



狼疮样肾炎小鼠模型研究进展

何艺磊 杨林承 李卫东

(北京大学医学部基础医学院药理学系, 北京 100191)

【摘要】 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以体内产生抗核抗体为特征的自身免疫性疾病,其病因目前未明,一般认为是遗传、环境、内分泌、感染等因素相互作用的结果。狼疮样肾炎小鼠模型与人 SLE 发病机制和病理变化等有着相似特点,是研究 SLE、筛选抗炎免疫药物较理想的实验性病理模型。本文对近年来狼疮样肾炎小鼠模型制备的方法及评价进行了综述。

【关键词】 小鼠; 狼疮样肾炎; 模型; 动物

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2013)02-0073-06

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2013.002.018

Research progress of murine lupus nephritis models

HE Yi-lei, YANG Lin-cheng, LI Wei-dong

(Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China.)

【Abstract】 Systemic lupus erythematosus (SLE) is characterized by the presence of anti-nuclear antibodies (ANA) directed against naked DNA and entire nucleosomes. Systemic lupus erythematosus is a multifactorial autoimmune disease affected by genetic, environmental, hormonal and infection factors. Murine model of lupus nephritis and its SLE pathogenesis and pathological changes have similar characteristics to that of SLE in humans. Therefore, murine SLE model is an ideal experimental pathological model for the study of SLE and screening of anti-inflammatory and anti-immune drugs. In this article, we will review the preparation methods and evaluations of murine models of lupus nephritis.

【Key words】 Murine; Systemic lupus erythematosus; Model, animal

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多器官的自身免疫性疾病,狼疮样肾炎是其最常见和最严重的并发症。本文对国内外文献进行研习,对建立多种狼疮样肾炎小鼠模型进行总结。

1 慢性移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)狼疮样肾炎小鼠模型

慢性 GVHD 狼疮样肾炎小鼠模型是 1988 年建

立的国际公认的狼疮样肾炎小鼠模型^[1],可通过实验诱导,实验条件易控制;并且发病早,诱导后 12 周就可出现典型的肾脏病理改变,其病变类似人类狼疮样肾炎的典型表现,特别适合狼疮样肾炎的研究。我国在国外文献报道的基础上^[2],成功地复制出慢性 GVHD 狼疮样肾炎小鼠模型,并动态地观察了该模型不同阶段的肾脏病理改变特点。

1.1 慢性 GVHD 狼疮样肾炎小鼠模型

1.1.1 慢性 GVHD 狼疮样肾炎小鼠模型制备:无

[基金项目]北京市自然科学基金资助项目(No. 7102100),国家自然科学基金资助项目(No. 81173069);国家基础科学人才培养基金, J1030831/J0108。

[作者简介]何艺磊(1992),本科在读,主要研究方向:免疫药理,E-mail: annabella_he@sina.cn。

[通讯作者]李卫东,副教授,主要研究方向:免疫药理,E-mail: lwdpharma@126.com。

菌分离一周龄雌性 DBA/2 小鼠脾、胸腺、淋巴结淋巴细胞,剪碎,过 80 目筛,用淋巴细胞分离液分离细胞,D-Hanks 液制成单细胞悬液,其中脾、胸腺及淋巴结细胞的比例为 6:4:2。第 1 次注射日设为 0 d,于 0、3、7、10 d 静脉注射于 8~10 周龄雌性($C_{57}BL/10 \times DBA/2$) F1 杂交鼠,每次给予 50×10^6 个活细胞。对照动物给予等体积的 D-Hanks 液^[1]。

