

类风湿关节炎中医实验动物模型研究进展*

张文瑞, 杨 爽, 吕新亮[△]

内蒙古自治区中医医院风湿科, 内蒙古 呼和浩特 010000

[摘要] 通过对近年类风湿关节炎中医实验动物模型进行综述, 总结类风湿关节炎中医动物模型造模方法, 指出单纯中医证型模型、中医病证结合模型、中医病病结合模型是类风湿关节炎常见中医模型制备方法, 可建立与人类相似病因病机及临床表现的动物模型, 但同时存在制作方法简单、标准不统一、不能反映病证本质的缺点。

[关键词] 类风湿关节炎; 中医证型; 动物模型; 研究进展

[中图分类号] R593.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2024)04-0106-06

Research Progress on Animal Model with Rheumatoid Arthritis in Traditional Chinese Medicine

ZHANG Wenrui, YANG Shuang, LYU Xinliang[△]Rheumatology Department, Inner Mongolia Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine,
Hohehot 010000, China

Abstract The methods of preparing animal models with rheumatoid arthritis (RA) were summarized by reiveiwng RA animal models in TCM experiments, single model of TCM pattern, the model of combining disease with pattern, and the model of combining disease with disease are the common preparation methods of TCM pattern for RA, which could establish animal model with similar etiology and clinical manifestations to humans, however, the disadvantages existed including simple preparation method, inconsistent standard and inability to reflect the nature of the disease and pattern.

Keywords rheumatoid arthritis; TCM patterns; animal model; research progress

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以慢性、对称性多关节炎为主要表现的进行性、侵袭性的自身免疫性疾病^[1-3]。RA导致的滑膜炎持久反复发作, 破坏关节软骨及骨质, 最终导致关节畸形及功能障碍, 因此该病具有很高的致畸率^[4-6]。RA属于中医“痹证”“鹤膝风”等范畴, 中医药治疗具有辨证论治、审证求因的特点, 以其多途径、多靶点、整合效应的优势在RA的治疗中发挥着日益重要的作用^[7-11], 但中医药治疗RA多缺乏明确的作用机制。动物模型作为实验研究的基础, 对开展疾病的发病机制及治疗机制研究有着重要的意义。人体和疾病存在复杂性和不可控性, 临床证候研究中存在许多未知因素。若要开展证候形成机制及中药作用机制的科学性研究, 就必须构建具有中医属性的动物模型。本文拟对近年RA中医证型动物模型进行综述, 以期对未来更全面的中医学证型动物模型提供参考。

1 中医证型动物模型

徐成林等^[12]结合新疆高寒地区的特点, 模拟自然界的风寒湿环境, 对健康家兔的后肢进行风寒湿痹证造模。造模选择在冬季进行, 将家兔后

腿放入环境海绵的造模箱孔内, 打开喷雾、水源, 调节室温控制在(7±2)℃; 相对湿度为95%, 风力5~6级, 每天持续刺激造模部位5 h, 持续刺激5天。造模后关节组织的滑膜细胞增生活跃、胞浆内含大量溶酶体、滑膜下有嗜酸性细胞浸润、成纤维细胞活跃, 与未造模的前腿有着显著差异。但该实验建立的动物模型为单纯性关节炎模型, 与人RA表现、客观指标及病理变化存在一定的差异。

2 病证结合动物模型

模拟自然环境进行造模只能使模型在病因学上与人类相似, 如何使模型的发病机制、发病过程、临床症状、免疫特点与人类相似是建立RA中医动物模型需解决的关键问题。病证结合的动物模型既有西医疾病的诊断特征, 又有中医证候的病因病机及不同表现, 成为目前RA中医动物模型建立的首选方法^[13-14]。RA国际中医临床指南^[15]及RA病证结合诊疗指南^[16]将RA辨证为风湿痹阻证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀痹阻证、瘀血阻络证、气血两虚证、肝肾不足证、气阴两虚证。目前多见的造模证型也是围绕以上证型开展。而RA模型的建立多选择佐剂型关节炎模型(adjuvant

arthritis, AA)及胶原型关节炎模型(collagen-induced arthritis, CIA)^[17-20]。

3 RA模型

3.1 AA模型 AA大鼠造模方法是将含减毒卡介苗的弗氏佐剂注射至足趾关节皮下,导致局部免疫炎症反应,形成免疫复合物,刺激T细胞激活、分化、增殖,模拟RA免疫炎症病理变化反应过程,发挥特异性免疫反应效应。AA模型发病过程同时涉及细胞免疫反应及体液免疫反应,累及部位不仅限于关节,同时可见心、肺、免疫器官等多系统受累表现,临床、病理等方面与RA极为相似^[21-23]。刘磊等^[24]研究发现,AA大鼠同时也存在血小板病变。刘琪等^[25]研究发现,AA模型同时受到性别的影响,雌性SD大鼠体质量下降程度高于雄性SD大鼠;而踝关节病理评分、脾脏评分均高于雄鼠。

