

程齐, 丁樱, 徐闪闪, 等. 基于数据挖掘的紫癜性肾炎动物模型分析 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(4): 513-522.  
CHENG Q, DING Y, XU S S, et al. Henoch-Schönlein purpura nephritis animal model based on data mining [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(4): 513-522.  
Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2024.04.012

# 基于数据挖掘的紫癜性肾炎动物模型分析

程齐<sup>1</sup>, 丁樱<sup>1,2\*</sup>, 徐闪闪<sup>2</sup>, 代彦林<sup>2</sup>, 韩姗姗<sup>2</sup>, 黄欣<sup>1</sup>

(1. 河南中医药大学儿科医学院, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院儿童医院, 郑州 450000)

**【摘要】 目的** 基于文献挖掘探讨紫癜性肾炎动物模型的造模特点, 为制备规范化的紫癜性肾炎动物模型提供参考。**方法** 通过计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed 中英文数据库中相关研究文献, 获取近 20 年紫癜性肾炎动物实验文献, 将实验动物种类、造模方法、给药剂量、给药周期、成模标准及检测指标进行人工筛选, 应用 Microsoft Excel 2021 软件建立数据库并进行统计分析, 运用 SPSS Modeler 18.0 对高频指标进行关联规则分析并运用 Cytoscape 3.6.1 软件对关联网络图进行可视化升级。**结果** 归纳总结符合纳入标准的 106 篇文献, 建立紫癜性肾炎动物模型多选用 SD 大鼠和 KM 小鼠, 造模方式多选用药源性诱导, 造模药物以牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA) + 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) + 四氯化碳 (carbon tetrachloride, CCl<sub>4</sub>) + 蓖麻油、卵白蛋白 (ovalbumin, OVA) + 弗氏完全佐剂、麦胶蛋白 + 印度墨水、牛血清白蛋白 + 葡萄糖菌肠毒素 B (staphylococcus enterotoxin B, SEB) 复刻紫癜性肾炎吻合度较高的动物模型, 周期一般在 5 ~ 14 周, 成模标准多选用皮肤紫癜, 尿红细胞数增多, 尿蛋白阳性, 肾组织可见肾小球系膜增生及以免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 为主的免疫复合物沉积于小血管表示造模成功。检测指标共涉及 36 个医学指标, 其中肾及尿液相关的检测指标 23 个, 血液相关检测指标 9 个, 其中使用频率 ≥ 10% 的有 24 h 尿蛋白定量、白细胞介素、肾病理、尿红细胞计数、IgA 及循环免疫复合物 (circulation immune complex, CIC)、肌酐 (creatinine, Cr) 等 10 个指标, 对高频指标进行聚类分析, 结果表明多采用 24 h 尿蛋白定量-白细胞介素-肾病理-尿红细胞数-IgA 综合评价模型。**结论** 现有的紫癜性肾炎动物实验多选用 SD 雄性大鼠和 KM 雌性小鼠, 造模方式多采用药源性诱导, 其中瘀热证复合 IgA 肾病法 (病证结合法) 具有重复性强、成模率高的优点, 可为 HSPN 动物实验模型选择提供参考。

**【关键词】** 紫癜性肾炎; 动物模型; 数据挖掘; 基础研究

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 04-0513-10

## Henoch-Schönlein purpura nephritis animal model based on data mining

CHENG Qi<sup>1</sup>, DING Ying<sup>1,2\*</sup>, XU Shanshan<sup>2</sup>, DAI Yanlin<sup>2</sup>, HAN Shanshan<sup>2</sup>, HUANG Xin<sup>1</sup>

(1. School of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Children's Hospital of the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Corresponding author: DING Ying. E-mail: dingying3236@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the modeling of Henoch-Schönlein purpura nephritis based on data mining, and to provide a reference for the preparation of a standardized Henoch-Schönlein purpura nephritis animal model. **Methods** We searched the CNKI, Wanfang Data, VIP, China Biomedical Literature Database, and PubMed Chinese-English Database by computer to obtain studies of animal experiments relating to Henoch-Schönlein purpura nephritis in the past 20 years. The species, modeling method, dosage, dosing cycle, modeling standards, and detection indexes were

**【基金项目】** 国家自然科学基金 (81873343), 国医大师传承工作室建设项目 (国中医药办人教函 [2022] 245 号)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (81873343), Construction Project of Traditional Chinese Medicine Master Inheritance Studio (No. 245 [2022] of the Office of Traditional Chinese Medicine).

**【作者简介】** 程齐, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治小儿肾病的研究。Email: 17803867916@163.com

**【通信作者】** 丁樱, 学士, 国医大师, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中医药防治儿科免疫疾病研究。Email: dingying3236@sina.com

screened manually, and a database was established by using Microsoft Excel 2021 software for statistical analysis. The association rules of high-frequency indicators were analyzed using SPSS Modeler 18.0, and Cytoscape 3.6.1 was used to visually upgrade the association network diagram. **Results** A total of 106 articles that met the inclusion criteria were summarized. SD rats and KM mice were the mostly commonly used animal models of Henoch-Schönlein purpura nephritis and most studies used drug-induced models. Bovine serum albumin (BSA) + lipopolysaccharide (LPS) + carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) + castor oil, ovalbumin (OVA) + Freund's complete adjuvant, gliadin + Indian ink, and BSA + staphylococcal enterotoxin B (SEB) were used to produce the animal models, generally with cycles of 5 ~ 14 weeks. The standard of modeling was skin purpura and increased numbers of urine red blood cells. Proteinuria, glomerular mesangial hyperplasia in kidney tissue, and immune complex mainly composed of immunoglobulin A (IgA) deposited in small blood vessels indicated successful modeling. There were 36 medical indexes, including 23 indexes related to the kidney and urine and nine indexes related to blood. Among these, 10 indexes, such as 24 h urine protein quantification, interleukin, renal pathology, urine red blood cell count, IgA, circulating immune complex and creatinine were used in  $\geq 10\%$  of cases. Cluster analysis of high-frequency indicators showed that the comprehensive evaluation model of 24 h urinary protein quantification + interleukin + renal pathology + urinary red blood cell count + IgA was mostly used. **Conclusions** Most existing animal models of Henoch-Schönlein purpura nephritis have used male SD rats or female Kunming mice, and most models were induced by drugs. Among these, the method of stasis-heat syndrome combined with IgA nephropathy (disease-syndrome combination method) has the advantages of good repeatability and a high modeling rate, and may thus provide a reference for the selection of animal experimental models of Henoch-Schönlein purpura nephritis.