1.1.2 慢性 GVHD 狼疮样肾炎小鼠模型的病理变化:模型小鼠于首次淋巴细胞注射后 8 周体重明显增加,至 12 周达高峰,腹部明显增大。之后体重逐渐下降,消瘦,其中 2 只模型小鼠分别于 14 和 15 周自然死亡。分阶段处死小鼠后肉眼观察,可见第 12 周时模型鼠有腹水及胸水形成,肾脏明显增大,颜色苍白,血清呈乳糜样,脾脏、胸腺、淋巴结均明显增大;16 周时血清乳糜状改变消失,肾脏较 12 周时缩小,颜色更苍白。排尿反射法^[3]收集小鼠尿标本,模型小鼠于首次淋巴细胞注射后 8 周开始出现尿蛋白,12 周达到高峰,一直持续至 16 周。模型小鼠于 12、16 周可见尿红细胞。模型小鼠首次淋巴细胞注射后 12 周时血胆固醇、甘油三酯显著高于对照组;血清总蛋白及白蛋白显著降低。16 周时血尿素氮、肌酐明显高于对照组。双链 DNA、兔抗小鼠 IgG-HRP,用 ELISA 法检测抗 dsDNA 抗体^[4]。模型小鼠 8、12、16 周血清抗 dsDNA 抗体显著高于对照组。按照半定量计分法^[4]测量肾小球硬化指数,小管间质损害的总积分为 5 个组织学特征(小管萎缩、间质纤维化、水肿、炎症、小管再生/退行性病变)单项计分的总和^[5]。首次淋巴细胞注射后 8 周可见肾小球系膜细胞明显增生,注射 16 周时,肾小球全球硬化,肾小管腔有大量蛋白管型,小管细胞脱落,间质大量单核-巨噬细胞浸润并有基质沉积。荧光检查见注射后 8 周时,IgG 沿肾小球毛细血管壁呈细颗粒状沉积,12 周时则呈粗颗粒状及团块状沉积;8 周时 C_3 沿肾小球毛细血管壁呈线状沉积;IgM 主要沉积于系膜区。电镜显示模型动物 8 周时部分足突融合,系膜区、基底膜上皮及内皮下有电子致密物沉积。

1.1.3 慢性 GVHD 狼疮样肾炎小鼠模型的评价:慢性 GVHD 狼疮样肾炎小鼠模型病变类似人类 SLE,有淋巴结增生、自身抗体形成及肾小球肾炎发生。与其它 SLE 动物模型比较,慢性 GVHD 小鼠狼疮样肾炎模型有如下优点:(1)可通过实验介导,避免了从国外进口自发性狼疮鼠的繁杂手续;(2)疾

病发展相对迅速,12 周左右就可出现典型的肾脏病变,且组间变异较少,较之自发性狼疮鼠及 Pristin 诱导的狼疮样肾炎鼠具有省时、易于管理的特点;(3)病变具有明显的阶段性,可进行动态性观察。但是小管间质损害特征的评分由于没有统一标准可能会不准确,况且 0~3 这四个等级每一个等级的差别可能不会太大,所以有人为误差。但总体来说,该模型为研究的发病机制如遗传、免疫等方面、预防和治疗提供了较好的工具^[1]。

1.2 国内实验室对慢性 GVHD 狼疮样小鼠模型的改进

慢性 GVHD 小鼠模型的发病特点是淋巴样增生,产生与 SLE 患者相似的自身抗体,及严重的免疫复合物介导的肾脏疾病。与上述模型不同的是,改进后的模型鼠制备方法更方便、便宜,并且此模型的研究将模型鼠均分为雌雄两组,通过不同性别的发病结果比较发现雌性小鼠更适合做模型^[7]。此模型的诱导参照了 Bergik^[8]的报道。

1.2.1 慢性 GVHD 狼疮样小鼠模型制备:取 92 只 6~8 周龄雌性($DBA/2 \times C_{57}BL/6J$) F1 (即 B6D2F1) 代杂交鼠,随机分成 2 组,正常对照组 36 只,模型组 48 只,雌雄各半。诱导方法参考文献^[8]并略作改良,无菌分离 DBA/2 小鼠脾脏、胸腺、淋巴结,其比例为 3:2:1,在生理盐水中研磨,过 150 μm 和 70 μm 尼龙筛,在显微镜下观察细胞存活状况,并计算细胞数量。模型组每只鼠每次取 5.0×10^7 个淋巴液活细胞,从尾静脉注射到($DBA/2 \times C_{57}BL/6J$) F1 杂交鼠体内,注射时间分别为 0、3、7 和 10 d。对照组给予等体积生理盐水^[7]。