3.2 CIA模型 1977年Trentham等首先建立了II型胶原诱导性关节炎模型^[26]。该模型的两个重要特征是破坏耐受性及产生自身和胶原自身抗体,因其在免疫机制、关节病理改变、临床表现和实验室指标上与人类RA最为相似^[27-28],CIA成为RA研究的金标准^[29-30]。CIA模型还具有操作简单、病变持续时间较长、滑膜增生及软骨破坏等继发性病变特征明显、造模成功率高等特点,因此CIA在科研实验中被广泛应用^[31-32]。

CIA模型常用牛II型胶原蛋白(calf II collagen, CII)分别与不完全弗氏佐剂(incomplete Freund's adjuvant, IFA)或完全弗氏佐剂混合(complete Freund's adjuvant, CFA)乳化以制备^[33-34]。笔者通过查阅文献发现,完全弗氏佐剂应用更为广泛。但郭帅^[35]比较CII联合两种佐剂制备CIA大鼠模型发现,CII+IFA模型不良反应更小,更适合作为大量复制的CIA动物模型。制备CIA模型时需先将CII与等体积的IFA或CFA在4℃无菌条件下充分混匀乳化,配制溶液浓度为1 g/L(即1 mL溶剂含有CII 1 mg),随后对造模动物进行皮内免疫注射,选择多个位置多次少量注射,总量约为200 μL,此为初次免疫;7天后以同样方案于不同部位100 μL加强免疫1次^[36]。

3.3 病证结合模型

3.3.1 风、寒、湿痹病证结合动物模型 《素问·痹论》篇云:“痹之安生?风、寒、湿三气杂至,合而为痹也。”风、寒、湿是导致痹证的重要因素。吕爱平等^[37]采用冷水游泳联合II型胶原建立风寒湿痹大鼠模型。首先将大鼠放入15℃的冷水中游泳7 min,每日1次,连续7天,随后取1.5 mg/mL的

II型胶原粗提取物的乳化混合物0.125 mL于大鼠尾部、踝部多处皮内注射,每只动物注射1次,含II型胶原粗提取物约0.18 mg。造模动物病理变化呈滑膜受损期和软骨损伤期,45天后造模关节病理可见大量成纤维细胞,甚至出现软骨下骨细胞变性、坏死。

肖长虹等^[38]认为,吕氏造模方法仅有炎症浸润程度的病理观察,而未对临床表现的差异进行报道。其用0.1 mL冰醋酸溶解2 mg/mL的II型胶原,与等体积的IFA混合后再加入3 mg/mL卡介苗研磨、乳化成胶原,每只大鼠于尾部、颈背部皮内多点注射胶原共500 μg;7天后于尾根部及背部皮内注射胶原200 μg进行加强免疫。大鼠从接受第1次胶原注射开始,每天于造模箱中接受风、寒、湿刺激1次,每次1 h,刺激条件为风速18 m/s,相对湿度100%,温度7~10℃,共刺激9天。第7~9天时每只鼠双后肢踝关节以下均匀涂抹纤维素糊各30 μg(含葡萄球菌肠毒素B 5 μg),即每只鼠每次外涂SEB 10 μg,再进行风、寒、湿刺激。造模后模型组炎症积分显著增加,炎症关节表面温度显著降低,与中医证型的临床表现类似。

魏艳霞^[39]在前期研究中制作了规范、可控的风、寒、湿造模装置——人工智能气候箱,并明确优化了风、寒、湿刺激条件及刺激时间。其选用SPF级雄性大鼠放入特制的人工气候造模箱(上海汗诺PRX-150B)中接受风、寒、湿刺激14天,每天1次,每次4 h,条件为风速5 m/s,湿度90%~95%,温度0~2℃。第15天大鼠尾根部皮下注射0.1 mL含200 μg热灭活菌结核杆菌(Mtb)的CFA诱导佐剂型关节炎(adjuvant-induced arthritis, AIA)模型,继续风寒湿刺激30天。造模成功后大鼠出现精神萎靡、畏寒喜暖、饮食饮水量减少、大便质稀,耳缘有风湿结节、舌质紫黯、舌底络脉曲张、尾根部溃烂等。与RA的AIA大鼠模型相比,受风、寒、湿刺激的大鼠足肿胀容积明显增加,平均发病时间提前,病理程度明显加重,实验后期残疾率明显上升。

