

常见哮喘动物模型的建立方法与评价研究进展

罗世雄¹, 张 赛², 陈 慧²

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250)

[摘要] 支气管哮喘(简称哮喘)是一种以气道炎症、气道高反应性和气道重塑为特征的常见的慢性呼吸系统疾病,其发病机制复杂且具有异质性,涉及遗传、免疫、环境等多种因素。目前针对哮喘的治疗手段相对有限,深入探究哮喘的发病机制、探寻有效的治疗方法以及开发新型药物已成为当务之急。因此,哮喘动物模型的建立至关重要。然而,至今仍没有一种理想的哮喘动物模型能够全面、准确地复刻人类哮喘发生与发展的所有特征。本文对近5年来哮喘动物模型建立方法的研究进展进行了系统梳理,详细综述了常见实验动物(如小鼠、大鼠、豚鼠)、常见致敏剂(包括卵清蛋白、屋尘螨、脂多糖、甲苯二异氰酸酯),以及用常见实验动物及致敏剂建立哮喘动物模型的方法,并对这些模型的优缺点和适用范围进行了客观评价。本文总结了哮喘模型的评价指标,涉及行为学、肺功能、病理学、免疫学、药效学等多个方面。难治性哮喘动物模型的建立方式虽尚未完善,但通过相关文献检索,总结了难治性哮喘动物模型造模的几种思路,旨在为相关研究提供有价值的参考。根据现有的科学技术,笔者推测未来哮喘动物模型的研究将更加聚焦于临床相关性、技术创新以及多学科融合。具体而言,未来哮喘动物模型将通过多重致敏原联合诱导并应用基因编辑等新技术,提升模型的临床相关性,实现模型的多样化与个性化,并使用生物成像、传感技术动态监测哮喘气道炎症及气道重塑等相关反应,甚至可利用芯片技术寻找动物模型替代方法,最终致力于开发出更能模拟人类哮喘复杂性和异质性的多因素复合模型。

[关键词] 哮喘; 动物模型; 评价指标; 致敏剂

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2025)02-0167-09



Research Progress in Establishment and Evaluation of Common Asthma Animal Models

LUO Shixiong¹, ZHANG Sai², CHEN Hui²

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China)

Correspondence to: CHEN Hui (ORCID:0009-0003-2757-8486), E-mail: erkechenhui@sohu.com

[ABSTRACT] Bronchial asthma (hereinafter referred to as asthma) is a common chronic respiratory disease characterized by airway inflammation, airway hyperresponsiveness, and airway remodeling. Its pathogenesis is highly complex and heterogeneous, involving multiple factors such as genetics, immunity, and environmental exposure. Currently, therapeutic options for asthma remain relatively limited, making it an urgent priority to explore its underlying mechanisms, identify effective treatment strategies, and develop new drugs. In this context, the establishment of animal models for asthma plays an irreplaceable and crucial role. However, to date, no single ideal animal model has been able to fully and accurately replicate all the features of the onset and progression of human asthma. This study systematically reviews the research progress over the past five years in the establishment methods of asthma animal models. It provides a detailed overview of commonly used experimental animals (such as mice, rats, and guinea pigs), frequently used sensitizing agents (including ovalbumin, house dust mite, lipopolysaccharide, and toluene diisocyanate), and the methods for establishing asthma models using these animals and sensitizers. This study also presents an objective evaluation of the advantages, limitations, and applicability of each model.

[基金项目] 天津市教委科研计划项目“基于EGFR/MPAK信号通路研究小青龙汤抑制哮喘气道黏液高分泌的效应及作用机制”(2022KJ177)

[第一作者] 罗世雄(1998—),女,硕士研究生,研究方向:中医儿科常见疾病。E-mail: 574761907@qq.com

[通信作者] 陈 慧(1973—),女,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合儿科临床和基础研究。E-mail: erkechenhui@sohu.com。ORCID: 0009-0003-2757-8486

Evaluation criteria for asthma models are summarized across multiple dimensions, including behavioral assessments, pulmonary function, histopathology, immunological indicators, and pharmacodynamics. Although methods for establishing refractory asthma models remain underdeveloped, several strategies for modeling refractory asthma have been summarized through a review of relevant literature, aiming to provide useful references for related research. Based on current scientific and technological advancements, it is anticipated that future research on asthma animal models will focus more on clinical relevance, technological innovation, and multidisciplinary integration. Specifically, future models are expected to adopt multi-sensitizer induction protocols, apply cutting-edge tools such as gene editing, enhance clinical relevance and promote diversification and personalization of models. Furthermore, advanced technologies such as bioimaging and biosensing are anticipated to enable dynamic monitoring of airway inflammation and remodeling. Organ-on-a-chip platforms may also be explored as potential alternatives to traditional animal models. The ultimate goal is to develop multifactorial, composite models that better simulate the complexity and heterogeneity of human asthma.

[Key words] Asthma; Animal model; Evaluation criteria; Sensitizing agents

支气管哮喘（以下简称哮喘）是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性非特异性炎症性疾病，其临床表现是反复出现喘息、气急，可伴或不伴有胸闷和咳嗽等症状，同时存在气道高反应性以及可变的气流受限情况，且随着病程发展最终可导致气道重塑。据2024年流行病学调查显示，哮喘是全球范围内患病率最高的慢性气道疾病之一，全球约有3亿哮喘患者^[1]。2015年全国人口普查数据显示，在我国20岁及以上的人群中，哮喘患者的数量可能达到约4 570万人^[2]。

哮喘动物模型可应用于探索哮喘发病机制、评估新型治疗方法、研发新药的各个方面。因此，构建稳定可靠的哮喘动物模型显得尤为必要。理想的哮喘动物模型应当与人类哮喘的病理生理学机制以及临床变化过程高度契合。具体而言，哮喘动物模型须具备免疫球蛋白E（immunoglobulin E, IgE）介导的抗原敏感性、嗜酸性粒细胞增多、气道阻力增加、急性支气管收缩、气道慢性炎症；后期进展至气道阻塞、黏液纤毛清除率降低、黏液分泌增强、气道壁结构重塑以及平滑肌增生等病理特征^[3]。本文对近五年来国内外常见哮喘动物模型的构建方法与评价体系进行综述，系统总结了不同动物品种及品系的特点、致敏原、造模方法、评价指标的研究进展。在此基础上，对哮喘研究的未来发展方向进行展望，为深入探索哮喘的发病机制、开拓其治疗途径、研发新型治疗药物提供新的理论视角和实践思路。