1.2.2 慢性 GVHD 狼疮样小鼠模型的发病机制:慢性 GVHD 是将亲代淋巴细胞移植给 F1 杂交鼠而诱导,发病机理为 MHC 类部分不相容,本模型母鼠($DBA/2$)的基因型为 $H-2^d$,父鼠($C_{57}BL/6 \times C_{57}BL/10$ 等)的基因型为 $H-2^b$,杂交后 F1 小鼠的基因型是 $H-2^{d/b}$,其 MHC 类部分相同。供体 DBA/2 鼠缺少抗 F1T 细胞的同种异体的细胞毒性 $CD8^+T$ 细胞,MHC-I 类 $CD8^+T$ 细胞没有活性,伴随 $INF-\gamma$ 含量下降,及 CTL 细胞减少;供体抗同种异体 MHC-II 类 $CD4^+T$ 细胞激活受体 B 细胞,导致 F1 小鼠 B 细胞大量增殖,产生自身抗体,出现 SLE 样表现。然而当 $C_{57}BL/6$ 或 $C_{57}BL/10$ 鼠的淋巴细胞输入 F1 鼠体内时, $CD8^+T$ 细胞有活性, $CD4^+T$ 细胞无活性,发生急性致命性移植抗宿主病反应(aGVHD)。Via

等研究 DBA/2 鼠与 C_{57} BL/6 脾细胞相比, $CD8^+T$ 细胞少 2 倍, 具有抗 B6D2F1 特异的 CTL 细胞少 9 倍^[9]。因此, DBA/2 鼠缺少适当数量的 $Lyt2^+T$ ($CD8^+T$) 细胞和细胞毒性 T 细胞是引起慢性 GVHD 的决定因素^[10]。

1.2.3 慢性 GVHD 狼疮样小鼠模型的病理变化: 模型组小鼠从第 4 周开始, 活动度减少, 第 8 周体重开始增加, 毛发略暗, 大部分鼠出现下水肿, 部分鼠出现大量腹水, 有的鼠出现抽搐样表现。第 10 周, 腹部明显增大, 行动较迟缓, 毛发无光泽。处死观察: 打开腹腔流出大量澄清腹水, 脾脏、肾脏明显增大, 肾脏苍白, 分离血清呈乳糜样, 对照小鼠无上述表现。10 周时, 有 1 只小鼠死亡, 12 周病情加重, 有 2 只小鼠分别于 12 周死亡。模型小鼠与对照小鼠的存活率分别为 94.75%、100.00%。小鼠成模率为 96.00%, 未成模小鼠均为雄性。

经实验发现, 模型小鼠在诱导后 2 周开始出现蛋白尿, 同时有自身抗体产生, 4 周血生化指标出现改变, 血肌酐、尿素氮、胆固醇明显升高, 白蛋白降低, 甘油三脂升高, 到第 12 周白蛋白减少, 血肌酐、尿素氮、胆固醇、甘油三脂升高。肾脏病理 4 周开始出现轻度系膜增殖, 8 周加重, 系膜中度增殖, 肾间质炎细胞浸润, 肾小管大量蛋白管型。12 周肾小球系膜中到重度增殖, 内皮下大量免疫复合物, 局灶或弥漫肾小球硬化, 出现类似人类 VI 型狼疮肾炎表现。免疫荧光 IgG、C3、IgM 在 8 周时为 +, 12 周免疫荧光为 + + +, 电镜表现为内皮下大量沉积物。另外本实验发现雌性小鼠更易发病, 提示雌性小鼠更适合该模型的制作, 与文献报道一致^[11]。

模型小鼠蛋白尿随诱导时间的增加而逐渐增高, 小鼠早期出现蛋白尿与高死亡率有关^[12], 随蛋白尿增加死亡率增加。模型鼠出现抗 dsDNA 抗体, 第 8 周开始, 各组差异显著, 但滴度较低, 最高 1:40。Van 等报道这种模型鼠产生抗 dsDNA 抗体及其他尚不知道的抗核抗体 (ANA), 但不出现抗 Sm 或抗 P 抗体, 并且这些抗体的滴度较 MRL/lpr 或 NZB/W 鼠低, 因此推测高亲和力的抗 dsDNA 抗体及抗 Sm 或抗 P 抗体可在循环中出现, 但可能并不引起肾炎的发展^[9]。

1.2.4 慢性 GVHD 狼疮样小鼠模型的评价: Bruun 等^[13]报道, 小鼠诱导后 12~14 周, 肾脏出现肾小球系膜节段、弥漫增生及膜性肾小球肾炎严重者出现球性肾小球硬化。多数小鼠显示增生型的肾小球