朱兴旺^[40]认为,目前风、寒、湿痹模型多集中在模型与人类RA病理过程、寒痹证的相似相符程度及中药方证研究上,而较少关注风、寒、湿等外界环境的致病实质及其激发、加剧关节炎的致病机制。因此朱兴旺的研究以CIA大鼠为基础,探讨风、寒、湿对中医证候的影响及致病实质。实验选择SPF级SD大鼠,每只大鼠于尾根部注射0.2 mL鸡II型胶原+CFA乳剂做首次免疫;第7天加强免疫。于加强免疫后接受人工气候箱风、寒、湿干

预,条件为:温度8℃,湿度90%,风速5 m/s,每天2次,每次2 h,共64 h。造模后大鼠AI值于首次免疫后28天左右时达到峰值,红肿消退率与普通模型组无差异。风、寒、湿组大鼠踝关节基本无组织肿胀,有较明显的骨侵袭,但仍有关节间隙。朱兴旺^[40]认为,受风、寒、湿环境刺激的CIA大鼠未能模拟出人类RA寒痹证型的证候特点。

3.3.2 风湿热痹病证结合动物模型 肖长虹等^[38]建造风、湿、热痹病证结合动物模型与风、寒、湿痹模型相似,即接受胶原免疫刺激后在造模箱中接受风湿热造模刺激。条件为:风速18 m/s,相对湿度100%,温度36~38℃,刺激9天。7~9天时同样予纤维素糊各30 μg(含葡萄球菌肠毒素B5 μg)于双后肢踝关节以下,再予风、湿、热刺激。造模结束后模型动物炎症关节^{99m}Tc含量显著增加,炎症关节表面温度升高。

梁江洪等^[41]使用0.1 mL/L冰醋酸充分溶解牛Ⅱ型胶原蛋白,配置成4 mg/L的溶液,再按1:1体积与弗氏不完全佐剂混合、振荡并充分乳化,制成CⅡ乳剂。选择SPF级雌性Wistar大鼠,于颈、背、尾部多点皮下注射CⅡ乳剂0.25 mL致炎,并于7天后按上述方法再次免疫。大鼠于首次免疫后开始在自制造模箱内接受风湿热刺激,每天1 h,条件为:风速5 m/s,相对湿度90%,温度(37±1)℃。造模后大鼠关节表面温差显著增高、关节炎症指数及TNF-α、IL-1β显著升高。

朱兴旺等^[42]使用SPF级SD大鼠建立风、湿、热痹模型,每只大鼠于尾根部注射0.2 mL鸡Ⅱ型胶原+CFA乳剂做首次免疫;第7天加强免疫。于加强免疫后接受人工气候箱风、寒、湿干预,条件为:温度36℃,湿度90%,风速5 m/s,每天2次,每次2 h,共64 h。造模结束后大鼠AI值于首次免疫后19~21天时达到峰值,最高为11分,峰值可维持10天左右,红肿消退率最慢,至观察期结束时仍能观察到后肢关节肿胀,AI约为4分。且踝关节有轻度软组织肿胀、严重骨侵袭,关节基本融合,评分较普通模型组显著增高。该研究结果表明,较长时间的风、湿、热刺激能使CIA大鼠关节红肿程度加重,并使其炎症峰值提前、持续时间延长,结束环境刺激后关节炎症缓慢消退。同时CIA大鼠的基础属性为热,风、湿、热刺激能加重热证表现,与临床上热痹“遇热加重,遇寒减轻”说法一致,且风湿热的刺激可以模拟人类RA热痹发病过程,其致病机理可能与上调HSP-70有关。

