

王志强,宫彩霞,李振彬. 强直性脊柱炎实验动物模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(5): 131-137.
Wang ZQ, Gong CX, Li ZB. Advances in research on laboratory animal models of ankylosing spondylitis [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(5): 131-137.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.05.021

强直性脊柱炎实验动物模型研究进展

王志强^{1, 2}, 宫彩霞³, 李振彬^{1*}

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九八 医院, 石家庄 050082;
2. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210023; 3. 石家庄平安医院, 石家庄 050012)

【摘要】 强直性脊柱炎是一种主要影响中轴骨骼的慢性炎症性风湿病,与人类白细胞抗原 B27 密切相关。由于大多数患者发病年龄较年轻,强直性脊柱炎导致的脊柱强直和关节畸形对社会经济学有重要影响。实验动物模型是强直性脊柱炎发病原因、病理机制和干预措施研究的重要载体。本文对自发性、诱导性和基因工程动物模型的研究进展进行了综述,以期对强直性脊柱炎的基础研究、新药开发及临床治疗提供参考和借鉴。

【关键词】 强直性脊柱炎;实验动物模型;人类白细胞抗原 B27;炎症;骨形成

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856(2019) 05-0131-07

Advances in research on laboratory animal models of ankylosing spondylitis

WANG Zhiqiang^{1, 2}, GONG Caixia³, LI Zhenbin^{1*}

(1. The 980th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Shijiazhuang 050082, China. 2. First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023. 3. Shijiazhuang Ping'an Hospital, Shijiazhuang 050012)

【Abstract】 Ankylosing spondylitis is a chronic inflammatory rheumatic disease which mainly affects the axial skeleton and is closely associated with HLA-B27. As most patients are relative young, the ankylosis and deformity of the joints caused by ankylosing spondylitis have an important impact on social-economics. Laboratory animal models serve as an important carrier for the studies of pathogenesis, pathological and pathophysiological mechanisms and intervention of ankylosing spondylitis. In this paper, the research progress in spontaneous, inducible and genetic engineering animal models has been reviewed, in order to provide a reference for the basic research, new drug development and clinical treatment of ankylosing spondylitis.

【Keywords】 ankylosing spondylitis; laboratory animal model; HLA-B27; inflammation; bone formation

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是一种常见的免疫介导的慢性炎症性疾病,与人类白细胞抗原 B27 (human leukocyte antigen-B27, HLA-B27) 密切相关,主要影响中轴骨骼和关节,也可出现葡萄膜炎、银屑病、炎性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 等关节外表现,同时心肺并发症风险增加^[1]。在疾病进展过程中,AS 特征性结构改变是导致患者早期严重残疾的主要原因。由于大多数患者发病年龄较年轻,AS 的致残问题对社会经济学有重要影响。然而,AS 的病因和发病机制尚未完全

【基金项目】河北省中医药管理局科研计划项目(2014207)。
【作者简介】王志强(1977—),男,副主任医师,在读博士,研究方向:中西医结合风湿病学。E-mail: 1040988746@qq.com
【通信作者】李振彬(1962—),男,主任医师,博士生导师,博士,研究方向:中西医结合风湿病学。E-mail: lizb1962@126.com

阐明^[1]。

实验动物模型对于疾病机制和寻找新的治疗药物具有重要意义。由于 AS 病理过程的人体组织的获取较困难,因此实验动物模型的构建对 AS 研究尤为重要。国内外学者为构建能较好模拟人类 AS 疾病特征和病理过程的实验动物模型进行了不断的探索。AS 的实验动物模型大致可分为 HLA-B27 转基因动物模型、炎症相关动物模型、强直性附着点炎动物模型和其他动物模型四类。本文就 AS 实验动物模型的建立和研究进展进行综述,以期对相关研究提供参考和借鉴。