病变, 还表现为慢性间质性肾炎, 浸润细胞主要由 T 细胞和巨噬细胞组成。用本方法诱导的模型 12 周时上述这些病变均可见到, 但主要为弥漫增生性肾小球肾炎, 类似人类狼疮样肾炎 IV 型及 IV 型伴节段肾小球基底膜钉突形成。另外, 肾小球基底膜钉突的产生与其自身免疫病的发病机理有关, Rose-Marie 等比较慢性 GVHD 狼疮小鼠与 MRL/lpr 小鼠时发现, 表现为弥漫增生性肾小球肾炎的 MRL/lpr 小鼠洗脱液中的抗 DNA 抗体, 比表现为 IV 型伴节段肾小球基底膜钉突形成的慢性 GVHD 狼疮小鼠洗脱液中的抗 DNA 抗体具有高亲和力^[14]。

国外多采用 C_{57} BL/10 与 DBA/2 的 F1 小鼠制做模型, 用无菌的 RPMI1640 液制成单细胞悬液注射, 经微孔筛过滤后, 将过滤后的混合液注射到小鼠体内。由于国内 C_{57} BL/10 小鼠较少, 此模型选用其同一家系的 C_{57} BL/6 与 DBA/2 的 F1 小鼠制作模型, 鼠源丰富; 用无菌的生理盐水制成单细胞悬液注射, 生理盐水较 RPMI1640 液配制简单, 又可降低实验成本。慢性 GVHD 狼疮小鼠的诱导, 除了应用雌性 DBA/2 与雌性 (C_{57} BL/10 或 C_{57} BL/6 × DBA/2) F1 小鼠外, 也有应用雌性 BALB/c 与雌性 (C_{57} BL/6 × BALB/c) F1 小鼠, 雌性 BALB. D2 小鼠与雌性 (C_{57} BL × BALB. D2) F1 小鼠, 但后两者不能发展为肾小球硬化。进一步研究发现, 诱导后的 (C_{57} BL/10 或 C_{57} BL/6 × DBA/2) F1 小鼠有 CD11α 阳性细胞, CD11α 阳性细胞是 CD45 阳性细胞和 MHC-II 阳性细胞, 而其他两种鼠无此现象, 考虑 CD11α 阳性细胞可能与肾小球硬化有关, 并有用抗 CD11α 和抗 CD45 单克隆抗体治疗慢性 GVHD 小鼠的报道^[15]。用这种略加改良的方法诱导的狼疮小鼠模型具有复制简便、经济、快速、病变典型等优点, 值得推广^[7]。

2 降植烷诱导 C57BL/J6 狼疮样肾炎小鼠模型

SLE 目前的发病机制仍未明了。体内可检测到特异性自身抗体尤其是针对细胞核成分的抗体对 SLE 狼疮样肾炎诊断具有特异性, 由此推断体内衰老或死亡细胞可能是自身抗原的来源。化学物质降植烷常可存在于废油垃圾中, 为细胞膜激活剂, 与脂质双分子和细胞膜结合, 在一定浓度下对细胞造成毒性。利用降植烷诱导 C57BL/J6 狼疮样肾炎小鼠模型, 为探讨疾病的发病机制和开发新的诊疗手段提供研究工具^[16]。

2.1 降植烷诱导 C57BL/J6 狼疮样肾炎小鼠模型制备

取 30 只 8 周龄雌性 C57BL/J6 小鼠分为两组,造模组 15 只予一次性腹腔注射降植烷 0.5 mL,阴性对照组 15 只予一次性腹腔注射生理盐水 0.5 mL。脾脏细胞的直接免疫荧光标记注射后第 5、10 天造模组和对照组分别处死 5 只小鼠。采用酶联免疫法检测 dsDNA 抗体^[17]。