3.3.3 内生痰湿病证结合动物模型 周游^[43]选择SPF级雄性DBA/1小鼠,先予高脂饲料连续喂养

4周,然后在小鼠尾根部皮下多点注射0.2 mg/只Ⅱ型胶原溶液与等体积CFA混合乳化的CIA佐剂。首次免疫当天记为第1天,第21天以0.1 mg/只剂量于小鼠尾根部皮下多点注射激发免疫。造模后痰湿CIA小鼠身体剧烈颤抖、眯眼迟钝不喜动、弓背、大便质稀。与正常组相比,痰湿CIA小鼠肥胖指数差异明显,关节AI指数增长迅速;关节组织病理可见关节面粗糙、大量的炎性细胞浸润与融合,血管翳布满关节间隙。

3.3.4 痰瘀痹阻病证结合动物模型 唐先平^[44]使用雌性SPF级SD大鼠建立痰瘀痹阻证动物模型。首先取无水羊毛脂40 mL、液体石蜡60 mL高压消毒后按8 mg/mL加入灭活卡介苗,制成完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, FCA)。第1周大鼠单日喂饲甘蓝,10~15 g/只,双日灌喂精炼猪油4 mL/只,第8天于每只大鼠右后跖皮下注射0.1 mL FCA,每只动物只注射1次。其后继续予高脂饲料喂养。造模后大鼠出现体毛无光泽、畏寒蜷缩、懒动、进食减少、时有溏便,舌根部出现厚腻苔和舌质紫暗,并伴有足跖肿胀、近端趾间关节及其他肢体关节肿胀,耳部及尾根部出现红斑及/或结节。痰瘀痹阻证大鼠出现t-PA上升、PAI下降的趋势,证明该模型影响到血凝纤溶系统,出现高凝(即血瘀)状态。

3.3.5 血瘀证病证结合动物模型 李茜等^[45]认为,RA皮下结节或瘀斑是久病瘀阻经络,脉络不通之象,故以雌性SD大鼠在Ⅱ型胶原诱导的CIA关节模型的基础上,结合长期小剂量注射盐酸肾上腺素和4℃冷水应激的方法,建立RA血瘀证动物模型。首先将一定量Ⅱ型胶原蛋白溶解于0.1 mol/L的乙酸中,使其浓度为1 g/L,再与等体积的CFA溶液混合并完全乳化。初次免疫时将此乳化剂按0.75 mL/kg注射于模型组大鼠右侧膝关节腔、足跖皮内、背部及尾部,同时以肾上腺素注射液0.1 mg/kg皮下注射大鼠,2 h后置于4℃冷水中游泳5 min,连续14天,初次免疫后14天再按0.5 mL/kg剂量再次注射乳化剂于大鼠背部及尾根部皮下以加强免疫。造模后大鼠日渐畏寒喜暖、蜷缩少动、尾爪紫暗、膝关节、足趾、踝关节红肿、屈伸不利、活动受限,舌质紫暗或见瘀点。造模第4天足趾即出现肿胀,第24天达到高峰,伴血清RF、TNF-α、TX-A₂浓度增高;全血黏度及血浆黏度均高于正常组;膝关节软骨表面不光整,浅表层可见增生纤维化,部分可见裂纹;软骨全层细胞减少,细胞排列紊乱,分布不均,部分细胞核坏死,部分软骨陷窝消失;软骨基质染色浅且不均匀;潮线模

糊、不规则,附近有血管穿过,且软骨组织Mankin's评分较正常组增高。

3.3.6 脾虚证病证结合动物模型 杜中等^[46]采用腹腔注射利血平联合CIA建立RA脾虚证动物模型。选择SPF级SD大鼠,给予利血平0.5 mg/(kg·d)腹腔注射^[47],14天后于尾根部皮下注射乳化后的混合物(2 mg/mL牛Ⅱ型胶原加入等容积不完全弗氏佐剂中,使牛Ⅱ型胶原终浓度为1 mg/mL)0.2 mL/只,即200 μg牛Ⅱ型胶原/只,7天后按0.1 mL/只,即100 μg牛Ⅱ型胶原/只,于尾根部皮下加强免疫1次。造模后大鼠出现精神萎靡,眯眼,背毛枯疏无光泽,弓背蜷缩,踝关节红肿,倦怠、懒动,喜聚堆,饮食减少,体质量下降,稀便。大鼠回肠病理示小肠绒毛排列紊乱,数量减少,长短、宽窄不一,被覆上皮可见有多量杯状细胞,肠腔内可见大量剥脱、退变、坏死的绒毛碎片。坏死组织内见有炎性细胞浸润,肠腔内可见剥脱。与正常对照组相比,造模组大鼠T细胞增殖能力和LPS刺激后B细胞增殖能力明显升高,外周血CD4/CD8明显升高、CD3⁺细胞、CD4⁺细胞明显下降,关节肿胀度与关节病理损伤程度加重,抗Ⅱ型胶原抗体、IL-10水平升高。因此该模型既有明显的脾虚症状,又有RA的特征。