**[Keywords]** Henoch-Schönlein purpura nephritis; animal model; data mining; basic research

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

紫癜性肾炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN) 主要是由 IgA 引起炎症变态反应造成肾小球及肾小管损伤,多发生于儿童时期的继发性肾病,主要临床表现为皮肤紫癜、关节肿痛、胃肠道出血、肾病理出现肾小球系膜增生、新月体形成及(或)节段性病变<sup>[1-3]</sup>。该病复发率高、易反复、病程迁延难愈、发病率逐年升高,危害儿童的生命健康<sup>[4]</sup>。为攻克 HSPN 临床诊疗这一医学难题,HSPN 相关的基础实验研究越来越多,但目前无公认统一的 HSPN 动物模型,鉴于直接采用人体实验不符合医学伦理学的局限性,制备统一规范化的 HSPN 动物模型对确定病因及发病机制及未来新药研发等具有重要的作用。本文对近 20 年来 HSPN 相关文献进行了全面的检索和分析,重点筛选国内外公开发表的 HSPN 动物模型相关文献,对文献中 HSPN 动物模型的动物种类、建模方法、指标评价等进行归纳和总结,为标准化 HSPN 动物模型的建立提供有价值的参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源及检索方式

在中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (Wangfang Data)、维普中文期刊服务平台 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 四大中文数据库以

“紫癜性肾炎 AND 肾型过敏性紫癜 AND 紫癜肾 AND 肾型紫癜 AND 过敏性紫癜 AND IgA AND 肾小球肾炎 AND 肾炎 AND IgA AND 皮肤紫癜 AND 血尿 AND 蛋白尿 AND 免疫复合物 AND 肌酐 AND 尿素氮” AND “动物模型 AND 大鼠 AND 小鼠 AND 兔”为主题词;在 PubMed 英文数据库中以“Henoch-Schönlein purpura nephritis” AND “Henoch purpura nephritis” AND “anaphylatic purpura nephritis” AND “HSPN” AND “animal model” AND “rat” AND “mice” AND “rabbit”为主题词检索 2000 年 1 月 ~ 2023 年 5 月的文献。

### 1.2 纳排标准

#### 1.2.1 纳入标准

使用动物模型进行 HSPN 疾病研究的实验性文献。

#### 1.2.2 排除标准

(1) 研究 HSPN 非动物实验、体外实验、临床报道、会议论文、文献综述、科技成果等文献;(2) 未明确记录实验动物种类、建模方法、检测指标的文献;(3) 实验设计不符合动物伦理的文献;(4) 同一作者期刊发表与毕业论文重复的文献仅选取数据最全的;(5) 实验数据错误或脱漏的文献。

### 1.3 建立数据库

根据纳排标准对文献进行筛选,在 Excel 2021 表格中录入符合纳入标准的文献中实验动物种类、

造模方式、造模周期、成模标准、检测指标等数据,同时参照《常用医药研究动物模型》<sup>[5]</sup>将实验动物名称等进行规范,建立 HSPN 动物模型数据库。

1.4 统计学分析

使用 Excel 2021 软件统计实验动物种类、造模方法、给药剂量、造模周期、成模标准、检测指标进行频数分析,对使用频数 ≥ 10 的检测指标使用 SPSS Modeler 18.0 进行关联规则分析并运用 Cytoscape 3.6.1 对结果进行可视化展示。

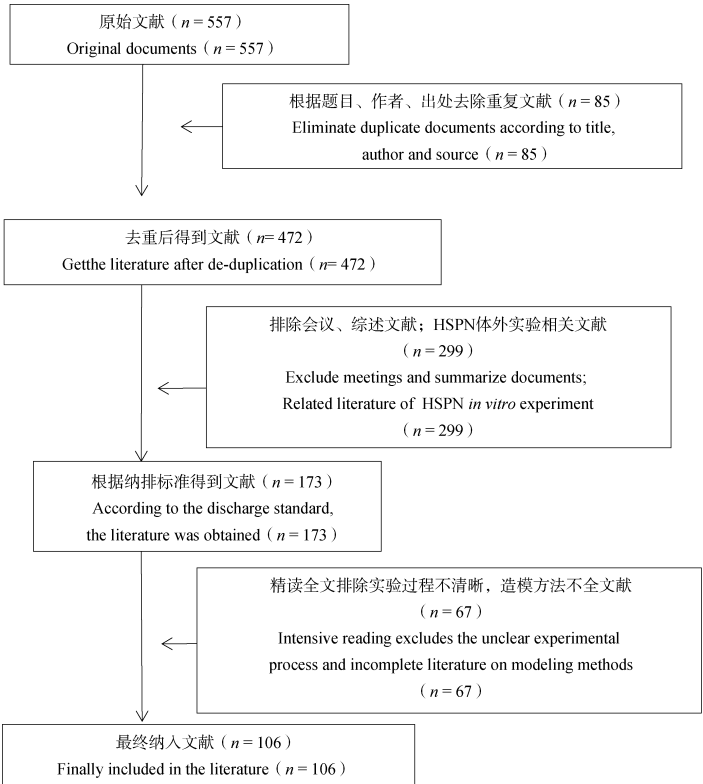


图 1 文献筛选流程图  
Figure 1 Flow chart of literature screening

2.2 实验动物品类

本研究纳入文献中,建立 HSPN 模型的动物种类主要有 SD 大鼠、KM 小鼠、C57BL/6 小鼠、Wistar 大鼠、日本大耳白兔、BALB/c 小鼠、ICR 小鼠,其中使用频数排名前两位的分别为 SD 大鼠(39 次,36.79%)与 KM 小鼠(28 次,26.41%)。实验动物品系分布情况见表 1,实验动物性别及频次见表 2。