2.2 降植烷诱导 C57BL/J6 狼疮样肾炎小鼠模型的病理变化

小鼠注射降植烷后,第 5、10 天脾脏中的巨噬细胞、树突状细胞和颗粒细胞均有不同程度的活化,T 细胞表面的活化标志无明显改变;造模组中 B 细胞表面的活化标志 CD21、CD86、MHC-II 均有不同程度增加,随时间的延长,增加程度增多;CD23 无明显变化。抗 dsDNA 抗体和 ANA 的出现是诊断狼疮样肾炎的“金标准”(golden marker)^[18]。造模组注射降植烷 3 个月后,30% 的小鼠血清可检测到 ANA,4 个月后约 80% 的小鼠血清可检测到 ANA,核型可见斑点型、核仁型和均质型。造模组在降植烷注射 4 个月后抗 dsDNA 抗体阳性率为 89%。造模组注射降植烷 4 个月后部分小鼠开始出现蛋白尿,7 个月时约 78% 的小鼠出现蛋白尿,随着时间的推移,蛋白尿的阳性率和尿蛋白量均有所增加,而对照组尿蛋白均 $\leq +$,不随时间的增加而变化。该结果与文献报道一致^[19]。造模组肾脏病理切片 HE 染色显微光镜下显示,部分肾小球体积增大,细胞数量明显增多,近曲小管上皮细胞肿胀明显,管腔狭窄,可见颗粒样变性,提示肾小球上皮细胞增生;部分肾小管上皮样细胞可见水肿样变性,间质散在淋巴细胞浸润,纤维组织增生。小鼠肾脏冰冻切片经 FITC 羊抗鼠 IgG 免疫荧光染色,荧光显微镜下显示,注射降植烷造模组可见肾小球部位荧光分布呈线性,沉积于肾小球系膜毛细血管襻,衬托出肾小球轮廓,提示 IC 在肾小球沉积^[16]。

2.3 降植烷诱导 C57BL/J6 狼疮样肾炎小鼠模型的评价

运用降植烷诱导 C57BL/J6 狼疮样肾炎小鼠模型,对动物和实验条件的要求相对较低,制备方法简便,腹腔一次注射即可,疾病发展时间较长,发病情况从临床、免疫学及病理方面与人类狼疮更相似。但本模型发展时间较长,而且难以排出长时间中其他因素的影响,需要大量培养以保证最后成功

的模型数量。探讨该模型的特点,不仅对进一步研究其发病机制及其与人类 SLE 的相关性,合理利用该模型进行基础研究和开发新的治疗方案具有一定的指导意义,而且对研究环境因素在 SLE 发病中的地位提供了研究手段^[16]。

研究发现人类和小鼠系统性红斑狼疮的 CD1d 限制性 NKT 细胞的数量明显减少,这表明对调控系统性红斑狼疮有重要的作用。经过筛选和检测 DNA,挑选出 CD1d 缺失的小鼠并进行检测。在此模型中,降植烷诱导的 CD1d 限制性 NKT 细胞缺失加剧了狼疮肾炎。CD1d 的缺乏不仅能够增加自身抗体的产生,在野生型小鼠接种降植烷会导致 NKT 细胞和表达 CD1d 的树突状细胞数量减少并且功能丧失^{[20][21][22]}。通过抗体的分析和肾脏的观察可以看出 CD1d 的缺乏会加剧小鼠狼疮样肾炎的发生。疾病的加重与下列因素有关:(1) T 细胞分泌的 TNF- α 和 IL-4 减少,特别是在疾病的诱导期;(2) B 细胞边缘区的扩大^[23]。

3 同种异体淋巴细胞致狼疮样肾炎小鼠模型

近几年,同种异体淋巴细胞诱导的狼疮样肾炎小鼠模型由于制备时间短,经济方面等正日益受到重视和推广研究。采取昆明小鼠同种异体脾淋巴细胞经 lectin 刺激后注入小鼠皮下的方法能够成功复制出狼疮样肾炎模型,为探讨、研究人类狼疮样肾炎的病因、发病机理及寻找治疗方案等提供了实验基础^[24]。

3.1 同种异体淋巴细胞致狼疮样肾炎小鼠模型制备

取 II 级封闭型雌性昆明小鼠 20 只,体重为 20~22 g,随机分为两组:模型组(A 组),对照组(B 组)各 10 只。A 组:前 3 周,采用改良方法,只每周皮下注射经 lectin (10 mg/L) 刺激的同种异体淋巴细胞至第 5 周,每 2 周注射一次淋巴细胞,共两次。B 组:向其皮下注射生理盐水,时间间隔同 A 组,观察饲养 3 个月^[20]。