1 实验动物选择

在选择实验动物时，需要综合考虑多重因素：动物经济成本、饲养条件的难易程度、造模成功率、模

型动物哮喘发病过程及特征与人类哮喘的相似度、标本采集的便捷性等。根据实验目的与要求，需选择最适宜的实验动物种类及品种品系。哮喘动物模型的构建历程历史悠久，从起源至今使用过的动物有豚鼠、小鼠、大鼠、家兔、猫、犬、猴、羊、猪和灵长类动物等。而后经过研究者们不断探索，哮喘动物模型的造模方式逐渐成熟，所使用的动物品种品系也逐渐规范化。根据相关文献检索结果显示，近五年来，最常用作哮喘动物模型建立的动物有以下3类：大鼠、小鼠、豚鼠，按动物种类和品种品系的使用频率由高到低排列，依次为BALB/c小鼠、C57BL/6小鼠、SD大鼠、Wistar大鼠、豚鼠。以下将对各类动物的优缺点进行简要阐述，其中建立哮喘动物模型的常用动物及其优缺点见表1。

1.1 小鼠

近年来，小鼠已成为构建哮喘模型最为常用的实验动物，主要归因于小鼠的免疫遗传背景相对清晰，并且其基因组与人类基因组的相似性高达90%以上^[4]。利用小鼠进行哮喘模型构建具有诸多优点，如实验成本较低，可选品系较多，造模方法较成熟，容易产生气道炎症、气道高反应性、黏液增多等典型的哮喘症状。在哮喘模型中，BALB/c和C57BL/6是两个常见的实验小鼠品系^[5]。其中，BALB/c小鼠因造模成功率最高而被广泛使用^[6-7]。近年来，随着基因敲除技术的发展，C57BL/6基因敲除小鼠在哮喘相关研究中的应用也日益增多^[8-9]。

有研究表示^[10]，在使用卵清蛋白（ovalbumin, OVA）诱导小鼠哮喘模型时，BALB/c小鼠更易出现呼吸频率减慢、点头样呼吸、抓挠行为增多、腹部痉挛

等哮喘特异性症状。而 C57BL/6 小鼠仅表现为活动减少和呼吸深快。此外, BALB/c 小鼠肺组织病理学变化、嗜酸粒细胞浸润程度, 以及血清白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4) 水平改变均更显著。因此, 在目前的临床研究中, 依旧是 BALB/c 小鼠使用频率更高。然而, 使用小鼠建立哮喘模型也存在若干局限性。首先, 小鼠和人类在气道和肺部的生理结构上存在诸多差别。如人类的远端气道是呼吸性支气管, 而小鼠的则是非肺泡化支气管; 人类的气管和支气管内均分布有基底细胞, 而小鼠的基底细胞仅存在于气管中; 小鼠气道平滑肌少于人类等。以上差异导致小鼠哮喘模型中, 肺部炎症的病理特征与人类哮喘存在不同^[11]。其次, 小鼠对过敏原易产生耐受性^[12], 所以在建立慢性哮喘模型时, 其成功率相对较低。综上所述, 小鼠更适合用作急性期哮喘模型的研究, 尤其在气道高反应性、气道炎症等指标的研究及药物疗效观察方面具有优势。

1.2 大鼠

除小鼠外, 大鼠也常用于建立哮喘模型, 其具有来源广泛、价格低廉、相对小鼠体型较大、饲养和繁殖操作简便、取材方便等特点。大鼠因体型相对较大和麻醉状态下展现出高稳定性的特点, 为吸入过敏原后急性哮喘发作期间各项生理指标的准确测量提供了十分有利的条件^[13], 并且麻醉后的实验操作和取材难度也相对较低。所以, 大鼠模型在研究哮喘以及其他肺部疾病方面都有重要作用。相较于其他物种, 大鼠具备独特的支气管循环的解剖学特征, 因此在蛋白质学、遗传学等方面也展现出更多优势^[14]。在诸多大鼠品种中, SD 大鼠和 Wistar 大鼠为国内外研究常用模型, 因二者都是由 IgE 介导的过敏反应, 并且可诱发与人类相似的迟发相变态反应和速发相变态反应。在实践中, 两品种大鼠各有其优势: 相较于 Wistar 大鼠, SD 大鼠 (特别是雄性大鼠) 更常被使用, 可能与其耐受性强, 且能够接受致敏原长期高浓度雾化刺激有关^[15]。然而, 在相同的实验条件下, Wistar 大鼠建造哮喘模型成功率比 SD 大鼠高^[16]。大鼠造模缺点在于其易对过敏原产生耐受性^[4], 且相关的分子生物学试剂不够齐全。

1.3 豚鼠

豚鼠作为哮喘研究的动物模型, 具有悠久的历史及经典地位, 因其肺部解剖结构、生理及药理反应与人类均高度相似^[17]。特别是在气道分支、神经生理学、肺循环系统和平滑肌分布以及肥大细胞定位和介

质分泌方面^[18]。相比其他动物, 豚鼠对 OVA 更敏感, 更易产生哮喘相关症状, 包括气道高反应性、嗜酸性粒细胞增多、发生 I 型变态反应、产生速发和迟发型哮喘反应等。所以豚鼠哮喘模型常被用于研究化学刺激因子过敏反应。此外, 豚鼠也可用于开发皮质类固醇和 β 受体激动剂等药物^[19]。然而, 与人类不同的是, 豚鼠的变态反应主要由免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 介导。造模后的豚鼠不会出现气道重塑现象, 且豚鼠个体间对致敏原的反应存在较大差距, 部分个体在致敏后易出现急性过敏性休克, 而有些则无明显哮喘症状, 这极大地影响了实验结果的一致性和可靠性^[20]。此外, 当前缺乏研究豚鼠炎症和免疫反应的试剂和特异性分子工具, 导致对豚鼠标本的检测工作存在一定困难。因此, 相对于大鼠和小鼠, 豚鼠在当今实验研究中使用频率相对较低。