2.3 造模方式及 优缺点

2.3.1 给药方式

可将纳入文献中造模方式归纳为药源性免疫复合法、病证结合 2 大类,其中药源使用频数排名前 4 的依次为 BSA + LPS + CCl4(33 次,31.13%)、卵白蛋白(OVA) + 弗氏完全佐剂(24 次,22.64%)、麦

2 结果

2.1 文献纳入结果

初步检索到中国知网 112 篇、万方 160 篇、维普 95 篇、中国生物医学文献 166 篇、PubMed 24 篇,共 557 篇,剔除重复文献 85 篇,通过阅读、摘要后剔除非动物实验、综述、会议类等共 299 篇,仔细阅读全文后剔除关于实验过程描述不清晰、造模方法不详等不符合标准的文献,最终纳入 106 篇(见图 1)。

表 1 实验动物品系频数分布

| Table 1 Frequency distribution of experimental animal strains |  |                 |                   |
|---------------------------------------------------------------|--|-----------------|-------------------|
| 动物种类                                                          |  | 频次/次            | 频次/总数/%           |
| Animal species                                                |  | Frequency/times | Frequency/total/% |
| SD 大鼠                                                         |  | 39              | 36.79             |
| SD rats                                                       |  |                 |                   |
| KM 小鼠                                                         |  | 28              | 26.41             |
| KM mice                                                       |  |                 |                   |
| C57BL/6 小鼠                                                    |  | 14              | 13.21             |
| C57BL/6 mice                                                  |  |                 |                   |
| Wistar 大鼠                                                     |  | 11              | 10.38             |
| Wistar rats                                                   |  |                 |                   |
| 日本大耳白兔                                                        |  | 9               | 8.49              |
| Japanese big-eared white rabbit                               |  |                 |                   |
| BALB/c 小鼠                                                     |  | 3               | 2.83              |
| BALB/c mice                                                   |  |                 |                   |
| ICR 小鼠                                                        |  | 2               | 1.89              |
| ICR mice                                                      |  |                 |                   |

表 2 实验动物性别及频数

Table 2 Sex and frequency of experimental animals

| 动物性别<br>Gender of animals         | 应用范围<br>Applied range                                                                                                                                                                                        | 频次/次<br>Frequency/times | 频次/总数/%<br>Frequency/total/% |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 雄性<br>Male                        | 应用范围较广,多种方法均有<br>Application range is wide, and there are many methods                                                                                                                                       | 35                      | 33.02                        |
| 雌性<br>Female                      | 麦胶蛋白 + 印度墨水<br>Glutenin + Indian ink                                                                                                                                                                         | 27                      | 25.47                        |
| 雌雄各半<br>Half male and half female | 卵白蛋白 + 弗氏完全佐剂病症结合法<br>Combination of ovalbumin + Freund's<br>complete adjuvant for diseases                                                                                                                  | 24                      | 22.64                        |
| 雌雄兼用<br>Both male and female      | 牛血清白蛋白(BSA) + 脂多糖(LPS) + 四氯化碳(CCl <sub>4</sub> )<br>病证结合法<br>Combination of disease and syndrome with bovine serum<br>albumin (BSA) + lipopolysaccharide (LPS) + carbon<br>tetrachloride (CCl <sub>4</sub> ) | 13                      | 12.26                        |
| 未明确说明<br>Not clearly stated       | BSA + LPS + CCl <sub>4</sub> 或卵白蛋白病症结合法<br>BSA + LPS + CCl <sub>4</sub> or ovalbumin disease combination method                                                                                              | 7                       | 6.61                         |

胶蛋白 + 印度墨水(22 次,20.75%)、牛血清白蛋白 + 葡萄糖菌肠毒素 B(SEB)(17 次,16.03%)。病证结合造模方式多选用热性药物干姜 + 萆薢 + 胡椒建立血热证动物模型,然后在抗原免疫过敏刺激下复合成 HSPN 动物模型。其中 SD 大鼠多用 BSA + LPS + CCl<sub>4</sub> 方法进行造模,而 KM 小鼠多选用口服麦胶蛋白 + 尾静脉注射印度墨水进行造模。具体实验动物造模方法见表 3。

2.3.2 瘀热证复合 BSA + LPS + CCl<sub>4</sub> 法

纳入的 106 篇文献中,张奕星等<sup>[6]</sup>首次综合瘀热证与 IgAN 动物模型,复合成 HSPN 模型。此外,武青等<sup>[7]</sup>、杨云等<sup>[8]</sup>、邱成英等<sup>[9]</sup>、谈晶晶等<sup>[10]</sup>、赵利平等<sup>[11]</sup>、JIANG 等<sup>[12]</sup>等参照并采用了该造模方法用来构建 HSPN 模型。造模给药方法:①IgAN 模型:以 4 mL/kg(400 mg/kg)隔日灌胃蒸馏水配制 10%的免疫原 BSA,连续 8 周;每周 1 次皮下注射 0.3 mL 蓖麻油 + 0.1 mL CCl<sub>4</sub>,连续 9 周;在第 6、8、10 及 12 周尾静脉注射 0.2 mL(0.05 mg)生理盐水配置的浓度为 0.025% LPS;②瘀热证:于第 9 ~ 12 周以 10 mL/kg(2.5 g/kg)隔日 1 次灌胃浓度为 25%的干姜水;③建模期间将室温调节至 30 ℃。

2.3.3 血热证复合Ⅲ型过敏反应原理法

李彦红等<sup>[13-14]</sup>依据金花等<sup>[27]</sup>利用热性蒙药诱发蒙医血热证启发,采取先将动物变为过敏体质,后注射抗原持续刺激激发过敏反应来构建 HSPN 模型。布力布丽·巴哈提等<sup>[15]</sup>、徐闪闪等<sup>[16]</sup>、王龙等<sup>[17]</sup>在探讨 HSPN 发病机制和药物对 HSPN 的作用机制等参考李彦红等<sup>[13]</sup>造模方法复制了 HSPN 模型。造模给药方法:①构建过敏体质:以 1:1:1 比