3.3.7 肾虚证病证结合动物模型 赵宏艳等^[48]建立羟基脲致肾虚RA大鼠模型及去势致肾虚RA大鼠模型。具体如下:去势肾虚组选择SPF级SD大鼠,摘除双侧卵巢,术后28天于尾根部皮下注射乳化后的混合物(2 mg/mL牛Ⅱ型胶原加入等容积不完全弗氏佐剂中,使牛Ⅱ型胶原终浓度为1 mg/mL)0.2 mL/只,即200 μg牛Ⅱ型胶原/只,7天后按0.1 mL/只,即100 μg牛Ⅱ型胶原/只,于尾根部皮下加强免疫1次。羟基脲肾虚模型予羟基脲375 mg/(kg·d)灌胃,灌胃17天后按上述方法进行CIA模型复制。两种造模方法均可使大鼠出现关节红肿、变形、活动减少,弓背蜷缩、体毛枯疏、扎堆及饮食减少、肛周污秽等,与人类肾虚证候相似,且能升高大鼠关节肿胀度,降低IL-6含量、升高IL-10及INF-γ含量,但去势组INF-γ含量高于羟基脲组。因此赵宏艳等^[48]认为去势法建立的肾虚RA模型优于羟基脲肾虚模型。

目前尚无文献对RA气血两虚证、肝肾不足证、气阴两虚证的造模方法进行详细论述。

4 病病结合动物模型

RA是一种易致残的自身免疫性疾病,关节反复疼痛及功能障碍不仅影响患者的生理健康,还会影响患者的心理健康^[49-50]。研究表明,RA患者

抑郁症的发病率为32.7%~55.4%,但只有11.7%的患者接受了抗抑郁治疗^[51-52]。我国RA伴发抑郁症的发病率高达44.7%,高于全球平均水平^[53-54]。RA伴发抑郁症发病机制尚不明确,因此建立一个可靠的动物模型将对研究RA伴发抑郁症起到重要的作用。

郑琴^[55]认为,RA伴发抑郁症的病机为肝肾亏虚,以肾虚为要,同时伴有瘀阻脉络,因此采用胶原诱导联合慢性轻度不可预见性应激复合孤养制备RA伴发抑郁症大鼠模型。首先制备CIA大鼠模型。将牛Ⅱ型胶原溶解于乙酸,此溶液与等量的CFA混合,制备成牛Ⅱ型胶原终浓度为1 mg/mL的混合物,并将其充分乳化,取此混合物于大鼠左足底皮下按0.1 mL/只注射,共含Ⅱ型胶原100 μg/只。其后将大鼠单笼孤养饲养7天后,再予21天的慢性不可预知的温和应激,包括:将大鼠予以夹尾1 min、禁水24 h、禁食24 h、45℃环境5 min、昼夜颠倒24 h、水平振荡30 min(160次/min)、4℃冰水游泳5 min的7种方法刺激。大鼠每天接受1种刺激,连续3周。造模后大鼠呆滞少动、饮食减少、体质量明显减轻。大鼠关节肿胀度、关节炎指数明显高于正常组。大鼠踝关节滑膜形态学见滑膜组织充血、水肿,滑膜细胞排列不规则,可见炎性细胞浸润及纤维组织增生,有血管翳形成,有软骨和骨质破坏模型组滑膜组织高度增生、充血、水肿,有丰富的血管翳形成,细胞排列不规则,可见大量炎性细胞浸润。且伴有5-HT、NA、DA、5-HIAA的降低,证明下丘脑单胺类神经递质的下降。

石磊^[56]认为,细胞因子IL-27、IL-17和IL-10可能在RA伴抑郁症发病中起了重要的作用^[57-58]。同样他采取在CIA大鼠模型基础上联合慢性不可预见温和刺激抑郁症模型建立RA共病抑郁症复合模型,并参考改进Fu^[59]的CIA造模方法,雌性Wistar大鼠尾根部皮下注射100 mg含4 mg/mL变性分枝杆菌的牛Ⅱ型胶原(用等体积的CFA充分乳化)并压迫使乳化液充分吸收。在CIA诱导关节炎模型基础上,将大鼠单笼孤养7天后,再给予21天慢性不可预知的温和刺激。石磊^[56]建立抑郁症的慢性不可预见温和刺激方法参考改进WANG等^[60]的方法:夹尾1 min,禁水、禁食24 h,4℃冰水游泳5 min,45°倾斜鼠笼24 h,水平震荡20 min(频率80次/分),闪光刺激(频率3次/分),电击(电流强度1.0 mA,频率1次/分)。大鼠每天接受1种刺激,7天为1个周期,连续刺激3个周期。造模后4天大鼠出现始发于后足的对称性、多关节红肿,后期可见关节强直、功能障碍,并