1.4 其他动物

家兔、猫、犬、羊、猪和灵长类动物等作为哮喘动物模型的频率相对较低。其中, 家兔, 尤其是新西兰白兔因性格温顺, 在家兔中体型相对较小, 价格相对低廉, 并且可反复使用而不出现脱敏现象, 可用于自身对照研究慢性哮喘, 但其整体应用频率均较少^[21]。相比之下, 猫、犬、羊、猪和灵长类动物等动物的肺部构造及药代动力学特性与人类更加相似, 且实验检测更便捷, 适宜进行长期观察研究。然而, 此类动物普遍价格高昂、饲养管理难度较大, 且缺乏相关的免疫反应试剂及特异性分子工具, 因此在哮喘动物模型研究中应用较少。

2 致敏剂选择

可用作制备哮喘动物模型的致敏剂主要分为以下 3 类: 蛋白质类, 如 OVA、蟑螂提取物 (cockroach extract, CRA)、猪蛔虫蛋白、动物毛发和皮屑蛋白、屋尘螨 (house dust mite, HDM)、粉尘螨 (dermatophagoides farinae, DF)、昆虫毒液蛋白、花粉蛋白 (如豚草花粉、桦树花粉等所含的蛋白质成分) 等; 化学物质类, 如甲苯二异氰酸酯 (toluene diisocyanate, TDI)、二氧化硫 (SO_2)、甲醛等; 微生物及其产物类, 如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、肽聚糖 (peptidoglycan, PGN)、真菌孢子和菌丝提取物 (如曲霉素、青霉素等) 等^[22]。其中, 使用频率最高的致敏剂为 OVA, 其次为 HDM。以下将对各种常见致敏剂的优缺点进行简要分析, 其中哮喘动物模型常用致敏剂的优缺点及适用范围见表 2。

表1 建立哮喘动物模型的常用动物及其优缺点

Table 1 Commonly used animals in asthma models and their advantages and disadvantages

动物种类	优点	缺点	适用范围
Animal species	Advantages	Disadvantages	Scope of application
小鼠	免疫遗传背景清晰、实验成本低、品系多、造模方法成熟、容易产生气道炎症、容易诱发气道高反应性、容易出现黏液增多等哮喘症状	和人类的气道和肺部的生理结构差异大、对过敏原易产生耐受性	急性期哮喘模型气道高反应及气道炎症等的研究及药物疗效观察
大鼠	来源广、价格低廉、体型较大、易饲养繁殖、麻醉后稳定性高、取材方便	易对过敏原产生耐受性、相关分子生物学试剂不齐全	急慢性哮喘模型气道及肺组织生理病理观察及肺功能、气道阻力测定等相关研究
豚鼠	容易被致敏、肺部解剖结构和生理药理反应与人类相似	价格较高、个体反应差距较大、缺乏相关炎症和免疫反应的试剂和特异性分子工具	研究化学刺激因子过敏反应、开发皮质类固醇和β受体激动剂等药物
Guinea pig			

2.1 卵清蛋白

OVA 获取途径便捷、成本低廉、致敏效果显著，且具有较强的免疫原性，所诱导的免疫应答与人类哮喘的免疫病理机制相似，且反应稳定可重复，因此是建立哮喘模型中最常用的致敏剂。在作为致敏剂应用时，OVA 的激发浓度范围为 1%~10%，其中，1%OVA 是最常使用的浓度。但也有研究^[3]认为，OVA 浓度为 50 μg/mL 时，其致敏效果最佳。氢氧化铝 [Al(OH)₃] 作为佐剂，能够有效增强免疫系统的抗原特异性 Th2 免疫应答^[23]。因此，目前大部分哮喘动物模型都采用 OVA 联合氢氧化铝进行致敏处理。

2.2 屋尘螨

HDM 作为一种与人类关系密切的过敏原，是诱发人类和动物哮喘的最常见因素之一^[24]。相关研究表明，HDM 诱导的哮喘小鼠的气道平滑肌增生明显，且肺泡灌洗液、肺组织和气道炎症细胞中均以嗜酸性粒细胞为主，Th2 炎症因子表达水平增高^[25]。然而，HDM 的培养和提取过程易受培养条件、提取方法等多种因素影响，导致其标准化操作存在较大难度。此外，HDM 致敏诱导周期相对较长，一般需要数周甚至数月。不同品种品系和个体的动物对 HDM 的反应也存在差异，因此，近年来在科研中，HDM 的使用频率有所下降。

2.3 脂多糖

经 LPS 致敏后，动物肺组织中内质网应激标志物的表达水平显著增加^[23]。LPS 为革兰氏阴性菌细胞壁中的成分，它可通过激活多条信号通路，高效诱导细胞因子的合成与释放，从而激发炎症反应，加重气道高反应性。因此，LPS 常被用作构建哮喘动物模型。然而，LPS 单独诱导的哮喘模型炎症持续时间有限，且不同品种品系、不同个体动物对其反应存在较大差

异，因此不常单独使用。当低浓度的 LPS 与其他过敏原联合使用时，可以增强机体的免疫反应，加重哮喘症状，从而模拟出更复杂的哮喘病理状态。

2.4 甲苯二异氰酸酯

TDI 被用于职业性哮喘 (occupational asthma, OA) 的发病机理及治疗策略的研究中。OA 通常由个体暴露于具有高反应性的二异氰酸酯类化学品引起，而 TDI 是其中最为常见的化学物质。TDI 通过与气道上皮细胞相互作用，引发气道炎症反应，并刺激细胞因子和趋化因子的产生与释放，促进气道中炎症细胞的存活和聚集，导致气道重塑、高反应性及炎症的产生^[26]。然而，TDI 具有毒性，实验过程中对其剂量控制要求严格，且价格昂贵，因此仅适用于 OA 的相关研究。