例将中药热性药干姜、萆薢、胡椒混合配成浓度为 15 g/100 mL 水溶液进行喂饮,每次 0.5 mL,每天 1 次;②连续抗原刺激致敏:以 1:1 比例混合的 0.5 mL 含 10 mg 卵白蛋白的生理盐水与 1 mL 弗氏完全佐剂乳化溶液腹腔注射,每周 1 次,连续 3 周;③抗原冲击激发过敏反应:结束腹腔注射后,以 10 mg/mL 体重在兔耳缘静脉注射含卵白蛋白的生理盐水 0.5 mL,大鼠采用尾静脉注射,注射量为 0.25 mL,同时使用在模型动物背部进行皮内注射含 0.3% 卵白蛋白的生理盐水 1 mL,分 5 点注射,每点 0.2 mL。

2.3.4 免疫复合法

韩冰虹等<sup>[18]</sup>、李艳杰等<sup>[19]</sup>、陈雷刚等<sup>[20]</sup>、YANG 等<sup>[21]</sup>等借鉴郑智华等<sup>[28]</sup> IgAN 动物造模方法口服抗原加网状内皮系统封闭法,进行 HSPN 动物造模。造模给药方法:①以 0.04 g/kg 体重尾静脉注射印度墨水,每周 1 次,连续 3 周;②第 4 周开始以每只 0.5 mL 隔天灌胃方式用 6 mmol/L HCl 的盐酸酸化饮用水配置的麦胶蛋白溶液灌胃,持续至 14 周末;③最后 3 d,以每只 0.2 mL 尾静脉注射用每 0.01 mmol/L HCL 酸化水、pH = 7.4 的 PBS 液溶解 1 mg 麦胶蛋白的混合液,每天 1 次,连续 3 次。

2.3.5 瘀热证复合 BSA + SEB 法

BSA + SEB 法最早见于刘志红等<sup>[29]</sup>于 1989 年研究 SEB 诱发 IgA 肾病模型,付芸芸等<sup>[22]</sup>、包琳<sup>[23]</sup>、李连朝等<sup>[24]</sup>运用并创新 BSA + SEB 造就 IgAN 模型,瘀热证 + IgAN 动物模型,复合成 HSPN 动物模型。造模给药方法:①以 4 mL/kg 体重隔日灌胃蒸馏水配置的浓度为 10%免疫原 BSA,持续 8 周;②于第 6、8、10、12 周尾静脉注射 0.2 mL 质量

表 3 造模方式

Table 3 Modeling Methods

| 造模类型<br>Modeling type                       | 造模方式<br>Modeling method                                                            | 所用试剂<br>Reagent                                                                 | 热性中药<br>Hot traditional Chinese medicine                                                                   | 造模原理<br>Modeling principle                                                                              | 造模周期<br>Modeling cycle | 优点<br>Advantage                                                                                                                              | 缺点<br>Disadvantage                                                                                                                            | 参考文献<br>References |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 病证结合<br>Combination of disease and syndrome | 瘀热证 + IgAN<br>Stagnation heat syndrome + IgAN                                      | BSA + LPS + CCl <sub>4</sub> + 蓖麻油<br>BSA + LPS + CCl <sub>4</sub> + castor oil | 25% 干姜水<br>25% dried ginger water                                                                          | BSA 外源性抗原刺激 IgA<br>BSA exogenous antigen stimulates IgA                                                 | 12 周<br>12 weeks       | 肾病理与临床 HSPN 病理变化一致, 实验动物死亡率低<br>Renal pathology is consistent with clinical HSPN pathology, and the mortality of experimental animals is low | 药物种类多, 操作复杂, 造模时间长<br>There are many kinds of drugs, complicated operation and long modeling time                                             | [ 6-12 ]           |
|                                             | 血热证 + Ⅲ型过敏反应原理法<br>Blood-heat syndrome + Type Ⅲ allergic reaction principle method | 卵白蛋白 + 弗氏完全佐剂 + Freund's complete adjuvant                                      | 干姜、草茛、胡椒 1:1:1 比例水溶液<br>A wat solution of dried gin, long pepper and pepper at a ratio of 1:1:1            | Ⅲ型超敏反应<br>Type Ⅲ hypersensitivity                                                                       | 6 周<br>6 weeks         | 药物种类简单、操作简单、重复性强、实验周期短<br>Simple drug types, simple operation, strong repeatability and short experimental period                            | 皮损非自发性, 可自行缓解<br>Skin lesions are not spontaneous and can be relieved by themselves                                                           | [ 13-17 ]          |
| 免疫复合法<br>Immune complex method              | IgAN 造模改进<br>Improvement of IgAN modeling                                          | 麦胶蛋白 + 印度墨水<br>Glutenin + Indian ink                                            | -                                                                                                          | 抗原 + 封闭网状内皮系统<br>Antigen + closed reticuloendothelial system                                            | 14 周<br>14 weeks       | 操作可重复性强、IgA 沉积率高<br>Strong operation repeatability and high IgA deposition rate                                                              | 实验周期长, 皮损概率低, 且血尿症状不易出现<br>Experimental period is long, the probability of skin lesions is low, and hematuria symptoms are not easy to appear | [ 18-21 ]          |
| 病证结合<br>Combination of disease and syndrome | 瘀热证 + IgAN<br>Stagnation heat syndrome + IgAN                                      | BSA + SEB                                                                       | 干姜水<br>Dry ginger water                                                                                    | 破坏肝的网状内皮系统, IgA 不能被清除<br>Destroy the reticuloendothelial system of the liver, and IgA cannot be removed | 12 周<br>12 weeks       | 药物种类简单, 操作方便<br>Simple drug types and convenient operation                                                                                   | 实验药品毒副作用大, 操作不安全<br>Experimental drugs have great toxic and side effects and are unsafe to operate                                            | [ 22-24 ]          |
|                                             | 血热证 + IgAN<br>Blood-heat syndrome + IgAN                                           | 卵白蛋白 + 氢氧化铝凝胶 + LPS<br>OVA + Al(OH) <sub>3</sub> + LPS                          | 12.5 g/mL 干姜、胡椒、草茛 (1:1:1) 水溶液<br>12.5 g/mL water solution of dried ginger, pepper and long pepper (1:1:1) | 网状内皮系统清除功能缺陷<br>Reticular endothelial system eliminates functional defects                              | 5 周<br>5 weeks         | 操作简单, 造模时间短<br>Simple operation and short molding time                                                                                       | 皮肤瘀斑、瘀点持续时间较短, 且仅 1 周可自行缓解<br>Skin ecchymosis and petechiae last for a short time, and can be relieved by itself in only one week             | [ 25-26 ]          |

