SHEN L, ZHU Y, HAN L, et al. A novel monoclonal antibody against human B7-1 protects against chronic graft-vs.-host disease in a murine lupus nephritis model [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(5): 14.
- [42] 力弘, 章蕴毅, 黄晞益, 等. 小鼠系统性红斑狼疮样综合征的诱导及病变特征 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2004, 23(8): 480–484.
- LI H, ZHANG Y Y, HUANG X Y, et al. Induction and characteristics of systemic lupus erythematosus syndrome in mice [J]. *Chin J N Drugs Clin Remed*, 2004, 23(8): 480–484.
- [43] QIAO B, WU J, CHU Y W, et al. Induction of systemic lupus erythematosus-like syndrome in syngeneic mice by immunization with activated lymphocyte-derived DNA [J]. *Rheumatology*, 2005, 44(9): 1108–1114.
- [44] KOGA T, ICHINOSE K, KAWAKAMI A, et al. Current insights and future prospects for targeting IL-17 to treat patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 624971.
- [45] RUIZ J T, LUJÁN L, BLANK M, et al. Adjuvants- and vaccines-induced autoimmunity: animal models [J]. *Immunol Res*, 2017, 65(1): 55–65.
- [46] ASCHMAN T, SCHAFFER S, BINIARIS GEORGALLIS S I, et al. Interferon lambda regulates cellular and humoral immunity in pristane-induced lupus [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11747.
- [47] PANNU N, BHATNAGAR A. Oxidative stress and immune complexes: pathogenic mechanisms in pristane induced murine model of lupus [J]. *Immunobiology*, 2020, 225(1): 151871.
- [48] LEE P Y, WEINSTEIN J S, NACIONALES D C, et al. A novel type I IFN-producing cell subset in murine lupus [J]. *J Immunol*, 2008, 180(7): 5101–5108.
- [49] 罗彦彦, 林有坤, 黄翠丽, 等. 肝细胞浆蛋白诱导系统性红斑狼疮兔模型的实验研究 [J]. *免疫学杂志*, 2011, 27(8): 710–714.
- LUO Y Y, LIN Y K, HUANG C L, et al. A rabbit model of systemic lupus erythematosus induced by immunization of hepatic cytoplasmic protein [J]. *Immunol J*, 2011, 27(8): 710–714.
- [50] 臧星星, 马宝骊, 柏峻, 等. 空肠弯曲菌 HSP43 诱导自身抗体产生 [J]. *中国免疫学杂志*, 1996, 17(5): 279–282.
- ZANG X X, MA B L, BAI J, et al. *Campylobacter jejuni* HSP43 induces autoantibody production [J]. *Chin J Immunol*, 1996, 17(5): 279–282.
- [51] 陈海霞, 李雯, 周春骄, 等. 柴胡多糖对空肠弯曲菌离体再刺激狼疮样小鼠脾细胞作用研究 [J]. *药学报*, 2016, 51(7): 1098–1104.
- CHEN H X, LI W, ZHOU C J, et al. Effect of *Bupleurum* polysaccharides on splenocytes from lupus like mouse re-challenged with *Campylobacter jejuni*-S131 *in vitro* [J]. *Acta Pharm Sin*, 2016, 51(7): 1098–1104.
- [52] 孙兵, 马宝骊, 谢雅莉. 甲醛化空肠弯曲菌(CJ-S131)与佐剂诱导的自身免疫动物模型 [J]. *上海免疫学杂志*, 1991, 11(5): 257–260.
- SUN B, MA B L, XIE Y L. An animal model of autoimmunity induced by formaldehyde treated CJ-S131 and freunds complete adjuvant [J]. *Shanghai J Immunol*, 1991, 11(5): 257–260.
- [53] 刘文斌, 杨秀敏, 周宁, 等. 空肠弯曲杆菌与弗氏完全佐剂诱导系统性红斑狼疮样小鼠模型的建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2009, 17(5): 341–344.
- LIU W B, YANG X M, ZHOU N, et al. Establishment of a mouse model of systemic lupus erythematosus induced by *Campylobacter jejuni* and complete friend's adjuvant [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2009, 17(5): 341–344.
- [54] 陆叶, 欧颖烨, 力弘. 空肠弯曲菌诱导系统性红斑狼疮样小鼠模型的优化 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 23(6): 343–348.
- LU Y, OU Y Y, LI H. Optimization of a mouse model of systemic lupus erythematosus induced by *Campylobacter jejuni*-S131 [J]. *Chin J Clin Pharm*, 2014, 23(6): 343–348.
- [55] 张娟, 尚德静. Toll 样受体 4 (TLR4) 信号通路及其靶向药物的研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(7): 657–662.
- ZHANG J, SHANG D J. Research progress of TLR4 signaling pathway and its targeted drugs [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2021, 37(7): 657–662.
- [56] 孙丹, 黄旭光, 王大宁, 等. LPS 诱导 MRL/lpr 小鼠系统性红斑狼疮模型的建立 [J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2018, 27(10): 810–814.
- SUN D, HUANG X G, WANG D N, et al. Establishment of systemic lupus erythematosus model induced by LPS in MRL/lpr mice [J]. *J Logist Univ PAP (Med Sci)*, 2018, 27(10): 810–814.
- [57] LEWIS R M, ARMSTRONG M Y, ANDRÉ-SCHWARTZ J, et al. Chronic allogeneic disease. I. Development of glomerulonephritis [J]. *J Exp Med*, 1968, 128(4): 653–679.