3 常见哮喘动物模型的造模方法与评价

3.1 卵清蛋白致敏哮喘模型

3.1.1 卵清蛋白致敏小鼠

每隔 7 d 对小鼠腹腔注射一定剂量的 Al(OH)₃ 及 OVA 混合液，进行 2~3 次致敏处理。激发期使用一定浓度 OVA 溶液对小鼠进行连续雾化吸入，每次持续时间约 30 min。急性期造模持续 3~7 d，慢性期则持续 2~4 周。Park 等^[27] 分别于第 1 天和第 14 天对 5~6 周龄的 BALB/c 小鼠以混合 1%Al(OH)₃ 的 OVA 溶液腹腔注射致敏。随后以 1 mg/mL 浓度的 OVA 溶液分别于第 21、22、23 天滴鼻激发，成功建立了哮喘小鼠模型。此方法建立的哮喘模型动物稳定性强，哮喘症状明显，炎症反应及气道高反应性显著，因此常用于研究哮喘发病机制及药物有效性。

3.1.2 卵清蛋白致敏大鼠

大鼠急性期模型的建立通常采用以下方法：每隔 7 d 对大鼠进行 1~2 次多点位皮下注射及腹腔注射一定

表2 哮喘动物模型常用致敏剂的优缺点及适用范围

Table 2 Advantages, disadvantages, and application scope of commonly used sensitizers in asthma animal models

致敏剂 Sensitizers	优点 Advantages	缺点 Disadvantages	适用范围 Scope of application
卵清蛋白 Ovalbumin	价格便宜,致敏效果好,给药途径多样可选	致敏浓度存在较大范围的差异	建立急性过敏性哮喘模型
屋尘螨 House dust mite	致敏后肺组织及气道炎症反应明显	个体反应差异大	建立慢性哮喘模型、嗜酸性粒细胞型哮喘模型
脂多糖 Lipopolysaccharide	可通过激活多条信号通路,高效诱导细胞因子合成与释放,激发炎症反应,加重气道高反应性	不稳定性,常作为佐剂与卵清蛋白合用	建立急性期及中性粒细胞型哮喘模型
甲苯二异氰酸酯 Toluene diisocyanate	是导致职业性哮喘的最常见的化学物质	有毒性、剂量控制要求高,成本高	职业性哮喘的发病特征及治疗的研究

剂量的OVA、灭活百日咳杆菌疫苗及Al(OH)₃混合液, 激发期则使用OVA溶液雾化吸入30 min, 连续7 d。慢性期模型的建立常采用四肢多点皮下注射及腹腔注射一定剂量的OVA与Al(OH)₃混合液2~3次, 激发期连续OVA溶液雾化吸入, 每次30 min, 持续8周。雷俊等^[28]分别于实验第1、8天, 对SPF级雄性SD大鼠腹腔注射10%OVA与Al(OH)₃混合液0.5 mL, 并同时于两侧腹股沟皮下注射上述混合液各0.25 mL, 进行3点位注射致敏; 从实验第15天起, 2%OVA雾化液雾化激发, 每次30 min, 每天1次, 持续14 d, 成功建立哮喘大鼠模型。OVA致敏大鼠哮喘模型有速发和迟发双相反应^[29], 因此可用于急性和慢性模型的建立, 常用于特异性抗原抗体反应的研究。

3.1.3 卵清蛋白致敏豚鼠

豚鼠喘模型的建立可分为以下3种: 肌内注射OVA溶液, 同时腹腔注射1次Al(OH)₃来致敏; 每隔7 d腹腔注射较高浓度的OVA及Al(OH)₃混合液2次, 激发期连续OVA溶液雾化吸入, 每次30 min, 持续7~10 d; 通过OVA溶液滴鼻致敏, 激发期再使用OVA溶液雾化吸入。丁云录等^[17]选取3周龄Hartley豚鼠(雌雄各半)作为实验对象, 于第1天对每只豚鼠腹腔注射1 mL 10%OVA溶液致敏, 第15天开始用1%OVA溶液进行雾化吸入激发, 每天1次, 连续7 d, 成功建立哮喘豚鼠模型。OVA激发后, 豚鼠会出现气道高反应性, 长期激发可出现平滑肌增生、基底膜增厚等气道重塑现象。因此, 该豚鼠哮喘模型适用于研究气道高反应及气道重塑的发生机制、影响因素及干预措施。

3.2 屋尘螨致敏哮喘模型

建立HDM致敏小鼠及大鼠哮喘模型可采用每周2~3次HDM溶液滴鼻; 或每隔7 d进行1次多点皮下注射HDM溶液; 或每隔7 d进行1次腹腔注射HDM

溶液等。体型较大的动物如豚鼠、家兔等, 则采用麻醉后气管插管将HDM溶液滴注到气管的方式建立哮喘模型。Ji等^[30]采用皮下注射50 μg HDM溶液致敏, 腹腔注射100 μg HDM溶液激发, 成功建立哮喘小鼠模型。郭妍蓉等^[31]于实验第0、14天使用100 μL混合液[含20 μg HDM, 1 mg Al(OH)₃, 溶于生理盐水]对小鼠腹腔注射致敏, 后于实验第21~58天, 每周3次HDM溶液滴鼻激发, 成功建立慢性过敏性哮喘小鼠。通过文献检索发现, 使用HDM联合Al(OH)₃腹腔注射致敏, 随后HDM滴鼻激发时, 动物哮喘症状更为严重, 且更容易出现气道重塑现象, 因此此方法常用于建立慢性哮喘动物模型。HDM致敏后, 动物肺组织及气道炎症反应明显, 常用于相关炎症因子作用机理及药物研究。然而, HDM致敏具有不稳定性, 因此, 在利用HDM建立哮喘模型时, 需要根据HDM的性质选择合适的给药方式、给药时间间隔及次数。