分数为 0.9% 的氯化钠溶液配制的 0.025% SEB;③同时用干姜灌胃造就瘀热模型,复合为 HSPN 动物模型。建模期间将室温调至 30℃。

2.3.6 血热证复合卵白蛋白法

张晓强等<sup>[25]</sup>、张艳菊等<sup>[26]</sup>参照中医血热证模型构建方法,首先建立阴虚火旺偏颇体质的实验动物模型,复感外邪同时口服抗原刺激封闭网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES),在 RES 清除功能障碍前提下抗原持续刺激黏膜免疫系统建立 HSP 大鼠动物模型。造模给药方法:①血热证动物模型:用 12.5 g/mL 干姜、胡椒、萆薢(1:1:1)水溶液灌胃,每只 0.14 g,每天 2 次,连续 3 周;②过敏反应实验:以 1 mg OVA、800 ng LPS、1%伊文思蓝、0.5 mL 生理盐水配置的 Al(OH)<sub>3</sub> 凝胶混合液腹腔注射,每只 1 mL,每周 1 次,连续 2 周;③以 1 mg OVA、800 ng LPS、0.5 mL Al(OH)<sub>3</sub> 凝胶混合生理盐水,第 2 次腹腔注射后 10 min 内,使用 1 mg OVA + 0.5 mL Al(OH)<sub>3</sub> + 800 ng LPS 混合的生理盐水外涂皮肤,每只 1 mL。

2.4 成模标准

2.4.1 西医成模标准

纳入文献中多以皮肤紫癜、蛋白尿、血尿、肾病理改变作为西医成模标准,使用频数排名依次是蛋白尿(64 次,13.82%)、肾病理(42 次,9.07%)、血

尿(38 次,8.21%)及皮肤紫癜(22 次,4.75%),另有 34 个研究采用了蛋白尿、血尿双标准复合成模标准。

2.4.2 中医成模标准

HSPN 中医病症结合动物模型研究较少,多数研究未对模型动物的中医证候进行判断,仅以西医成模标准说明造模成功。张晓强等<sup>[30]</sup>首次将“病证结合,病症统一”的思想引入 HSPN 动物模型的建立,实验采用热性中药灌胃法(干姜:胡椒:萆薢 = 1:1:1 比例混合)制造瘀热证动物模型。张艳菊等<sup>[26]</sup>以脂肪乳 + 50%乙醇 + 热性中药煎剂(干姜/花椒/肉桂)依据 HSP 中医辨证以湿热内蕴证最为多见,灌胃建立湿热内蕴证型。但上述多为研究者的主观判断,关于 HSPN 动物模型的中医证候判断仍缺少客观可行的统一标准。

2.5 检测指标

2.5.1 频数分布

纳入的 106 篇文献中,HSPN 动物模型的评价大多模拟临床患者出现的症状,主要包括行为学表现:如动物精神状况、摄食摄水量;皮肤状态:全身有无瘀斑瘀点,紫癜或皮损部位的病理组织免疫组化和电镜检查;关节有无疼痛、活动功能障碍;尿液指标检测:尿液气味、颜色,尿常规检查;血液指标测定:血常规、血液流变性、免疫荧光检查等;肾病

表 4 使用频率 ≥ 10 的检测指标  
Table 4 Detection indicators with frequency ≥ 10

| 检测指标<br>Detection indicator                       | 检测方法<br>Test methods                                                                        | 频次/次<br>Frequency/times | 频次/总数/%<br>Frequency/Total/% |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 24 h 尿蛋白定量<br>24 h urinary protein quantification | BCA 试剂盒/考马斯亮蓝法<br>BCA kit/coomassie brilliant blue method                                   | 64                      | 13.82                        |
| 白细胞介素<br>Interleukin                              | 酶联免疫吸附(ELISA)<br>Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA)                                   | 47                      | 10.15                        |
| 肾病理<br>Renal pathology                            | 光镜、透射电镜及免疫组化<br>Light microscope, transmission electron microscope and immunohistochemistry | 42                      | 9.07                         |
| 尿红细胞计数<br>Urinary red blood cell count            | 尿沉渣计数<br>Urine sediment count                                                               | 38                      | 8.21                         |
| IgA                                               | 免疫组化法<br>Immunohistochemical method                                                         | 37                      | 7.99                         |
| Cr                                                | 血清放射免疫分析<br>Serum radioimmunoassay                                                          | 34                      | 7.34                         |
| CIC                                               | 免疫组化法<br>Immunohistochemical method                                                         | 33                      | 7.12                         |
| 皮损<br>Skin lesion                                 | 肉眼观察、光镜<br>Visual observation, light microscope                                             | 22                      | 4.75                         |
| 尿素氮<br>Urea nitrogen                              | 免疫组化法<br>Immunohistochemical method                                                         | 20                      | 4.31                         |
| TNF-α                                             | PCR                                                                                         | 15                      | 3.24                         |

理变化:肾病理组织病理光镜、电镜和免疫组化检查。其中排名前 3 位的分别是 24 h 尿蛋白定量测定(64 次,13.82%)、白细胞介素(47 次,10.15%)、肾免疫病理检查(42 次,9.07%)。使用频率  $\geq 10$  的检测指标见表 4。