3.2 同种异体淋巴细胞致狼疮样肾炎小鼠模型的病理变化

A 组 dsDNA 抗体滴度显著升高,蛋白尿排泄量明显异常(+~++++),IgG 呈现颗粒状沉积于肾小球系膜区、毛细血管壁,肾小管亦有 IgG 颗粒状沉积。光镜下通过 HE、PAS 染色可见 A 组肾小球系膜细胞增多,系膜轻、中度增生。Masson 染色未见明显的嗜复红蛋白沉积。电镜观察到 A 组肾小

球系膜细胞增多,系膜呈轻中度增生,上皮细胞足突部分融合,内皮细胞下有部分致密物沉积^[20]。

3.3 同种异体淋巴细胞致狼疮样肾炎小鼠模型的评价

对实验的动物检查发现 3 个月时已出现明显血清生化、组织病理改变,其中 dsDNA 抗体增高、C3 水平降低是狼疮样肾炎特征的表现^[25]。尿中有不同程度的蛋白尿,亦说明肾功能有不同程度的损害。大量研究表明,SLE 患者体内产生的自身抗体主要针对凋亡细胞的表面抗原或核成分,提示凋亡细胞是体内自身抗原的主要来源。Lulin^[26]、奚华国^[27]等认为 dsDNA 抗体生成与活化淋巴细胞数量有关,皮下免疫大于 10^6 个,才容易产生 dsDNA 抗体,活化淋巴细胞中的活性染色质是打破耐受、诱导抗 dsDNA 抗体的真正自身抗原。正常机体对未活化的静止染色质呈耐受状态。活化淋巴细胞通过染色质激活 Th 淋巴细胞,辅助具有应答潜能的能识别天然 DNA 的 B 细胞生成抗体。吴厚生等亦认为活化淋巴细胞的核及染色质是诱发双链 DNA 抗体产生的有效免疫原^[28,29]。最近国外也有学者认为,通过外源性刺激物 ConA 或 LPS 等激活了脾淋巴细胞的 nucleobindin 基因,其与自身抗体 dsDNA 产生有直接关系^[30],故我们推知,在动物模型中,由于 lectin 激活了脾淋巴细胞的 nucleobindin 基因,诱导 dsDNA 等自身抗体的生成,沉积于肾组织,发生病理改变,引起与人类相似的狼疮样肾炎。因此,利用同种异体淋巴细胞建立的狼疮样肾炎模型为进行狼疮研究提供了条件^[20]。

4 NZM2328 狼疮样肾炎小鼠模型

在 NZB/W 派生的新西兰混合(NZM)系小鼠中,只有 NZM/Aeg2410 (NZM2410) 已经被研究者所了解。与 NZM2410 相比,NZM2328 小鼠产生自身抗体和急剧严重的慢性肾小球肾炎在雌性占优势和 NZB/WF1 以及人类系统性红斑狼疮相同。模型中有四个 SLE 易感性基因间隔被确定。NZM 品系和 C57L/J 与 C57BL/6 等不同易感基因位点的确定对研究 SLE 的发病机制以及小鼠模型和人的相似基因位点研究有重要意义^[31]。

5 总结

系统性红斑狼疮是常见的一种自身免疫病,迟早几乎全部累及肾脏而发生狼疮样肾炎^[32]。狼疮

样肾炎小鼠模型的研究对探索 SLE 的发病机制和开发新的诊疗方法有重要的意义。模型可分自发性和诱导性两类。自发性小鼠模型在自然状态下发生,主要有 BXSJ/MpJ、NZB/W、F1 和 MRL/lpr3 等系列,但国内尚不能自行生产,诱导性模型成为研究 SLE 常用的动物模型^[33]。常见的有:通过对不同遗传背景的 F1 代小鼠在给予亲代淋巴细胞免疫诱导后建立的以自身免疫性肾炎为主要表现的慢性 GVHD 动物模型,如(BALB/c × C₅₇BL/6) F1 代、(C₅₆BL/10 × DBA/2) F1 代回输 BALB/c 或 DBA/2 亲代淋巴细胞^[34,35];化学物质诱导的动物模型,如输注刀豆蛋白 A (ConA) 活化淋巴细胞、细菌脂多糖(LPS)等,甚至运用对二苯胺(PPD)涂抹皮肤致小鼠 SLE 模型^[32,36,37];对同种异体淋巴细胞致狼疮样肾炎小鼠模型的方法进行改良,舍弃难以无菌分离的胸腺及肠淋巴细胞,只对脾淋巴细胞经 lectin 刺激培养,因为胸腺细胞抑制多克隆 B 细胞活化,不利于 GVHD 模型诱导^[4]。同时,与 BALB/C 小鼠相比,可利用价格较低的昆明小鼠在较短时间内制备狼疮样肾炎模型。近 20 年来,有大量关于基因位点的研究成果出现,但只有最近才开始明确导致疾病的具体基因^[38]。