3.3 脂多糖致敏哮喘模型

3.3.1 脂多糖致敏小鼠

研究者常将LPS与OVA联合用于哮喘动物实验致敏。首先通过腹腔注射OVA致敏, 再利用LPS滴鼻激发, 此方案可诱导小鼠出现典型哮喘症状, 包括气道炎症反应、黏液分泌增加、气道高反应性等。另外, 也可单独使用LPS滴鼻致敏。Jonckheere等^[32]采用40 μg/mL LPS溶液对小鼠进行滴鼻致敏, 每只小鼠每天给予50 μL, 连续4 d, 成功建立了急性哮喘小鼠模型。此哮喘模型可用于哮喘发病机制探究以及药物筛选等领域。

3.3.2 脂多糖致敏大鼠

LPS致敏大鼠常采用气管内滴注或雾化吸入的方式。Liu等^[33]分别于第0、14天对6~8周龄SPF级SD大鼠腹腔注射LPS、Al(OH)₃和OVA的混合溶液, 随

后于第21~23天雾化吸入OVA激发成功建立哮喘大鼠模型。大鼠的气道结构和生理功能与人类较为相似,对LPS的免疫反应也与人类有一定相似性,此模型常用于研究哮喘病理生理过程以及评估药物对气道炎症和气道重塑的影响。

3.4 甲苯二异氰酸酯致敏哮喘模型

TDI诱导的哮喘模型常以BALB/c小鼠为实验对象。Pollaris等^[34]于实验第1、8天于小鼠耳背部涂抹一定浓度的TDI致敏,于第15天采用气管滴注法给予低浓度的TDI激发,成功建立OA小鼠模型。Pandey等^[35]使用TDI建立小鼠哮喘模型,以1%TDI滴鼻致敏,再以2.5%TDI滴鼻激发,成功建立TDI-OA型小鼠哮喘模型。TDI诱导的哮喘动物可出现呼吸急促、肺组织支气管管壁破坏、管腔增厚、炎细胞浸润等哮喘症状和病理改变。

3.5 难治性哮喘造模

难治性哮喘通常指使用推荐的最大剂量吸入治疗后,哮喘症状仍然无法得到有效控制的一类哮喘。这类患者在临床中占哮喘患者总数的5%~10%,其典型发作一般以接触变应原、运动和病毒性上呼吸道感染(如感冒)为诱因。目前,临床尚未完善关于此类哮喘模型建立的方法,但根据其发病特点,有学者提出以下造模思路可供参考,即运用常规造模方法成功建造慢性期哮喘动物模型后,给予反复的外界刺激和不规则的小剂量激素吸入,从而造成哮喘反复,症状不稳定,激素不敏感或部分抵抗的难治性哮喘模型。根据给予的外界刺激的不同,可将造模方法分为变应原反复刺激法、反复呼吸道感染造模法、减毒合胞病毒疫苗造模法、运动刺激法^[36]。即变应原(如香烟、花粉、灰尘等)被动吸入;革兰氏阴性菌、衣原体、支原体减毒疫苗等雾化吸入;减毒合胞病毒疫苗雾化吸入;特殊运动装置或悬挂法使其运动、疲劳。

文莎等^[37]在气道重塑及激素敏感型哮喘模型基础上,以OVA联合Al(OH)₃致敏,将按照2 mg/kg为标准配制的地塞米松治疗液,于雾化前30 min对小鼠行腹腔注射,每周连续2 d,中断5 d,持续9周,成功建立激素抵抗型哮喘模型(steroid-resistant asthma, SRA)小鼠,即SRA组小鼠于雾化第6周开始便表现出激素不能缓解小鼠哮喘症状。

4 哮喘动物模型的评价指标

4.1 行为学评价

哮喘动物模型常在激发后呈现不同程度的咳嗽、

呼吸急促、头面部瘙痒、挠首舔足、烦躁不安、毛发竖立、腹部抽搐等哮喘样症状;严重者可出现安静少动、行动迟缓,甚至抽搐跌倒、四肢软瘫、俯伏不动等反应。长期连续激发后可出现体重下降,毛发失去光泽等。实验室常选用激发给药后20~30 s内即出现上述任意2~3个症状的动物作为实验用鼠^[38]。

4.2 肺功能评价

造模成功的动物吸气阻力、呼气阻力均明显高于正常对照组,且其肺顺应性数值下降,提示肺组织弹性减弱、扩张和收缩能力变差。另外,哮喘模型动物用力呼气量(forced expiratory volume, FEV)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)等指标降低,第一秒用力呼气容积与用力肺活量比值(forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity, FEV1/FVC)比值减小,反映气道阻塞导致气体呼出受限。

4.3 病理学评价

在造模成功的动物模型中,肺泡灌洗液可见嗜酸性粒细胞数、淋巴细胞数有不同程度的增加;血清学检测中可见IL-4浓度不同程度的增高和IFN- γ 浓度不同程度的降低;肺组织病理切片可见支气管及血管周围大量嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、肥大细胞等炎症细胞聚集。在重症哮喘模型及气道重塑哮喘模型中,可见气道平滑肌增厚、基底膜增厚、管腔变狭窄,气管痉挛,弹力纤维增生,黏液腺增生肥大、黏液栓形成等气道重塑的病理改变。其中,评价哮喘造模成功的最主要指标是肺组织病理形态学改变^[10]。

4.4 免疫学评价

造模成功的动物哮喘模型血清或支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中特异性IgE抗体水平显著升高,该指标是衡量机体对过敏原产生免疫反应的重要标志。Th2细胞功能增强,会导致Th1/Th2细胞因子失衡,具体表现为IL-4、IL-5、IL-13等Th2型细胞因子分泌增加,而IFN- γ 等Th1型细胞因子分泌减少。此外,BALF中的炎症因子如组胺、白三烯、前列腺素等含量也会升高,这些炎症介质在哮喘的发病过程中起重要作用。

4.5 药效学评价

除探索哮喘发病机制外,哮喘动物模型还常被用于评测新的治疗方法、研究开发新的治疗药物。研究者常采用的给药途径包括灌胃、腹腔注射、气管内给药、静脉给药、滴鼻等方式。哮喘模型建立成功的动物,在给予哮喘治疗药物后,可观察到动物喘息频繁、呼吸困难、咳嗽等症状明显得到缓解,提示模型动物