1 HLA-B27 转基因动物模型

HLA-B27 是 AS 最主要的遗传危险因素,约 90% 的患者 HLA-B27 阳性,HLA-B27 对 AS 的遗传效力为 20.1%^[1]。HLA-B27 属 I 类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)。通常情况下,经典的 MHC I 类分子是由一个高度多态的重链、一个 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -microglobulin, $\beta 2$ m)轻链和一个寡肽以非共价键结合组成的异三聚体。MHC I 类分子与抗原肽结合,并提呈给 T 细胞表面的 T 细胞受体(TCR)。HLA-B27 在 AS 的发病机制主要有 3 个假说^[1],即 ① 关节源性肽(arthritogenic peptide theory)假说:自身关节源性模拟肽被 HLA-B27 提呈给 $CD8^+$ T 细胞,诱发细胞介导的免疫反应,从而导致 AS; ② 未折叠蛋白反应(unfolded protein response)假说:HLA-B27 在内质网中的错误折叠和累积,诱发应激反应,从而激活未折叠的蛋白反应,导致白介素 23(interleukin-23, IL-23)的释放; ③ HLA-B27 同源二聚体模型(HLA-B27 homodimer model)假说:HLA-B27 同源二聚体与自然杀伤(natural killers, NKs)和 $CD4^+$ T 细胞上表达的某些杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptors, KIRs)结合,导致 IL-17 的释放。这些假设均未能完全概括 HLA-B27 与 AS 的相关性。

1.1 HLA-B27/人 $\beta 2$ m(human $\beta 2$ m, h $\beta 2$ m)双转基因大鼠模型

早在 1990 年,Hammer 等^[2]通过将含有 HLA-B*2705(含一个 6.5 kb 的 *EcoR* I 片段)和 h $\beta 2$ m(含一个 15 kb 的 *Sall-PvuII* 片段)的 DNA 片段显微注射到大鼠受精卵内,建立 HLA-B27/h $\beta 2$ m 双转基因大鼠模型,并证实 Lewis 大鼠系的 21-4H 大鼠(HLA-B

*2705:150 拷贝, h $\beta 2$ m:90 拷贝)和 F344 大鼠系的 33-3 大鼠(HLA-B*2705:55 拷贝, h $\beta 2$ m:66 拷贝)更易感。该模型可发生与人类 AS 极为相似的脊柱炎和后爪关节炎,其他表现包括肠炎、银屑病样皮损、指(趾)甲角化过度 and/或营养不良、脱毛、睾丸炎、心肌炎、轻度角膜炎和前葡萄膜炎等。此外,Tran 等^[3]用 Lewis 大鼠系的雄性(21-3 $\times$ 283-2)F1 大鼠(HLA-B*2705:20 拷贝, h $\beta 2$ m:50 拷贝)建立了 HLA-B27/h $\beta 2$ m 双转基因大鼠模型。该模型分别在 4~6 个月龄、7~9 个月龄发生关节炎(约 70%)和脊柱炎(30%~50%),所有 F1 大鼠均出现睾丸炎,但均无肠道炎症。但在发病前切除睾丸,可阻止关节炎和脊柱炎的发生^[4],提示睾丸炎与关节炎和脊柱炎存在一定的关联。值得注意的是,HLA-B27 和 h $\beta 2$ m 转基因的拷贝数及其相对表达水平对 AS 表型有很大影响。高 HLA-B27 和 h $\beta 2$ m 拷贝数的 33-3 大鼠出现关节和关节外表现,而较低 HLA-B27 拷贝数的 33-3 大鼠仅雄性出现 AS 表型,较高 HLA-B27 拷贝数的 33-3 大鼠出现脊柱炎、增生性髋关节炎、指(趾)炎和侵蚀性周围关节炎,但无关节外表现^[3]。此外,HLA-B27 转基因大鼠发病对饲养环境的微生物状态有一定要求。无菌(germ free, GF)环境饲养的 HLA-B27 转基因大鼠并不出现关节炎和结肠炎^[5],而 HLA-B27/h $\beta 2$ m 双转基因大鼠在无特定病原体(specific pathogen-free, SPF)环境中定植普通拟杆菌(*Bacteroides vulgatus*)可发生结肠炎^[6],提示 AS 发病取决于特定致病菌的致病作用。与野生型大鼠相比,HLA-B27/h $\beta 2$ m 双转基因大鼠肠道微生物代谢产物和宿主代谢产物均发生改变,微生物代谢物丙酸治疗可减轻大鼠炎症^[7],提示遗传因素与环境因素的相互影响。最近,Ermoza 等^[8]研究发现,HLA-B27/h $\beta 2$ m 双转基因大鼠脾、肠系膜淋巴结、结肠黏膜固有层 $CD4^+$ 树突状细胞数量减少,这种减少并不是由于其过度死亡所致,而是由于 $XCR1^+$ 树突状细胞亚群数量减少。Ermoza 等^[8]还发现,TLR-7 刺激后 $XCR1^+$ 树突状细胞迁移(归巢)能力下降。基于 $XCR1^+$ 树突状细胞在维持肠道免疫稳态中起重要作用,Ermoza 等^[8]认为, $XCR1^+$ 树突状细胞免疫耐受功能失调可能影响 HLA-B27/h $\beta 2$ m 双转基因大鼠自身免疫耐受的维持和炎症的控制。迄今为止,HLA-B27/h $\beta 2$ m 双转基因大鼠是最受接受的 AS 动物模型之一,但该模型的缺点是造模周期长、技术要求