伴有蜷缩少动,毛发粗糙、无光泽,胆小易惊,体质量减轻,同时出现饮用糖水量减少、旷野试验刺激水平评分下降,IL-27、IL-17和IL-10水平升高等表现。

5 展望

由目前研究可见,目前RA中医动物模型研究热点集中在病证结合动物模型,尤其是风寒湿热痹证模型^[61-63],但这些动物模型多是单纯的西医的“病”及中医的“证”的叠加,模型制作方法简单,并未从本质上探索病和证的关系,也未考虑到遗传因素及体质因素对中医证候的影响。且对于造模动物的选择各家也各执一词,虽多选择大鼠CIA模型,但也有对雌雄大鼠的不同选择体现激素和干预条件耐受性的不同,缺乏统一、明确的标准。

由于RA的复杂性及中医证型的多样性,动物模型仅能代表病证的某些方面;随着研究目的的不同,所需的动物模型也不尽相同。因此还应该进行进一步的探索,以期能建立真正符合中医证型、体现中医精髓的RA中医动物模型。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 2018中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [2] PATEL D, SHELBA A, CHEUNG R, et al. Cost-effectiveness of early treatment with originator biologics or their biosimilars after methotrexate failure in patients with established rheumatoid arthritis[J]. Adv Ther, 2019, 36(2): 2086-2095.
- [3] CHANDRUPATLA D M, MOLTHOFF C F, LAMMERTSMA A A, et al. The folate receptor β as a macrophage-mediated imaging and therapeutic target in rheumatoid arthritis[J]. Drug Deliv Transl Res, 2019, 9(1): 366-378.
- [4] 李梦园, 钟兵, 常玲, 等. 类风湿性关节炎中树突状细胞亚群分析[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(4): 345-350.
- [5] ALETAHA D, SMOLEN J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review[J]. JAMA, 2018, 320(13): 1360-1372.
- [6] SIMON L S, TAYLOR P C, CHOY E H, et al. The Jak/STAT pathway: a focus on pain in rheumatoid arthritis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2021, 51(1): 278-284.
- [7] 袁蓓, 苏晓慧, 郭婉怡, 等. 瘀血痹片对大鼠胶原诱导性关节炎的干预作用及抗炎机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11): 52-61.
- [8] 董琳琳, 石璐, 苗丰, 等. 基于串联质谱标签定量蛋白质组学技术的芍甘附子汤治疗类风湿关节炎作用机制研究[J]. 中南药学, 2021, 19(3): 402-412.
- [9] 吴凤嘉. 桂枝芍药知母汤联合西药对寒热错杂型类风湿关节炎患者C反应蛋白、类风湿因子水平的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(3): 134-136.
- [10] 史云佳, 李延萍. “攻补兼施”法治疗类风湿关节炎(急性期)探析[J]. 中国中医急症, 2021, 30(3): 543-544.
- [11] 郭锦晨, 刘健, 王健, 等. 基于 AMPK-FoxO3a-MnSOD 信号通路探讨类风湿关节炎患者氧化应激的机制及黄芩清除热痹胶囊对其影响[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(8): 681-690.
- [12] 徐成林, 钟尧舜, 宋举武. 痹证动物模型研究-风寒湿对家兔关节的影响[J]. 新疆中医药, 1989, 9(4): 12-13.
- [13] 薛崇祥, 韩蕊, 何世勇, 等. 从中西医结合角度建立类风湿关节炎的细胞和动物模型[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(9): 152-155.