2.5.2 关联规则分析

运用统计学软件 SPSS Modeler 18.0 中的 Apriori 算法对录入 Excel 2021 表中模型检测指标进行关联规则分析,设置最低条件支持度  $\geq 10$ ,最小

规则置信度  $\geq 80\%$ ,运行可得到检测指标关联网图,之后运用 Cytoscape 3.6.1 软件对关联网图进行可视化升级。从图 2 关联规则网络发现,构建 HSPN 动物模型常用检测指标组合按支持度由高到低依次为 24 h 尿蛋白定量-肾病理、24 h 尿蛋白定量-尿红细胞计数、24 h 尿蛋白定量-白细胞介素、24 h 尿蛋白定量-IgA、24 h 尿蛋白定量-Cr,相关性较强的指标组合为 24 h 尿蛋白定量-白细胞介素-肾病理-尿红细胞计数-IgA。

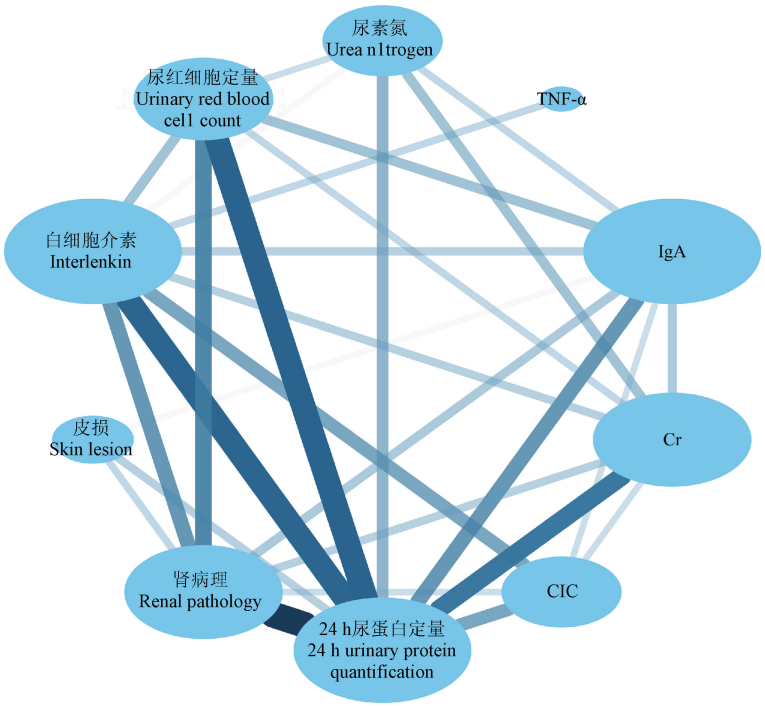


图 2 检测指标关联网  
Figure 2 Detection indicator association network

3 讨论

HSPN 是儿科临床常见的 HSP 累及肾造成肾小球及肾小管损害的疾病之一,是决定 HSP 患儿预后的关键指标之一,约 10% ~ 20% 患儿有发展为终末期肾病的风险,严重危害患儿的生命健康。目前,对于 HSPN 发病机制尚不十分明确,多数认为与免疫反应、炎症机制、凝血系统和基因易感等有关。现代医学多采用糖皮质激素联合环磷酰胺免疫抑制剂治疗,虽能缓解腹痛、关节痛症状,但对缓解肾病理损伤的疗效并不理想,动物实验可规避直接人体实验带来的风险,动物模型作为动物实验进行临床医学研究的关键,构建规范化的动物模型标准是开展动物实验研究的前提,故建立统一规范化的

HSPN 动物模型对探索 HSPN 病因、明确其发病机制及指导临床至关重要。

本文通过对现有的 HSPN 动物实验梳理发现, HSPN 动物实验多选用 SD 雄性大鼠和 KM 雌性小鼠,造模方式多采用药源性诱导,造模药物多选用 BSA + LPS + CCl<sub>4</sub> + 蓖麻油、牛血清白蛋白联合葡萄糖菌肠毒素、麦胶蛋白联合印度墨水、卵清蛋白联合弗氏完全佐剂。造模方式有药源性免疫复合法和病证结合合法两大类,其中在 IgAN 基础上改进的免疫复合法即采用麦胶蛋白联合印度墨水构建 HSPN 动物模型,此方法以 HSPN 重要抗体的麦胶蛋白进行免疫刺激,具有模型动物肾 IgA 沉积阳性率高的优点,但出现皮肤瘀斑概率低,且血尿症状不易出现,若同时加用热性中药灌胃,则可能增加

皮疹出现概率。病证结合法中的瘀热证结合 BSA + LPS + CCl<sub>4</sub> + 蓖麻油诱导的 HSPN 动物模型虽然创新了 HSPN 动物实验模型,但应用药物种类较多,造模过程操作复杂繁琐,皮下瘀斑瘀点出现率较低且实验过程动物的死亡率较高;血热证结合牛血清白蛋白联合葡萄糖菌肠毒素构建的 HSPN 模型实验操作只需两种药物,且操作方便,但使用的其中一种药物 SEB 毒副作用大,对实验动物及操作者存在安全隐患;瘀热证结合卵清蛋白联合弗氏完全佐剂构建的 HSPN 动物模型采用喂饮方式而非灌胃,一方面降低了因灌胃操作不当造成的动物死亡率,另一方面此方法造模时间较短,使用药物种类较少且操作较简便,但实验动物的皮肤瘀斑瘀点仅出现在局部,与临床 HSPN 皮疹分布特点不同;血热证结合卵白蛋白 + 氢氧化铝凝胶构建的 HSPN 模型实验操作简单,造模时间短,但模型大鼠皮损症状持续较短,仅 1 周自行缓解。HSPN 动物造模周期一般在 5 ~ 14 周,模型是否成功多选用蛋白尿、肾病理改变、血尿、皮肤紫癜进行判定,指标检测多采用 24 h 尿蛋白定量-白细胞介素-肾病理-尿红细胞计数-IgA 综合评价模型,其中热性中药(干姜:萆薢:胡椒 = 1:1:1)构建血热证结合卵清蛋白联合弗氏完全佐剂构建 IgAN 动物模型免疫复合的病证结合造模方法复刻的 HSPN 模型具有吻合度高、重复性较强、成模率高的特点。