高、步骤复杂、成模率低、临床表现差异大、价格昂贵,不适宜干预研究。

1.2 HLA-B27 转基因小鼠模型

早在 19 世纪 80 年代,就有学者^[9]对 HLA-B27 转基因小鼠 AS 模型进行了探索,但 HLA-B27 转基因小鼠并不发生炎性病变。直到 1995 年, Khare 等^[10]在 $\beta 2\text{m}$ 缺陷小鼠中成功建立 HLA-B27 转基因模型。基于 C57BL/10 小鼠的遗传背景,将 HLA-B27 转基因小鼠中的 HLA-B27 阳性小鼠与 ($\beta 2\text{m}^{-/-} \times \text{HLA-B27}$) F1 小鼠杂交获得 HLA-B27⁺ $\beta 2\text{m}^{-/-}$ 小鼠,但该模型在 SPF 环境下不发病,转移至普通环境下才开始发病。雄性小鼠发病率显著高于雌性小鼠。该模型小鼠病变多起于双侧后爪关节和邻近组织短暂的增殖性炎症,持续约 2~3 周,有纤维蛋白渗出和白细胞浸润及轻度骨侵蚀,其后是软骨细胞在关节附着点增殖、关节软骨融合骨化和骨赘形成,关节强直。这种强直主要影响关节边缘,而关节中央软骨在很长一段时间内保持完整,且脊柱不受累。因此 HLA-B27 转基因小鼠是否可作为 AS 模型尚有争议,并没有开展广泛的研究^[11]。该模型有与 HLA-B27 转基因大鼠模型相似的缺点。

2 炎症相关动物模型

肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF) 是包括 AS 在内的多种炎性疾病发病过程中的重要细胞因子^[12]。基于 TNF 的 AS 动物模型主要有 TNF 转基因小鼠和 TNF^{ΔARE} 小鼠模型。转入完整人 TNF 基因的 Tg197 小鼠模型不仅可自发性出现慢性多关节炎,还会出现伴有滑膜炎、骨侵蚀和软骨破坏的双侧侵蚀性骶髂炎^[13]。这种 TNF 转基因小鼠病变不累及脊柱和椎间盘,也不会发生新骨形成导致的强直,因此不能完整模拟人类 AS。但该模型特别适用于研究 TNF 介导的多关节炎,尤其是 Wnt 信号通路在成骨细胞形成中的作用^[14]。转入小鼠跨膜 TNF 基因的 TgA86 小鼠模型可发生对称性慢性炎症性多关节炎,病理表现为血管翳形成、关节软骨和骨破坏,同时出现脊柱受累导致的尾部弯曲^[15],提示跨膜 TNF 在 AS 脊柱病变中的重要作用。mRNA 稳定和翻译的调控机制是由 mRNA 序列上的特定元件驱动的。这些调控序列中的一大类由腺嘌呤-尿嘧啶多聚体以特征性 AUUUA 五核苷酸组成,因此被称为富含 AU 元件 (AU-rich elements, ARE)。TNF^{ΔARE} 小鼠模型是在 129Sv × C57BL/6 或

CBA × C57BL/6 小鼠混合遗传背景下,通过靶向敲除小鼠 TNF 基因的 ARE 元件建立的^[16]。这种小鼠内源性 TNF 产生显著增加,表现为体重增长缓慢,死亡率增加,并于 5~6 周龄开始出现包括骶髂关节炎、脊柱炎、周围关节炎和附着点炎在内的慢性炎症性关节炎和克罗恩病样 IBD^[16-17]。