的症状符合哮喘特征,且对治疗措施有良好的响应性。同时,通过对比模型组和未予药物干预组的肺功能、病理学、免疫学指标,结果显示模型组的各项指标均优于未予药物干预组,说明模型具有药物干预的可逆转性,进一步证明模型的有效性。

5 哮喘动物模型研究展望

哮喘作为全球患病率最高的慢性气道系统疾病之一,但临床有效的相关药物却相对匮乏。因此,建立哮喘动物模型对人类研究哮喘的发病机制和作用靶点、开发哮喘相关药物、检验哮喘相关药物及其他治疗方法具有深远影响。虽然目前可用于哮喘模型研究的动物种类繁多,但经过综合考量,目前最佳选择仍是小鼠、大鼠、豚鼠。哮喘动物模型的建立因实验动物、致敏剂剂量的选择,以及给药频率与周期的不同,使得哮喘建模各有优劣,而哮喘动物模型的优劣程度取决于能否准确且全面地模拟人类哮喘的发病机制及病情发展过程。现有哮喘动物模型的构建方法仍有诸多局限性,仅能表现哮喘某特定阶段的部分病理特征,缺乏能够完全模拟人类哮喘发生、发展的建模方法。根据文献研究进展及未来技术的发展趋势,哮喘动物模型未来有望在以下几个方面取得显著进展。

5.1 模型的临床相关性提升

未来的研究将更侧重于开发能够准确模拟人类哮喘病理生理特征的模型。通过采用多重过敏原的联合诱导,优化致敏和激发方案,结合基因编辑技术,构建更具有临床特点的哮喘模型,如老年哮喘、儿童哮喘、重症哮喘等。对于慢性炎症与气道重塑模型的构建,可通过长期暴露于低剂量过敏原,并借助高分辨率成像技术、生物传感器等先进手段,动态监测并研究慢性气道炎症和气道重塑的变化及其机制。激素抵抗模型通过长期不规则激素刺激模拟临床激素抵抗型哮喘的模型,以研究其发病机制和寻找新的治疗靶点。

5.2 新技术的应用

随着生物技术的发展,新的工具和方法将被引入哮喘动物模型的研究中。基因编辑技术,特别是CRISPR-Cas9等基因编辑工具,可以对动物基因进行精准敲除、嵌入或修饰,从而可开发出具有特定基因背景的哮喘模型,以研究基因与环境因素的交互作用。目前基因编辑动物已被运用于哮喘实验中,Khumalo等^[39]通过杂交转基因技术制备了诱导性白细胞介素4受体 α 亚基(interleukin-4 receptor α , IL-4R α)缺失小鼠,用于研究IL-4R α 缺失对哮喘免疫反应进程的

影响。单细胞测序技术可通过单细胞测序分析哮喘模型中不同细胞类型的转录组变化,揭示细胞异质性和关键细胞亚群在哮喘发病中的作用。CAR-T细胞疗法在哮喘动物模型中的应用已取得一定成果,未来将进一步研究细胞治疗技术与哮喘模型的结合,为哮喘的根治开辟新的可能。

5.3 模型的多样化与个性化

未来,哮喘动物模型将更加多样化,以满足不同的研究需求。除了常用的小鼠和大鼠等小型啮齿类动物模型外,其他大动物模型(如猪、犬、非人灵长类动物)也可能被更多地开发利用,以促进呼吸介入疗法、药物代谢动力学等领域的研究。此外,未来还将结合小动物和大动物模型的优势,从不同角度深入剖析哮喘的病理机制,并基于患者个体特征(如基因背景、过敏原暴露史)开发个性化动物模型,以期为准医学领域的研究提供支持。

5.4 伦理与替代方法的探索

随着动物实验伦理标准的不断提升,未来的研究将更加注重开发替代性实验方法。如类器官、芯片器官等体外模型技术将得到进一步发展,用于研究哮喘的细胞和分子层面的机制。同时,借助计算机模拟技术,结合动物模型所提供的实验数据,能更精准地预测哮喘的发病过程和药物疗效。

综上所述,未来哮喘动物模型的研究方向将更加注重临床相关性、技术创新和多学科融合。通过运用不同种属动物模型,进一步优化致敏剂效应及稳定性,丰富致敏剂种类,提高造模效果稳定性。此外,利用基因编辑、单细胞测序、芯片器官等前沿技术,开发出能更全面地模拟人类哮喘复杂性和异质性的多因素复合模型,有望深入揭示哮喘的发病机制,为开发创新性治疗策略提供有力支持。

[作者贡献 Author Contribution]

罗世雄负责撰写和修改文稿,借助AI工具“豆包”进行部分文字润色;

张赛负责指导论文,参与修改文稿,是基金获取者;

陈慧参与论文框架构思,核定文稿。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] Global Initiative for Asthma. Summary guide for asthma management and prevention for adults, adolescents and children 6–11 years (2024): A summary guide for healthcare providers[EB/OL]. [2024-5-22]. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/12/GINA-Summary-Guide-2024-WEB->