上述紫癜肾动物模型在一定程度上模拟了 HSPN 的临床症状,但不能完全复制人类疾病。尤其是给药造模后集中于观察和检测皮损和肾病理是否改变,多趋向于现代医院的指标检测,与中医临床证候分型吻合度较低。建立成熟的 HSPN 动物模型,既要严格遵循疾病发生发展的变化规律,又要兼顾体现中医证候分型特色,还要有一套完整客观的指标评价体系,建议从 HSPN 病因出发,将行为学体系、生化指标体系、病理指标体系等体现中、西医病症特点的评价体系纳入到 HSPN 动物模型的探索中。结合 HSPN 相关发病机理、病证结合,如免疫功能紊乱、细胞炎性反应、凝血系统障碍和基因易感性等,从不同程度的皮肤、肾损伤,以及疾病和证候特征等方面,模拟人类 HSPN 发病机理、病灶特征过程,确认动物模型可靠性,突出中医辨证论治的特点。虽然现有的尚无统一标准的 HSPN 动物模型构建与评价标准,但通过本研究对 HSPN 动物模型应用现状和特点进行分析,以期对未来 HSPN 相关

研究提供参考价值。

## 参 考 文 献(References)

- [1] SESTAN M, JELUSIC M. Diagnostic and management strategies of IgA vasculitis nephritis/henoch-schönlein Purpura nephritis in pediatric patients: current perspectives [J]. *Pediatric Health Med Ther*, 2023, 14: 89-98.
- [2] 樊忠民, 刘光陵, 夏正坤, 等. 儿童紫癜性肾炎的临床病理分析 [J]. *中国全科医学*, 2009, 12(11): 966-968.  
FAN Z M, LIU G L, XIA Z K, et al. Clinical and pathological analysis of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children [J]. *Chin Gen Prac*, 2009, 12(11): 966-968.
- [3] 刘睿, 马路, 李长春. 儿童紫癜性肾炎临床与病理分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(6): 515-519.  
LIU R, MA L, LI C C. Clinical and pathological features of Henoch-Schönlein purpura nephritis in children [J]. *J Clin Pediatr*, 2015, 33(6): 515-519.
- [4] 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.
- [5] 苗明三, 朱飞鹏. 常用医药研究动物模型 [M]. 北京: 人民卫生出版社; 2017.  
Miao M S, Zhu F P. Commonly used animal models for pharmaceutical research [M]. Beijing: People's Medical Publishing House; 2017.
- [6] 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.  
ZHANG Y X, YUAN B, ZHOU L H, et al. Discussion on animal model of Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2014, 29(2): 548-550.
- [7] 武青, 袁斌, 徐建亚, 等. 槐杞黄颗粒对过敏性紫癜肾炎大鼠蛋白尿及肾组织 TGF-β1 表达的影响 [J]. *中成药*, 2014, 36(10): 2018-2022.  
WU Q, YUAN B, XU J Y, et al. Effect of Huaiqihuang Granules on proteinuria and expression of TGF-β1 of nephridial tissue in rats with HSPN [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2014, 36(10): 2018-2022.
- [8] 杨云, 马喜兴, 王大虎, 等. 丹参酮 II A 对过敏性紫癜肾炎小鼠肾组织中 Cosmc 和 AOPP 表达的影响及其治疗作用 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2019, 45(4): 867-871, 987.  
YANG Y, MA X X, WANG D H, et al. Influence of tanshinone II A on expressins of Cosmc and AOPP in kidney tissue of allergic purpura nephritis mice and its mechanism [J]. *J Jilin Univ Med Ed*, 2019, 45(4): 867-871, 987.
- [9] 邱成英, 邓颖云, 卢磊, 等. 紫草素对紫癜性肾炎大鼠肾脏的保护作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(20): 3250-3252, 3256.  
QIU C Y, DENG Y Y, LU L, et al. Protective effect of shikonin on kidney of rats with purpuric nephritis [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2020, 36(20): 3250-3252, 3256.
- [10] 谈晶晶, 沈理宇, 蔡梦旭. 匹多莫德对紫癜性肾炎模型大鼠