蛋白聚糖诱导的脊柱炎 (proteoglycan-induced spondylitis, PGIS) 小鼠模型是用软骨蛋白聚糖免疫关节炎/脊柱炎易感的 BALB/c 小鼠和 H-2 K 单体型 C3H 小鼠构建^[9]。这种小鼠模型早期出现外周关节炎,后期出现外周及脊柱关节的畸形、强直和功能受限,病理上表现为早期的滑膜炎、软骨侵蚀和后期的关节软骨细胞增殖导致的关节融合。该小鼠模型对研究 AS 自身免疫机制和易感基因有重要价值。已在 (BALB/c × DBA/2) F2 杂交小鼠中发现发现了两个与人类染色体特定区域同源的高度连锁的非 MHC 染色体位点: *Pgis1* 和 *Pgis2*^[9]。PGIS 小鼠模型具有操作简便、周期短、症状明显、成模率高等优点。

SKG 小鼠是 T 细胞受体 ζ 链 (T-cell receptor- ζ , TCR ζ) 相关蛋白 (zeta-chain-associated protein, ZAP) 70 基因 SH2 区 C 端 W163C 突变 (ZAP-70^{W163C}) 的 BALB/c 小鼠^[18]。突变的 ZAP-70 与 TCR ζ 不能正常结合,导致自身反应性 CD4⁺T 细胞逃离阴性选择 (negative selection),是引起自身免疫性关节炎的一个关键原因^[19]。研究发现,酵母多糖^[19]、凝胶多糖^[20]、鼠衣原体^[21]均可诱导 SKG 小鼠发生关节炎。经免疫后,几乎所有雌雄 SKG 小鼠均出现踝关节和腕关节的进行性关节炎,病理组织学显示,踝关节及关节外软组织水肿、炎症细胞浸润、滑膜炎和骨质侵蚀及足底筋膜炎、椎间盘炎、附着点炎、骶髂关节炎、指 (趾) 炎^[19-21]。除关节病变外,小鼠模型还发生了银屑病样皮损、葡萄膜炎和 IBD^[20]。需要注意的是,小鼠饲养环境的菌群改变对发病有一定影响^[22]。

IL-23/IL-17 轴在 AS 发病机制中起关键作用。AS 病理过程的启动依赖于 IL-23^[23],且 IL-23 与附着点炎直接相关^[24]。Sherlock 等^[24]用流体动力学方法将编码 IL-23 的微环 DNA 载体通过尾静脉导入雄性 B10.R III 小鼠构建了持续 IL-23 高表达模型。这种模型出现四肢和中轴关节的附着点炎,病理表现为 AS 特征性骨合成和骨分解并存过程,即成骨细胞和软骨细胞活化增殖引起的骨膜上软骨、类骨

质和新骨形成以及多核破骨细胞对骨皮质的侵蚀,认为附着点部位 IL-23 反应性维甲酸受体相关的孤儿核受体 γt (responsive retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor γt , ROR- γt)⁺CD3⁺CD4⁻CD8⁻细胞与 IL-23 结合后,CD3⁺细胞大量分泌 IL-17 和 IL-22,导致了附着点炎。除关节病变外,这种小鼠模型还出现了银屑病皮肤病理和主动脉根部炎症,但肠道、肝肾不受影响。此后,Reinhardt 等^[25]进一步证实,附着点部位与 IL-23 结合的 CD3⁺细胞主要是 γ/δ T 细胞。此外,在 HLA-B27 转基因大鼠中发现由迁移树突细胞产生的幼稚 CD4⁺ T 细胞产生 IL-17 增加^[26],而 Th17 细胞能促进产生 IL-12 / IL-23 的树突细胞的形成^[27],提示 IL-23/IL-17 是一个循环炎症通路,但 IL-17 的产生并非绝对依赖 IL-23^[28]。

A20 蛋白是 TNF- α 诱导蛋白 3 (TNF- α -induced protein 3) 基因产物,可通过抑制 NF- κ B 的活化,强效抑制炎症反应,维持免疫稳态,树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 的 A20 蛋白缺陷可导致多种炎症性疾病^[29]。选择性 DCs 的 A20 蛋白缺陷小鼠除发生 T 细胞介导的 IBD 外,还会出现慢性血清阴性周围关节炎、附着点炎和脊柱炎^[30]。