- [58] 韩莲花, 蔡磊, 朱莹, 等. 慢性移植植物抗宿主病狼疮样肾炎小鼠模型的建立及免疫病理学鉴定 [J]. *现代免疫学*, 2014, 34(2): 115–119.
- HAN L H, CAI L, ZHU Y, et al. Development of, and

- pathological evaluation of murine lupus nephritis model of chronic graft-versus-host disease [J]. *Curr Immunol*, 2014, 34(2): 115–119.
- [59] VIA C S. Advances in lupus stemming from the parent-into-F1 model [J]. *Trends Immunol*, 2010, 31(6): 236–245.
- [60] LI W, TITOV A A, MOREL L. An update on lupus animal models [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(5): 434–441.
- [61] HALKOM A, WU H, LU Q. Contribution of mouse models in our understanding of lupus [J]. *Int Rev Immunol*, 2020, 39(4): 174–187.
- [62] GUNAWAN M, HER Z, LIU M, et al. A novel human systemic lupus erythematosus model in humanised mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16642.
- [63] CHEN J, LIAO S, XIAO Z, et al. The development and improvement of immunodeficient mice and humanized immune system mouse models [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1007579.
- [64] CHEN J, LIAO S, ZHOU H, et al. Humanized mouse models of systemic lupus erythematosus: opportunities and challenges [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 816956.
- [65] ANDRADE D, REDECHA P B, VUKELIC M, et al. Engraftment of peripheral blood mononuclear cells from systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome patient donors into BALB-RAG-2^{-/-} IL-2R γ ^{-/-} mice; a promising model for studying human disease [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(9): 2764–2773.
- [66] DUCHOSAL M A, MCCONAHEY P J, ROBINSON C A, et al. Transfer of human systemic lupus erythematosus in severe combined immunodeficient (SCID) mice [J]. *J Exp Med*, 1990, 172(3): 985–988.
- [67] ZHOU S, LI Q, ZHOU S, et al. A novel humanized cutaneous lupus erythematosus mouse model mediated by IL-21-induced age-associated B cells [J]. *J Autoimmun*, 2021, 123: 102686.
- [68] LI Z Y, CAI M L, QIN Y, et al. Age/autoimmunity-associated B cells in inflammatory arthritis: an emerging therapeutic target [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1103307.
- [69] 王超玄, 孙航. 基因敲除小鼠技术的研究进展 [J]. *生物工程学报*, 2019, 35(5): 784–794.
WANG C X, SUN H. Progress in gene knockout mice [J]. *Chin J Biotech*, 2019, 35(5): 784–794.
- [70] CANCRO M P. Age-associated B cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 315–340.
- [71] WANG M, PENG Y, LI H, et al. From monogenic lupus to TLR7/MyD88-targeted therapy [J]. *Innovation*, 2022, 3(5): 100299.
- [72] NICKERSON K M, CHRISTENSEN S R, SHUPE J, et al. TLR9 regulates TLR7- and MyD88-dependent autoantibody production and disease in a murine model of lupus [J]. *J Immunol*, 2010, 184(4): 1840–1848.
- [73] SHARMA S, CAMPBELL A M, CHAN J, et al. Suppression of systemic autoimmunity by the innate immune adaptor STING [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(7): E710–E717.
- [74] CHYUAN I T, TZENG H T, CHEN J Y. Signaling pathways of type I and type III interferons and targeted therapies in systemic lupus erythematosus [J]. *Cells*, 2019, 8(9): 963.
- [75] HAN X, VESELY M D, YANG W, et al. PD-1H (VISTA)-mediated suppression of autoimmunity in systemic and cutaneous lupus erythematosus [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(522): eaax1159.
- [76] DETERRE P, BERTHELIER V, BAUVOIS B, et al. CD38 in T- and B-cell functions [J]. *Chem Immunol*, 2000, 75: 146–168.
- [77] DOMÍNGUEZ-PANTOJA M, LÓPEZ-HERRERA G, ROMERO-RAMÍREZ H, et al. CD38 protein deficiency induces autoimmune characteristics and its activation enhances IL-10 production by regulatory B cells [J]. *Scand J Immunol*, 2018, 87(6): e12664.
- [78] PAVÓN E J, ZUMAQUERO E, ROSAL-VELA A, et al. Increased CD38 expression in T cells and circulating anti-CD38 IgG autoantibodies differentially correlate with distinct cytokine profiles and disease activity in systemic lupus erythematosus patients [J]. *Cytokine*, 2013, 62(2): 232–243.
- [79] MORAND E F, FERNANDEZ-RUIZ R, BLAZER A, et al. Advances in the management of systemic lupus erythematosus [J]. *BMJ*, 2023, 383: e073980.
- [80] 阎雨, 方莲花, 杜冠华. 系统性红斑狼疮动物模型研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(4): 428–433.
YAN Y, FANG L H, DU G H. Research progress of animal models of systemic lupus erythematosus [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2015, 23(4): 428–433.
- [81] 吴岚, 蔡同凯, 张立超, 等. 系统性红斑狼疮动物模型及其发病机制研究进展 [J]. *药实践杂志*, 2018, 36(6): 481–483, 492.
WU L, CAI T K, ZHANG L C, et al. Study on animal models and mechanisms of systemic lupus erythematosus [J]. *J Pharm Pract*, 2018, 36(6): 481–483, 492.

[收稿日期] 2024-01-30