- 蛋白尿和肾组织的影响及其机制 [J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47(9): 1031–1036, 1043.
- TAN J J, SHEN L Y, CAI M X. Effect of pidotimod on proteinuria and renal tissue in rats with purpura nephritis and its action of mode [J]. J Guizhou Med Univ, 2022, 47(9): 1031–1036, 1043.
- [11] 赵利平, 梁卫章, 张俊民, 等. 甘草酸铵对过敏性紫癜性肾炎小鼠肾功能及 IL-23/STAT3 通路的影响 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(1): 74–79.
- ZHAO L P, LIANG W Z, ZHANG J M, et al. Effects of ammonium glycyrrhizinate on renal function and IL-23/STAT3 pathway in mice with Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2022, 21(1): 74–79.
- [12] JIANG M Y, LI W, XU X P, et al. Role of p300 in the pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis and as a new target of glucocorticoid therapy in mice [J]. Chin Med J, 2019, 132(16): 1942–1950.
- [13] 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.
- LI Y H, ZHU H, SUI X L, et al. Preliminary study to establish a rabbit model of allergic purpura [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2013, 21(5): 36–41, 103–104.
- [14] 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.
- LI Y H, HUANG L, ZHU H, et al. Comparison of blood immunological indexes in Henoch-Schönlein purpura rat and rabbit models and pediatric patients [J]. Chin J Comp Med, 2014, 24(1): 62–67, 13.
- [15] 布力布丽·巴哈提, 朱洪涛, 严媚. SOCS-3 及 HMGB1 表达水平与过敏性紫癜性肾炎发生发展的关系 [J]. 热带医学杂志, 2022, 22(7): 910–914, 1033.
- BULIBULI·B H T, ZHU H T, YAN M. The relation between SOCS-3, HMGB1 and the occurrence and development of rat model with purpura nephritis [J]. J Trop Med, 2022, 22(7): 910–914, 1033.
- [16] 徐闪闪, 王龙, 丁樱, 等. 基于核转录因子- $\kappa$ B 信号通路探讨清热止血方联合雷公藤多苷治疗紫癜性肾炎大鼠的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2881–2886.
- XU S S, WANG L, DING Y, et al. Mechanism of Qingre Zhixue Decoction combined with tripterygium glycosides on purpura nephritis rats based on nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(5): 2881–2886.
- [17] 王龙, 丁樱, 徐闪闪, 等. 基于 TXNIP/NLRP3/Caspase-1 通路探讨清热止血方联合雷公藤多苷治疗过敏性紫癜性肾炎模型大鼠的作用机制 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(4): 476–483.
- WANG L, DING Y, XU S S, et al. Based on TXNIP/NLRP3/Caspase-1 pathway to explore the mechanism of Qingre Zhixue Formula combined with *Tripterygium wilfordii* multiglycoside in the treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis in rats [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2023, 46(4): 476–483.
- [18] 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.
- HAN B H, ZHAO Y, JIN J C, et al. Discussion on the application of model with IgA nephrosis caused by gliadin in the study on anaphylactoid *Purpura* [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2001, 8(6): 379–381.
- [19] 李艳杰, 赵瑛, 王钧, 等. 肾炎 II 号水丸对紫癜性肾炎小鼠肾脏系膜区 CD71 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 1952–1954.
- LI Y J, ZHAO Y, WANG J, et al. Effect of Shenyang II Shuiwan on CD71 expression in mesangial region of kidney in mice with Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2010, 21(8): 1952–1954.
- [20] 陈雷刚, 杨晓静, 赵鸿, 等. 高同型半胱氨酸血症与胱硫醚- $\beta$ -合酶敲除小鼠紫癜性肾炎加重的相关性 [J]. 生物医学工程与临床, 2023, 27(1): 15–23.
- CHEN L G, YANG X J, ZHAO H, et al. Correlation of hyperhomocysteinemia and aggravation of Henoch-Schönlein purpura nephritis of cystathionine- $\beta$ -synthase knockout in mice [J]. Biomed Eng Clin Med, 2023, 27(1): 15–23.
- [21] YANG H, GUAN J, MA P, et al. Beneficial effects of qingzixiaoban granule on Henoch-Schönlein *Purpura* nephritis mice through inhibiting immune complex deposition and Th2 immunodeviation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 3050248.
- [22] 付芸芸, 袁斌, 周立华, 等. 丹芍颗粒 III 号诱导 Akt 磷酸化在治疗大鼠紫癜性肾炎中的作用 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 285–288.
- FU Y Y, YUAN B, ZHOU L H, et al. Effects of Danshao Granule III inducing p-Akt signal transduction pathway on the treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis rats [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(1): 285–288.
- [23] 包琳. 养阴凉血方治疗过敏性紫癜性肾炎的理论及实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学; 2010.
- BAO L. Yang Yin Liang Xue soup in the treatment of Henoch-schönlein *Purpura* nephritis role of theoretical and experimental research [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine; 2010.
- [24] 李连朝, 高彦彦, 任佳慧. 紫癜性肾炎大鼠在参芪蛇龙汤治疗下炎症反应及临床症状的变化 [J]. 川北医学院学报, 2020, 35(3): 384–387.
- LI L C, GAO Y Y, REN J H. Changes of inflammation and clinical symptoms in purpuric nephritis rats treated with Shenqizhulong Decoction [J]. J N Sichuan Med Coll, 2020, 35(3): 384–387.
- [25] 张晓强, 王娟, 刘品莉, 等. 基于中西医结合方法的大鼠过敏性紫癜模型的建立 [J]. 陕西中医, 2014, 35(8): 1093–1096.
- ZHANG X Q, WANG J, LIU P L, et al. Establishment of rat allergic purpura model based on integrated traditional Chinese

- and western medicine [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2014, 35(8): 1093-1096.
- [26] 张艳菊, 王昕泰, 杨燕. 湿热内蕴型过敏性紫癜动物模型的构建与评价 [J]. 北京中医药, 2022, 41(12): 1372-1376.
- ZHANG Y J, WANG X T, YANG Y. Construction and evaluation of animal model of Henoch-Schönlein purpura with damp-heat accumulation syndrome [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2022, 41(12): 1372-1376.
- [27] 金花, 杨丽敏, 侯咏梅. 蒙医血热证动物模型的建立及实验研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2008, 10(1): 122-124.
- JIN H, YANG L M, HOU Y M. Mongolian medicine based blood heat disease animal modeling [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med Mater Med, 2008, 10(1): 122-124.
- [28] 郑智华, 叶任高, 姜悦, 等. 饮食抗原对 IgA 肾病产生的影响 [J]. 中山医科大学学报, 1994, 15(1): 29-32.
- ZHENG Z H, YE R G, JIANG T, et al. The effect of diet antigen on IgA nephropathy in mice [J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 1994, 15(1): 29-32.
- [29] 刘志红, 黎磊石, 周虹, 等. 不同类型实验性 IgA 肾病的免疫病理与症候的联系 [J]. 金陵医院院刊, 1989, 2(4): 40-44.
- LIU Z H, LI L S, ZHOU H, et al. Relationship between immunopathology and symptoms of different types of experimental IgA nephropathy [J]. J Med Postgrad, 1989, 2(4): 40-44.
- [30] 张晓强, 刘品莉, 李孟芳, 等. 过敏性紫癜动物模型的研制思路 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2319-2321.
- ZHANG X Q, LIU P L, LI M F, et al. Thinking for establishing animal model of HSP [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2011, 26(10): 2319-2321.

[收稿日期] 2023-08-22

## 《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》2023 年版(即第 10 版)动物学/人类学类的核心期刊!

《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。