越来越多证据显示,肠道微生态在 AS 的发生发展中起重要作用^[31]。基于内质网氨基肽酶 1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1, ERAP1) 基因多态性与 AS 易感性相关, Pepelyayeva 等^[32]利用 C57BL/6 小鼠敲除 ERAP1 基因 (ERAP1^{-/-}) 建立了 AS 模型。该 ERAP1^{-/-} 小鼠模型不但出现自发性中轴关节强直、脊柱炎症和全身性骨质疏松,而且还出现了肠道菌群失调。Pepelyayeva 等^[32]还发现,由于 ERAP1^{-/-} 小鼠 Tr1 样调节性 T 细胞 (一种抑制性 T 细胞) 和耐受性树突状细胞 (tolerogenic dendritic cells, tDCs) 数量减少,对抗原刺激表现出过度的固有和适应性免疫反应,使得免疫细胞进入脊柱关节而发病;ERAP1^{-/-} 小鼠自发产生了大量的特定肠道细菌种类。因此,ERAP1^{-/-} 小鼠是研究肠道菌群失调、骨骼和免疫系统相互作用的合适模型。

3 强直性附着点炎动物模型

DBA/1 小鼠是国际公认的研究关节炎的实验动物模型。由于与人类 AS 有着显著的共同特征, DBA/1 小鼠已成为 AS 最受研究的实验动物模型之一。成组圈养的雄性 DBA/1 小鼠从 12 周龄开始自

发地出现关节炎^[33],到 26 周龄时,关节炎的发病率接近 100%^[34]。雄性 DBA/1 小鼠主要临床表现为伴关节肿胀和关节强直的不对称的指 (趾) 间关节炎 (主要是后爪)、附着点炎和破坏性甲周炎,病理特点是短暂的急性关节炎后附着点细胞增殖、软骨内骨形成以及关节强直^[34],因此是研究 AS 炎症与病理性新骨形成联系的理想模型。需要注意的是,该模型的缺点是仅雄性小鼠发病,且其发病受环境因素影响较大^[34]。

进行性强直 (ank/ank) 小鼠模型是一种常染色体 ank 单基因隐性遗传病小鼠,在临床表现、放射学和病理学上与人类 AS 相似^[11]。该小鼠最初表现为四肢关节炎,随后出现严重的四肢关节和中轴关节的进行性强直。病理上先是多形核白细胞和巨噬细胞浸润,但主要是大量的羟基磷灰石钙结晶在细胞外基质内的沉积^[11],其关节强直过程可能是由于 β -catenin 信号通路的激活^[35]。Krug 等^[36]将 HLA-B27 转基因小鼠与 ank/ank 小鼠杂交,观察其 F1 和 F2 代的表型,结果显示 HLA-B27 状态对小鼠进行性强直表型无影响。然而, Timms 等^[37]的研究显示, ank/ank 小鼠的人类同源基因 ANKH 的遗传变异与人类 AS 的易感性和临床表现无相关性。

强直性附着点病 (ankylosing enthesopathy, ANKENT) 小鼠模型是由近交系 C57BL/10 小鼠获得^[38]。具有 C57BL/10 遗传背景的 C57BL/10.BR 和其他 H-2 同品系的雄性小鼠可于 3 个月龄自发性出现踝关节和/或跗骨关节进行性强直,病理学上先是短暂的滑膜增殖和破坏性炎症,其后是附着点软骨细胞增殖、骨化,还可出现前葡萄膜炎^[38]。这种小鼠模型需要注意的是:(1)单独笼养不发病,需分组笼养^[39],(2)无菌条件下不发病,需肠道内厌氧菌触发^[40],(3)8 个月龄以上母鼠所生小鼠的患病率明显低于 8 个月龄以下母鼠所生小鼠^[41],(4)HLA-B27 转基因小鼠发病率明显增高,但疾病严重程度相似,h β 2 m 转基因对发病无影响^[38]。

4 其他动物模型

MRL/MpJ-lpr/lpr (MRL/lpr) 小鼠、BXSB 小鼠和 NZB 小鼠均是研究自身免疫性疾病的常用动物模型。Oishi 等^[42]研究发现,雄性 (MRL $\times$ DBA/1) F1 小鼠和雄性 (MRL $\times$ DBA/1) F2 小鼠分别在 (27.0 $\pm$ 2.2) 周、(19.5 $\pm$ 3.9) 周出现与雄性 DBA/1 小鼠相似的自发性强直性关节炎,关节组织病理学显示滑