- [14] 魏艳霞, 李鑫, 林也, 等. 类风湿关节炎病证结合动物模型研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(10): 1485-1488.
- [15] 姜泉. 国际中医临床实践指南 类风湿关节炎(2019-10-11)[J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3160-3168.
- [16] 姜泉, 王海隆, 孔勋, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1794-1800.
- [17] 夏晴, 纪羽婷, 刘海亮, 等. 类风湿关节炎动物模型研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(11): 107-113.
- [18] 任妮娜, 凌益, 姚血明, 等. 类风湿关节炎动物模型研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(10): 62-67.
- [19] 叶冠成, 陈光耀, 江雯欣, 等. 类风湿关节炎动物模型研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38(5): 88-92.
- [20] 吴昊, 樊烜婷, 陈琨. 类风湿性关节炎动物模型在中蒙医药研究中的研究进展[J]. 中国民族医药杂志, 2020, 26(9): 43-45.
- [21] 马钰洪, 狄泽敏, 曹晴, 等. 佐剂性关节炎大鼠滑膜及血清中 MANF 的表达及其与炎症的相关性[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(4): 537-543.
- [22] 李爱民, 李晓娟, 李瑞生. 类风湿性关节炎大小鼠动物模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(1): 151-156.
- [23] 吴晶金. 类风湿关节炎动物模型研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(12): 70-73.
- [24] 刘磊. 基于 PI3K/AKT 和 JAK/STAT 通路研究新风胶囊对 AA 大鼠血小板微粒的影响及机制[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [25] 刘琪, 张巧琳, 陈晓芸, 等. 性别差异对大鼠佐剂性关节炎模型的影响[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(9): 1328-1332.
- [26] TRENTAM D E, TOWNES A S, KANG A H. Autoimmunity to type II collagen an experimental model of arthritis[J]. J Exp Med, 1977, 146(3): 857-868.
- [27] NHO J H, LEE H J, JUNG H K, et al. Effect of saurus chinensis leaves extract on type II collagen-induced arthritis mouse model[J]. BMC Complement Med Ther, 2019, 19(1): 1-10.
- [28] 范友羊, 刘俊, 周海燕, 等. 胶原诱导性关节炎小鼠脾脏树突状细胞的检测及意义[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(9): 993-996, 1019.
- [29] 曹知勇, 张青槐, 庞宇舟. 壮药青藤总生物碱对类风湿性关节炎模型大鼠血清 P-选择素、PECAM-1 表达的影响[J]. 西部中医药, 2022, 35(8): 23-25.
- [30] 赵丽军, 石磊. 类风湿关节炎实验动物模型研究进展[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(18): 3115-3117.
- [31] 陶宁, 张杰. II 型胶原诱导关节炎小鼠和大鼠模型述评[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(6): 593-598.
- [32] 苏云龙, 王雪梅. 胶原诱导性类风湿关节炎大鼠模型制备及早期表现评价[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(1):