- WMS.pdf.
- [2] 林苏杰, 王芳, 郝月琴, 等. «支气管哮喘防治指南(2020年版)»解读[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(12):1406-1408. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2022.12.006.
LIN S J, WANG F, HAO Y Q, et al. Chin J Clin, 2022, 50(12):1406-1408. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2022.12.006.
- [3] 李泳兴, 钟鸣, 王勇, 等. 常用哮喘动物模型的建立[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(11): 97-101. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.11.016.
LI Y X, ZHONG M, WANG Y, et al. Establishment of common animal models of asthma[J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(11): 97-101. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.11.016.
- [4] 何婷, 钱佩瑶, 洪敏, 等. 诱发支气管哮喘动物模型气道重塑特征的方法和评价[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(1):117-123. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.01.015.
HE T, QIAN P Y, HONG M, et al. Methods and evaluation of airway remodeling characteristics in animal models of bronchial asthma[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(1): 117-123. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.01.015.
- [5] YASUDA Y, NAGANO T, KOBAYASHI K, et al. Group 2 innate lymphoid cells and the house dust mite-induced asthma mouse model[J]. Cells, 2020, 9(5): 1178. DOI: 10.3390/cells9051178.
- [6] GREGORCZYK I, MAŚLANKA T. Blockade of RANKL/RANK and NF- κ B signalling pathways as novel therapeutic strategies for allergic asthma: a comparative study in a mouse model of allergic airway inflammation[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 879:173129. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.173129.
- [7] BRANDT E B, BOLCAS P E, RUFF B P, et al. IL33 contributes to diesel pollution-mediated increase in experimental asthma severity[J]. Allergy, 2020, 75(9):2254-2266. DOI:10.1111/all.14181.
- [8] ASAYAMA K, KOBAYASHI T, D'ALESSANDRO-GABAZZA C N, et al. Protein S protects against allergic bronchial asthma by modulating Th1/Th2 balance[J]. Allergy, 2020, 75(9):2267-2278. DOI:10.1111/all.14261.
- [9] PARK S C, KIM H, BAK Y, et al. An alternative dendritic cell-induced murine model of asthma exhibiting a robust Th2/Th17-skewed response[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2020, 12(3):537-555. DOI:10.4168/aa.2020.12.3.537.
- [10] 章谦男, 肖欢, 李芳冬, 等. 不同品系小鼠哮喘模型的建立与比较[J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(2):256-261. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.02.013.
ZHANG Q N, XIAO H, LI L D, et al. Establishment and comparison of asthma models in different strains of mice[J]. J Guangxi Med Univ, 2022, 39(2):256-261. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.02.013.
- [11] KUMAR R K, FOSTER P S. Modeling allergic asthma in mice: pitfalls and opportunities[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 27(3):267-272. DOI:10.1165/rcmb.F248.
- [12] FULKERSON P C, ROTHENBERG M E, HOGAN S P. Building a better mouse model: experimental models of chronic asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2005, 35(10):1251-1253. DOI:10.1111/j.1365-2222.2005.02354.x.
- [13] GONG C X, PAN L Y, JIANG Y K, et al. Investigating the mechanism of action of Yanghe Pingchuan Granule in the treatment of bronchial asthma based on bioinformatics and experimental validation[J]. Heliyon, 2023, 9(11): e21936. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e21936.
- [14] TSCHERNIG T, NEUMANN D, PICH A, et al. Experimental bronchial asthma- the strength of the species rat[J]. Curr Drug Targets, 2008, 9(6): 466-469. DOI: 10.2174/138945008784533543.
- [15] 妥海燕, 王志旺, 任远, 等. 卵清白蛋白复制哮喘动物模型的方法及评价研究进展[J]. 甘肃中医药大学学报, 2016, 33(1):71-74. DOI: 10.16841/j.issn1003-8450.2016.01.23.
TUO H Y, WANG Z W, REN Y, et al. Research progress on the method and evaluation of replicating asthma animal model with ovalbumin[J]. J Gansu Univ Chin Med, 2016, 33(1):71-74. DOI: 10.16841/j.issn1003-8450.
- [16] 欧梁, 宋莹, 李萍, 等. PCA 试验中SD大鼠和Wistar大鼠对卵蛋白和牛血清白蛋白敏感性的差异[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(增刊1):104-105.
OU L, SONG Y, LI P, et al. The difference in sensitivity of SD rats and Wistar rats to ovalbumin and bovine serum albumin in PCA experiment [J]. Chin J Pharmacol Toxicol. 2013, 27 (Suppl 1):104-105.
- [17] 丁云录, 郑明昱, 南敏伦, 等. 基于ERK信号通路探讨鹿茸大补汤颗粒对哮喘缓解期豚鼠的调控及作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(21): 5309-5313. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.21.054.
DING Y L, ZHENG M Y, NAN M L, et al. Based on ERK signal pathway, this paper discusses the regulation and mechanism of Lulong Dabutang Granule on guinea pigs with asthma in remission stage[J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(21): 5309-5313. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2023.21.054.
- [18] ADNER M, CANNING B J, MEURS H, et al. Back to the future: re-establishing guinea pig in vivo asthma models[J]. Clin Sci, 2020, 134(11):1219-1242. DOI:10.1042/CS20200394.
- [19] WOODROW J S, SHEATS M K, COOPER B, et al. Asthma: the use of animal models and their translational utility[J]. Cells, 2023, 12(7):1091. DOI:10.3390/cells12071091.
- [20] 付晓, 覃骊兰, 钟海森, 等. 过敏性哮喘中医证候模型研究进展及评价[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(8):133-136. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2019.08.029.
FU X, QIN L L, ZHONG H S, et al. Research progress and evaluation about TCM syndrome models of allergic asthma [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2019, 26(8): 133-136. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2019.08.029.
- [21] 陈馨馨, 李友林. 卵蛋白致敏新西兰家兔建立支气管哮喘模型[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(3): 473-475. DOI: 10.13193/j.archtcm.2011.03.27.chenxx.068.
CHEN X X, LI Y L. Giving New Zealand rabbits celiac injection with ovalbumin to simulate bronchial asthma model[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2011, 29(3): 473-475. DOI: 10.13193/j.archtcm.2011.03.27.chenxx.068.
- [22] CHEN R C, ZHANG Q L, CHEN S Y, et al. IL-17F, rather than IL-17A, underlies airway inflammation in a steroid-insensitive toluene diisocyanate-induced asthma model[J]. Eur Respir J, 2019, 53(4):1801510. DOI:10.1183/13993003.01510-2018.