膜及邻近组织成纤维细胞增生,伴关节周围附着点的纤维性软骨细胞增生、骨化。Mori 等^[43]研究显示,所有雄性(MRL/RPL × C3H/LPR)F1 小鼠、61.8%的雄性(MRL/RPL × C3H/LPR)F2 小鼠自发性出现不可逆的踝关节强直,关节病理与 Oishi 等^[42]的研究相似。此外,Abe 等^[44]研究发现,与自发性出现系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)的雌性(BXSB × NZB)F1 小鼠不同,雄性(BXSB × NZB)F1 小鼠并不发生 SLE,而在被成组圈养的条件下,在 7 个月龄时,83%的小鼠自发性发展为血清阴性 AS,表现为后爪踝/跗骨关节的附着点炎,关节病理亦与 Oishi 等^[42]的研究相似,而后爪其他关节、前爪和脊柱不受累。Mori^[43]和 Abe^[44]的研究均显示亲代小鼠无论雌雄都不发病,提示这种疾病的发病,是由从亲代双方的易感基因相互作用控制的。杂交小鼠是研究 AS 附着点炎及相关疾病遗传、环境和分子机制的合适模型,但其较 DBA/1 小鼠的发病周期更长,价格更加昂贵,且更不易获得。

最近,Dibra 等^[45]通过 C57BL/6 背景的 IL-27 受体 α(IL27 A)缺陷 IL27RA^{-/-}小鼠与 C57BL/6 和 129/SvJ 背景的 P53^{R172H/+}小鼠杂交获得携带 p53 杂合子(含有 1 个野生型 p53 基因拷贝和一个突变型 p53 基因拷贝)的 IL27RA^{-/-}P53^{R172H/+}小鼠。这种小鼠在 4 个月龄时出现椎间盘软骨骨化,12~14 个月龄时出现脊柱严重的骨丢失和病理性骨形成,但炎症反应轻微。同时该小鼠还发生了慢性肾病、慢性皮炎、尾椎的慢性骨膜炎和骨髓炎。这种小鼠模型的特点是:(1)骨丢失和软骨骨化严重而炎症反应轻微,提示炎症并不是骨丢失和软骨骨化的必要过程,(2)是研究骨丢失和软骨骨化机制及这两个过程是如何相互关联的理想模型,(3)可以从 4 个月龄开始动态监测骨丢失和软骨骨化病理过程中的具体变化^[45]。

此外,AS 动物模型在熊科、犬科及灵长类动物中也有研究^[46],但这些模型价格昂贵、饲养条件要求高、实验影响因素较多,因此研究很少,本文不做详细论述。

5 结语

综上所述,目前已构建出多种 AS 实验动物模型。针对 AS 疾病过程中的不同发病机制、临床表现和病理过程不同的动物模型研究,为我们提供了

新的认识。例如,HLA-B27 分子特征如何触发了 AS 的发病,炎症与新骨形成之间的关系,新骨形成过程中潜在的信号通路靶点,这显示出动物模型在 AS 研究中的巨大推动作用。然而,迄今为止尚无任何一种动物模型能完整模拟人类 AS 的临床表现和病理进展过程。基于实验动物的基础研究和临床研究的相互借鉴,对于我们深入了解 AS 及相关疾病的机制和开发新的治疗策略,具有十分深远的意义。

参考文献:

- [1] Chen B, Li J, He C, et al. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review) [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(4): 1943-1951.
- [2] Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m; an animal model of HLA-B27-associated human disorders [J]. Cell, 1990, 63(5): 1099-1112.
- [3] Tran TM, Dorris ML, Satumtira N, et al. Additional human β2-microglobulin curbs HLA-B27 misfolding and promotes arthritis and spondylitis without colitis in male HLA-B27-transgenic rats [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(4): 1317-1327.
- [4] Taurog JD, Rival C, van Duivenvoorde LM, et al. Autoimmune epididymo-orchitis is essential to the pathogenesis of male-specific spondylarthritis in HLA-B27-transgenic rats [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(8): 2518-2528.
- [5] Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats [J]. J Exp Med, 1994, 180(6): 2359-2364.
- [6] Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, et al. The intestinal microbiome in spondyloarthritis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2015, 27(4): 319-325.
- [7] Asquith M, Davin S, Stauffer P, et al. Intestinal metabolites are profoundly altered in the context of HLA-B27 expression and functionally modulate disease in a rat model of spondyloarthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(10): 1984-1995.
- [8] Ermoza K, Glatigny S, Jah N, et al. Tolerogenic XCR1⁺ dendritic cell population is dysregulated in HLA-B27 transgenic rat model of spondyloarthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 46.
- [9] Braem K, Lories RJ. Insights into the pathophysiology of ankylosing spondylitis: contributions from animal models [J]. Joint Bone Spine, 2012, 79(3): 243-248.
- [10] Khare SD, Luthra HS, David CS. Spontaneous inflammatory arthritis in HLA-B27 transgenic mice lacking beta 2-microglobulin: a model of human spondyloarthropathies [J]. J Exp Med, 1995, 182(4): 1153-1158.
- [11] Zhang Y. Animal models of inflammatory spinal and sacroiliac joint diseases [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2003, 29(3): 631-645.