文章中出现的常见或者不常见的模型都各有利弊,很难评价哪一种狼疮样肾炎模型是最好的,它们对于研究人类 SLE 都有很高的价值。

参考文献:

- [1] 阳晓,叶任高,陈伟英. 慢性移植抗宿主病狼疮样肾炎小鼠模型的研制[J]. 中华肾脏病杂志,2000,16(5): 277-281.
- [2] Bruijn JA, Van Eleven EH, Hogendoorn PCW, et al. Murine chronic graft-versus-host disease as a model for lupus nephritis[J]. Am J Pathol, 1988, 130: 639-640.
- [3] 苗明三. 实验动物和动物实验技术[M], 北京: 中国中医药出版社,1997: 154.
- [4] Suttmuller M, Baelde HJ, Tysma OMH, et al. Experimental glomerulonephritis is attenuated by CD8 + T cell chimerism and prevented by mis-1-incompatible thymocytes[J]. Clin Immunol Immunopathol, 1988, 88: 114-122.
- [5] Floege J, Aalpers CF, Burns MW, et al. Glomerular cells, extracellular matrix accumulation, and the development of glomerulosclerosis in the remnant kidney model[J]. Lab Invest, 1992, 66: 485-497.
- [6] Austin H, Muenz L, Joyce KM, et al. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome[J]. Kidney Int, 1984, 25: 689-695.
- [7] 任文英,陈香美,邱全璞,等. 慢性移植抗宿主病狼疮样