- [23] NIALS A T, UDDIN S. Mouse models of allergic asthma: acute and chronic allergen challenge[J]. *Dis Model Mech*, 2008, 1(4-5):213-220. DOI:10.1242/dmm.000323.
- [24] 王思齐, 包凯帆, 王晓钰, 等. 抗生素呼吸给药加重小鼠过敏性哮喘模型的建立[J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(8):37-43. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.08.006.
WANG S Q, BAO K F, WANG X Y, et al. Establishment of an allergic asthma model in mice using antibiotics administered via the respiratory tract[J]. *Chin J Comp Med*, 2019, 29(8):37-43. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.08.006.
- [25] 黄超文, 赵强, 钟莲娣, 等. 三种哮喘小鼠动物模型的对比研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2019, 40(11):1321-1323. DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2019.11.001.
HUANG C W, ZHAO Q, ZHONG L D, et al. Comparative study on three animal models of asthma in mice[J]. *J Qiqihar Med Univ*, 2019, 40(11):1321-1323. DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2019.11.001.
- [26] 崔海燕. AKT抑制剂MK2206对TDI哮喘小鼠气道炎症和气道重塑的作用及机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2020. DOI:10.27003/d.cnki.gojyu.2020.000845.
CUI H Y. Effect and mechanism of AKT inhibitor MK2206 on airway inflammation and airway remodeling in TDI asthma mice[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2020. DOI: 10.27003/d.cnki.gojyu.2020.000845.
- [27] PARK H J, OH E Y, PARK Y H, et al. Potential of serum soluble CD93 as a biomarker for asthma in an ovalbumin-induced asthma murine model[J]. *Biomarkers*, 2018, 23(5): 446-452. DOI:10.1080/1354750X.2018.1443510.
- [28] 雷俊, 卢丽君, 罗玲艳, 等. 吴茱萸碱对哮喘模型大鼠炎症及上皮细胞凋亡的影响及机制[J]. *中国药房*, 2024, 35(11):1351-1356. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.11.12.
LEI J, LU L J, LUO L Y, et al. Effects of evodiamine on inflammation and apoptosis of airway epithelial cells in asthma model rats and its mechanism[J]. *China Pharm*, 2024, 35(11):1351-1356. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.11.12.
- [29] 陈颖. 支气管哮喘动物实验模型的研究现状[J]. *国外医学呼吸系统分册*, 2000, 20(3):154-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2000.03.016.
CHEN Y. Research status of animal experimental model of bronchial asthma[J]. *Foreign Med Sci Sect Respir Syst*, 2000, 20(3):154-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2000.03.016.
- [30] JI Y, FAN L, WU G H, et al. Spleen aminopeptides (FUKETUO) elevate the therapeutic effect of house dust mite desensitization on allergic asthma by inducing interleukin-10 positive regulatory T cells (IL-10⁺ Tregs) expression[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(9):5981-5994. DOI:10.21037/jtd-24-398.
- [31] 郭妍蓉, 严彦. 二甲双胍和孟鲁司特在急性和慢性过敏性哮喘小鼠模型中的作用[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2022, 43(6): 905-915. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0606.
GUO Y R, YAN Y. Effects of metformin and montelukast in acute and chronic allergic asthma mouse models[J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2022, 43(6): 905-915. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0606.
- [32] JONCKHEERE A C, SEYS S F, STEELANT B, et al. Innate lymphoid cells are required to induce airway hyperreactivity in a murine neutrophilic asthma model[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:849155. DOI:10.3389/fimmu.2022.849155.
- [33] LIU J Q, LIU L M, SUN J, et al. Icaritin protects hippocampal neurons from endoplasmic reticulum stress and NF- κ B mediated apoptosis in fetal rat hippocampal neurons and asthma rats[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10:1660. DOI:10.3389/fphar.2019.01660.
- [34] POLLARIS L, DEVOS F, DE VOOHT V, et al. Toluene diisocyanate and methylene diphenyl diisocyanate: asthmatic response and cross-reactivity in a mouse model[J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(7): 1709-1717. DOI: 10.1007/s00204-015-1606-6.
- [35] PANDEY V, YADAV V, SINGH R, et al. β -Endorphin (an endogenous opioid) inhibits inflammation, oxidative stress and apoptosis via Nrf-2 in asthmatic murine model[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):12414. DOI:10.1038/s41598-023-38366-5.
- [36] 徐世军, 张三印, 代渊. 建立难治性哮喘动物模型的思路浅析[C]//中国中西医结合学会实验医学专业委员会, 华神集团技术中心, 华神集团企业博士后科研工作站. 第六次全国中西医结合实验医学学术研讨会会议论文集, 2002:312-316.
XU S J, ZHANG S Y, DAI Y. Brief analysis of the approach to establishing a refractory asthma animal model[C]//Experimental Medicine Professional Committee of the China Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Huashen Group Technology Center, Huashen Group Corporate Postdoctoral Research Station. Conference proceedings of the sixth national symposium on integrated traditional Chinese and Western medicine experimental medicine, 2002:312-316.
- [37] 文莎, 余晖, 吴峰, 等. TGF- β 1/Smads 信号通路在激素抵抗型哮喘小鼠动物模型中的活化[J]. *福建医药杂志*, 2023, 45(6):129-133. DOI:10.3969/j.issn.1002-2600.2023.06.044.
WEN S, SHE H, WU F, et al. Activation of TGF- β 1/smads signal pathway in animal model of hormone resistant asthma in mice[J]. *Fujian Med J*, 2023, 45(6):129-133. DOI:10.3969/j.issn.1002-2600.2023.06.044.
- [38] KIM S R, KIM D I, KANG M R, et al. Endoplasmic reticulum stress influences bronchial asthma pathogenesis by modulating nuclear factor κ B activation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(6):1397-1408. DOI:10.1016/j.jaci.2013.08.041.
- [39] KHUMALO J, KIRSTEIN F, SCIBIOREK M, et al. Therapeutic and prophylactic deletion of IL-4R α -signaling ameliorates established ovalbumin induced allergic asthma[J]. *Allergy*, 2020, 75(6):1347-1360. DOI: 10.1111/all.14137.

(收稿日期: 2024-08-21 修回日期: 2025-01-25)

(本文责任编辑: 丁宇菁)

【引用本文】

罗世雄, 张赛, 陈慧. 常见哮喘动物模型的建立方法与评价研究进展[J]. *实验动物与比较医学*, 2025, 45(2): 167-175. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.120.

LUO S X, ZHANG S, CHEN H. Research progress in establishment and evaluation of common asthma animal models[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2025, 45(2): 167-175. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.120.