- [12] Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease [J]. *J Pathol*, 2008, 214(2): 149–160.
- [13] Redlich K, Görtz B, Hayer S, et al. Overexpression of tumor necrosis factor causes bilateral sacroiliitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(3): 1001–1005.
- [14] Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J, et al. Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(3): 592–597.
- [15] Alexopoulou L, Pasparakis M, Kollias G. A murine transmembrane tumor necrosis factor (TNF) transgene induces arthritis by cooperative p55/p75 TNF receptor signaling [J]. *Eur J Immunol* 1997;27(10): 2588–2592.
- [16] Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, et al. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies [J]. *Immunity*, 1999, 10(3): 387–398.
- [17] Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, et al. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(2): 331–337.
- [18] Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, et al. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice [J]. *Nature*, 2003, 426(6965): 454–460.
- [19] Jeong H, Bae EK, Kim H, et al. Spondyloarthritis features in zymosan-induced SKG mice [J]. *Joint Bone Spine*, 2018, 85(5): 583–591.
- [20] Benham H, Rehaume LM, Hasnain SZ, et al. Interleukin-23 mediates the intestinal response to microbial beta-1,3-glucan and the development of spondyloarthritis pathology in SKG mice [J]. *Arthritis Rheum*, 2014, 66(7): 1755–1767.
- [21] Baillet AC, Rehaume LM, Benham H, et al. High Chlamydia burden promotes tumor necrosis factor-dependent reactive arthritis in SKG mice [J]. *Arthritis Rheum*, 2015, 67(6): 1535–1547.
- [22] Rehaume LM, Mondot S, Aguirre de Cárcer D, et al. ZAP-70 genotype disrupts the relationship between microbiota and host, leading to spondyloarthritis and ileitis in SKG mice [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(10): 2780–2792.
- [23] Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ ⁺ CD3⁺ CD4⁺ CD8⁺ enthesal resident T cells [J]. *Nat Med*, 2012, 18(7): 1069–1076.
- [24] van Tok MN, Na S, Lao CR, et al. The initiation, but not the persistence, of experimental spondyloarthritis is dependent on interleukin-23 signaling [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1550.
- [25] Reinhardt A, Yeysa T, Worbs T, et al. Interleukin-23-dependent γ/δ T cells produce Interleukin-17 and accumulate in the enthesis, aortic valve, and ciliary body in mice [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(10): 2476–2486.
- [26] Utriainen L, Firmin D, Wright P, et al. Expression of HLA-B27 causes loss of migratory dendritic cells in a rat model of spondylarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(10): 3199–3209.
- [27] Glatigny S, Fert I, Blaton MA, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(1): 110–120.
- [28] Paulissen SM, van Hamburg JP, Davelaar N, et al. Synovial fibroblasts directly induce Th17 pathogenicity via the cyclooxygenase/prostaglandin E2 pathway, independent of IL-23 [J]. *J Immunol*, 2013, 191(3): 1364–1372.
- [29] Rahman MA, Thomas R. The SKG model of spondyloarthritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2017, 31(6): 895–909.
- [30] Hammer GE, Turer EE, Taylor KE, et al. Expression of A20 by dendritic cells preserves immune homeostasis and prevents colitis and spondyloarthritis [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(12): 1184–1193.
- [31] 张利龙, 胡雨奇, 许尧, 等. 肠道微生物失调与强直性脊柱炎发生发展的相关性分析 [J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(5): 613–618, 封三.
- [32] Pepelyayeva Y, Rastall DPW, Aldhamen YA, et al. ERAP1 deficient mice have reduced Type 1 regulatory T cells and develop skeletal and intestinal features of Ankylosing Spondylitis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12464.
- [33] Lories RJ, Matthys P, De Vlam K, et al. Ankylosing enthesitis, dactylitis, and onychopertiosis in male DBA/1 mice: a model of psoriatic arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(5): 595–598.
- [34] Braem K, Carter S, Lories RJ. Spontaneous arthritis and ankylosis in male DBA/1 mice: further evidence for a role of behavioral factors in “stress-induced arthritis” [J]. *Biol Proced Online*, 2012, 14(1): 10.
- [35] Las Heras F, Pritzker KP, So A, et al. Aberrant chondrocyte hypertrophy and activation of β -catenin signaling precede joint ankylosis in ank/ank mice [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(3): 583–593.
- [36] Krug HE, Taurog JD. HLA-B27 has no effect on the phenotypic expression of progressive ankylosis in ank/ank mice [J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(5): 1257–1259.
- [37] Timms AE, Zhang Y, Bradbury L. Investigation of the role of ANKH in ankylosing spondylitis [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(10): 2898–2902.
- [38] Weinreich S, Eulerink F, Capkova J, et al. HLA-B27 as a relative risk factor in ankylosing enthesopathy in transgenic mice [J]. *Hum Immunol*, 1995, 42(2): 103–115.
- [39] Weinreich S, Capkova J, Hoebe-Hewryk B, et al. Grouped caging predisposes male mice to ankylosing enthesopathy [J]. *Ann Rheum Dis*, 1996, 55(9): 645–647.
- [40] Sinkorová Z, Capková J, Niederlová J, et al. Commensal intestinal bacterial strains trigger ankylosing enthesopathy of the ankle in inbred B10.BR (H-2(k)) male mice [J]. *Hum Immunol*, 2008, 69(12): 845–850.
- [41] Weinreich S, Hoebe B, Ivanyi P. Maternal age influences risk for HLA-B27 associated ankylosing enthesopathy in transgenic mice