- 53-55.
- [33] 薛崇祥,韩蕊,何世勇,等.从中西医结合角度建立类风湿关节炎的细胞和动物模型[J].现代中西医结合杂志,2018,16(9):152-155.
- [34] 周夏娟,应旭旻.Ⅱ型胶原蛋白与弗氏佐剂诱导关节炎小鼠模型的建立[J].中国老年学杂志,2017,37(15):3689-3690.
- [35] 郭帅.不完全佐剂和完全佐剂分别与牛二型胶原蛋白制备的SD大鼠CIA模型的比较研究[D].蚌埠:蚌埠医学院,2020.
- [36] 陆道敏.苗药金乌健骨方对大鼠关节滑膜AP-1及NF- κ B影响的实验研究[D].贵阳:贵阳中医学院,2016.
- [37] 吕爱平,王安民,曾晓莲.益肾蠲痹丸对大鼠实验性痹证影响的病理学研究[J].中医杂志,1988,29(6):49-51.
- [38] 肖长虹,顾为望.类风湿性关节炎风寒湿痹与风湿热痹动物模型研究[J].中医杂志,1996,37(6):361-365.
- [39] 魏艳霞.类风湿关节炎风寒湿痹病证结合动物模型的建立及乌头汤药效作用研究[D].长沙:湖南中医药大学,2018.
- [40] 朱兴旺.人工环境诱导类风湿关节炎寒痹与热痹动物模型的实验研究[D].广州:南方医科大学,2020.
- [41] 梁江洪,李凤珍,龙朝阳,等.用CIA模型探讨壮医滚克阳证与阴证动物模型的建立[J].中国民族民间医药,2016,25(17):25-26.
- [42] 朱兴旺,赵文婷,宣亚男,等.风寒湿热环境对胶原诱导性关节炎大鼠模型中医证型的影响[J].中国中西医结合杂志,2021,41(12):1476-1482.
- [43] 周游.内生痰湿在胶原诱导关节炎小鼠发病中的作用研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2018.
- [44] 唐先平.类风湿关节炎痰瘀痹阻证的临床及实验研究[D].北京:中国中医研究院,2004.
- [45] 李茜,梁晓东,曹永仓,等.类风湿关节炎血瘀证大鼠模型的制备及评价[J].山东中医药大学学报,2017,41(5):476-481.
- [46] 杜中平,赵宏艳,肖诚,等.类风湿性关节炎脾虚证病证结合动物模型的建立[J].世界科学技术(中医药现代化),2012,14(2):1384-1392.
- [47] 赵宁,贾红伟,张皖东,等.利血平所致脾虚大鼠脾阳虚证和脾气虚证的证候属性[J].中医杂志,2008,49(5):449-452.
- [48] 赵宏艳,王燕,于峰,等.益肾蠲痹丸对肾虚证与脾虚证CIA大鼠免疫因子的调节作用研究[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(3):261-263.
- [49] 张博.类风湿性关节炎与抑郁症相关性研究进展[J].中国处方药,2020,18(11):17-18.
- [50] 孙玥,刘健,方利,等.604例类风湿关节炎患者的焦虑抑郁情绪及相关性研究[J].风湿病与关节炎,2016,5(9):9-15.
- [51] MARRIE R A, WALKERJ R, GRAFFL A, et al. Gender differences information needs and preferences regarding depression among individuals with multiple sclerosis, inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis[J]. Patient Educ Couns, 2019,102(9):1722-1729.
- [52] 冷湘蓉,孙蓬远,高明利.益气养阴通络方联合来氟米特治疗气阴两虚型类风湿关节炎患者疲乏程度及焦虑临床观察[J].风湿病与关节炎,2018,7(12):9-11.
- [53] MARRIE R A, HITCHON C A, WALLD R, et al. Increased burden of psychiatric disorders in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Care Res, 2018,70(17):970-978.
- [54] 韩晓蕾,石磊.类风湿关节炎患者抑郁情况及与疾病活动度相关性分析[J].中国药物与临床,2019,19(11):1768-1770.
- [55] 郑琴.胶原诱导关节炎伴发抑郁动物模型的建立及中药干预机理的研究[D].北京:北京中医药大学,2010.
- [56] 石磊.类风湿关节炎共病抑郁症大鼠模型的建立及评价[J].中华临床医师杂志(电子版),2019,13(2):124-128.
- [57] CHEN Z, BOZEC A, RAMMING A, et al. Anti-inflammatory and immunoregulatory cytokines in rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2018,15(1):186-189.
- [58] NA H S, KWON J E, LEE S H, et al. Th17 and IL-17 cause acceleration of inflammation and fat loss by inducing α 2-glycoprotein 1 (AZGP1) in rheumatoid arthritis with high-fat diet[J]. Am J Pathol, 2017, 187(5):1049-1058.
- [59] FU W, HU W, SHI L, et al. Foxo4-and Stat3-dependent IL-10 production by progranulin in regulatory T cells restrains inflammatory arthritis[J]. FASEB J, 2017,31(4):1354-1367.
- [60] WANG G H, WU S J, WANG H L, et al. Plasma nesfatin-1 concentration and its correlation with HPA axis in depression model rats[J]. 国际精神病学杂志, 2016,43(3):385-388,395.
- [61] 陈利锋,王华松,杨晨曦,等.复方芪芍颗粒对关节炎大鼠滑膜组织Toll样受体4/髓样分化因子88途径的影响[J].西部中医药,2020,33(9):29-33.
- [62] 李丽,顾文燕.白藜芦醇介导Tenascin-c/TLR4信号通路对类风湿性关节炎大鼠炎症的调控[J].西部中医药,2020,33(6):20-23.
- [63] 霍新慧,徐海燕,樊思恩,等.刺山柑对佐剂型关节炎大鼠Th17/Treg免疫失衡的影响[J].西部中医药,2021,34(3):46-49.
-
- 收稿日期:2023-04-20
- *基金项目:内蒙古科技计划项目(CZ000159)。
- 作者简介:张文瑞(1989—),男,硕士学位,主治医师。研究方向:风湿免疫疾病及呼吸系统疾病的研究。
- △通讯作者:吕新亮(1966—),男,硕士学位,硕士研究生导师,主任医师。研究方向:风湿免疫疾病的研究。E-mail:LXL230081@sina.com