- 小鼠模型的诱导[J]. 中国比较医学杂志, 2004, 14(4): 215-220.
- [8] Bergijk EC, Munaut C, Baelde JJ, et al. A histologic study of the extracellular matrix during the development of glomerulosclerosis in murine chronic graft-versus-host disease[J]. Am J Pathol, 1992, 140(5): 1147-1156.
- [9] Via CS, Shearer GM. T-cell interactions in autoimmunity: insights from a murine model of graft-versus-host disease [J]. Immunol Today, 1998, 9: 207-213.
- [10] Suttmuller M, Baelde HJ, Ouellette S, et al. T-cell receptor V-gene expression in experimental lupus nephritis [J]. Immunology, 1998, 95: 18-25.
- [11] Treurniet RA, Bergijk EC, Baelde JJ, et al. Gender-related influences on the development of chronic graft-versus-host disease-induced experimental lupus nephritis [J]. Clin Exp Immunol, 1993, 91: 442-448.
- [12] van Dam AP, Meilof JF, Van den Brink HG, et al. Fine specificities of antinuclear antibodies in murine models of graft-versus-host disease[J]. Clin Exp Immunol, 1990, 81: 31-38.
- [13] Bruijn JA, Bergijk EC, de Heer E, et al. Induction and progression of experimental lupus nephritis: exploration of a pathogenetic pathway[J]. Kidney Int, 1992, 41: 5-13.
- [14] Termaat RM, Assmann KJ, van Son JP, et al. Antigen-specificity of antibodies bound to glomeruli mice with systemic lupus erythematosus-like syndromes [J]. Lab Invest, 1993, 68(2): 164-173.
- [15] Koostra CJ, Van Der Giezen DM, Van Krieken JHJM, et al. Effective treatment of experimental lupus nephritis by combined administration of anti-CD11a and anti-CD54 antibodies[J]. Clin Exp Immunol, 1998, 108: 324-332.
- [16] 高增燕, 孙杰, 王艳茹, 等. 降植烷诱导 C57BL/6 狼疮性肾病鼠模型的建立和生物学鉴定[J]. 苏州大学学报, 2010, 30(3): 498-501.
- [17] Frisoni L, McPhie L, Kang SA, et al. Lack of chromatin and nuclear fragmentation in vivo impairs the production of lupus anti-nuclear antibodies [J]. J Immunol, 2007, 179(11): 7959-7966.
- [18] Bruns A, Blass S, Hausdorf G, et al. Nucleosomes are major T and B cell autoantigens in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(10): 2307-2315.
- [19] Via CS. Advances in lupus stemming from the parent-into-F1 model[J]. Trends Immunol, 2010, 3(6): 236-245.
- [20] Kojo S, Adachi Y, Keino H, et al. Dysfunction of T cell receptor AV24AJ18 +, BV11 + double-negative regulatory natural killer T cells in autoimmune diseases [J]. Arthritis Rheum. 2001, 44: 1127.
- [21] Oishi Y, Sumida T, Sakamoto A, et al. Selective reduction and recovery of invariant V α 24J α Q T cell receptor T cells in correlation with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatol. 2001, 28: 275-283.
- [22] van der Vliet HJ, von Blomberg BM, Nishi N, et al. Circulating V α 24 + V β 11 + NKT cell numbers are decreased in a wide variety of diseases that are characterized by autoreactive tissue damage [J]. Clin Immunol. 2001, 100: 144-148.
- [23] Yang JQ, Singh KA, Wilson TM. Immunoregulatory role of CD1d in the hydrocarbon oil-induced model of lupus nephritis [J]. Immunol. 2003, 171: 2142-2153.
- [24] 李清刚, 李幼姬, 李志坚, 等. 同种异体淋巴细胞致狼疮肾炎小鼠模型的研究[J]. 中国实验动物学报, 2000, 8(2): 107-112.
- [25] 王海燕, 主编, 肾脏病学[M], 北京: 人民卫生出版社. 1996: 1861-864.
- [26] Lu L. Induction of anti-DNA antibodies by immunization with activated lymphocytes and active chromatin [J]. Chin Med J. 1998, 111: 524-526.
- [27] 奚华国, 陆春荣. LAK 细胞诱导抗双链 DNA 抗体生成条件的研究[J]. 上海免疫学杂志, 1998, 18: 306-311.
- [28] 吴厚生, 奚华国. 活化淋巴细胞及其染色质诱导 IgG1 亚类抗双链 DNA 抗体生成[J]. 中国免疫学杂志, 1999, 15: 291-293.
- [29] 卢琳, 奚华国. 活化淋巴细胞及其染色质诱导抗核抗体生成[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1999, 19: 44-46.
- [30] Iizuka H, Kubota T, Satake F, et al. Enhanced expression of nucleobindin in lymphatic organs of lupus prone mice [J]. Lupus, 1997, 6(4): 365-370.
- [31] Samuel TW, Shu MF, Felicia GC, et al. NZM2328: A new mouse model of systemic lupus erythematosus with unique genetic susceptibility loci [J]. Immunology, 2001, 100(3): 372-383.
- [32] 刘聚矩, 张照祥, 霍金霞. 对苯二胺与 H₂O₂ 混合物诱导小鼠狼疮样改变的作用[J]. 安徽医科大学学报, 2009, 44(2): 212-215.
- [33] 余立凯, 黄安斌, 侯晓华. 自发性狼疮小鼠模型研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2009, 29(1): 82-85.
- [34] Puliaev R, Puliaeva I, Welniak LA, et al. CTL-promoting effects of CD40 stimulation outweigh B cell-stimulatory effects resulting in B cell elimination and disease improvement in a murine model of lupus [J]. J Immunol, 2008, 181(1): 47-61.
- [35] 代琛贤, 孙晓云, 苏茵, 等. 慢性移植物抗宿主病狼疮小鼠模型免疫学特征分析[J]. 北京大学学报: 医学版, 2008, 40(4): 419-424.
- [36] Li H, Zhang YY, Sun YN, et al. Induction of systemic lupus erythematosus syndrome in BALB/c mice by immunization with active chromatin [J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(6): 807-811.
- [37] 唐小云, 李霞, 鞠宝玲, 等. 系统性红斑狼疮模型小鼠脾脏细胞凋亡及可能机制[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(6): 623-625.
- [38] Rigby JR, Vyse JT. Models of systemic lupus erythematosus [J]. Drug Discovery Today, 2004, 4: 445-449.

(修回日期)2012-12-27