[J]. *Ann Rheum Dis*, 1995, 54(9): 754–756.

[42] Oishi H, Miyazaki T, Mizuki S, et al. Accelerating effect of an MRL gene locus on the severity and onset of arthropathy in DBA/1 mice [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(3): 959–966.

[43] Mori S, Zhang MC, Tanda N, et al. Genetic characterisation of spontaneous ankylosing arthropathy with unique inheritance from Fas-deficient strains of mice [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(10): 1273–1278.

[44] Abe Y, Ohtsuiji M, Ohtsuiji N, et al. Ankylosing enthesitis associated with up-regulated IFN- γ and IL-17 production in (BXSb $\times$ NZB) F(1) male mice; a new mouse model [J]. *Mod Rheumatol*, 2009, 19(3): 316–322.

[45] Dibra D, Xia X, Gagea M, et al. A spontaneous model of spondyloarthropathies that develops bone loss and pathological bone formation: A process regulated by IL27RA^{-/-} and mutant-p53 [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0193485.

[46] Nunn CL, Rothschild B, Gittleman JL. Why are some species more commonly afflicted by arthritis than others? A comparative study of spondyloarthropathy in primates and carnivores [J]. *J Evol Biol*, 2007, 20(2): 460–470.

[收稿日期]2019-01-10

(上接第 124 页)

[30] Guabiraba R, Ryffel B. Dengue virus infection: current concepts in immune mechanisms and lessons from murine models [J]. *Immunology*, 2014, 141(2): 143–156.

[31] Jaiswal S, Smith K, Ramirez A, et al. Dengue virus infection induces broadly cross-reactive human IgM antibodies that recognize intact virions in humanized BLT-NSG mice [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2015, 240(1): 67–78.

[32] Talarico LB, Batalle JP, Byrne AB, et al. The role of heterotypic DENV-specific CD8⁺ T lymphocytes in an immunocompetent mouse model of secondary Dengue virus infection [J]. *EBioMedicine*, 2017, 20: 202–216.

[33] Barros VE, dos Santos-Junior NN, Amarilla AA, et al. Differential replicative ability of clinical Dengue virus isolates in an immunocompetent C57BL/6 mouse model [J]. *BMC Microbiol*, 2015, 15: 189.

[34] Frias-Staheli N, Dorner M, Marukian S, et al. Utility of humanized BLT mice for analysis of Dengue virus infection and antiviral drug testing [J]. *J Virol*, 2014, 88(4): 2205–2218.

[35] Pinto AK, Brien JD, Lam CY, et al. Defining new therapeutics using a more immunocompetent mouse model of antibody-enhanced Dengue virus infection [J]. *MBio*, 2015, 6(5): e01316–01315.

[收稿日期]2018-12-21