

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.

Xia Q, Ji YT, Liu HL, et al. Research progress on animal models of rheumatoid arthritis [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(11): 107-113.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020. 11. 018

类风湿关节炎动物模型研究进展

夏 晴,纪羽婷,刘海亮,宋武琦*

(哈尔滨医科大学微生物学教研室,伍连德研究所,黑龙江省免疫与感染重点实验室,
黑龙江省普通高校病原生物学重点实验室,哈尔滨 150081)

【摘要】 类风湿关节炎是一种多发性自身免疫性疾病,多累及关节,最终会导致关节的畸形,在自然病程中,10 年致残率可超过 60%,严重影响生活质量。类风湿关节炎的动物模型在其发病机制、治疗方法、治疗靶点等方面的研究中发挥重要作用。本综述主要介绍几种常见类风湿关节炎动物模型的构建方法、发病机制及其应用,以便在今后的疾病研究中选择合适的动物模型。

【关键词】 类风湿关节炎;动物模型;佐剂诱导;胶原诱导;降植烷诱导;软骨寡聚基质蛋白诱导;基因工程

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 11-0107-07

Research progress on animal models of rheumatoid arthritis

XIA Qing, JI Yuting, LIU Hailiang, SONG Wuqi*

(Department of Microbiology, Harbin Medical University, Wu Lien-Teh Institute, the Heilongjiang Key Laboratory of Immunity and Infection, the Key Laboratory of Pathogenic Biology, Heilongjiang Higher Education Institutions, Harbin 150081, China)

【Abstract】 Rheumatoid arthritis (RA), an autoimmune disease, affects the joints and eventually leads to joint deformity. Without intervention, the disability rate can exceed 60% over 10 years, which seriously affects the quality of life of patients. Animal models of RA have played an important role in the study of the pathogenesis, treatment, and identification of therapeutic targets of RA. In this review, the construction method, pathogenesis, and applications of several common animal models of RA are introduced to aid researchers in selecting appropriate animal models for future disease research.

【Keywords】 rheumatoid arthritis; animal model; adjuvant-induced; collagen-induced; pristane-induced; cartilage oligomeric matrix protein-induced; gene engineering

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性炎症性关节疾病,表现为持续性滑膜炎、全身性炎症,伴有骨骼和软骨侵蚀,最终可导致关节强直和畸形^[1]。我国 RA 患病率约为 0.32%~0.36%,在自然病程中,10 年致残率可超过 60%^[2]。类风湿关节炎动物模型被广泛用于发病机制和治

疗方法的研究。目前已经建立多种动物模型用于研究 RA 的病因、发病机制、影响因素以及新的治疗靶点的研究和新疗法的评估,包括佐剂诱导关节炎模型(adjuvant induced arthritis, AA)、II 型胶原诱导的关节炎模型(collagen induced arthritis, CIA)、链球菌细胞壁诱导的关节炎模型、软骨寡聚基质蛋白

【基金项目】 国家重点研发项目(2017YFB0403805)。

【作者简介】 夏晴(1996—),女,硕士,主要从事自身免疫病相关研究。E-mail: xiaqing96123@163.com

【通信作者】 宋武琦(1979—),男,博士,副教授,硕士生导师,从事感染与免疫相关研究。E-mail: songwuqi@hrbmu.edu.cn

(cartilage oligomeric matrix proteins, COMP) 诱导关节炎、降植烷诱导关节炎 (pristane induced arthritis, PIA) 以及转基因动物的关节炎模型。这些模型各有优缺点,但 CIA 一直是 RA 研究最广泛的模型。将上述中因诱导产生的模型称为诱导型关节炎模型,另一类为基因工程型动物模型,按照这两大类来进行介绍。

1 诱导型关节炎模型

佐剂诱导的关节炎动物模型最初由细菌学家 Freund 于五十年代创立,又称弗氏佐剂性关节炎。使用弗氏佐剂单次皮下注射可诱导 Wistar 大鼠发生关节炎,并且多次注射发病率高于单次注射^[3]。发病快,在很短的时间内就可观察到病变,可观察到脚踝、爪子、尾巴的肿胀,累及单个或多个关节;组织学可观察到血管翳的形成、中性粒细胞和单核细胞浸润,有软骨和软骨下骨侵蚀,随后伴有关节强直,病变多持续 14~45 d,观察不到慢性活动期。随后, Trentham 等^[4]在 1977 年提出,通过背部皮下注射 II 型胶原与完全或不完全弗氏佐剂混合物,可诱导 10~24 周龄大的远系杂交 Wistar 雌鼠、SD 大鼠、近交系 Wistar-Lewis 大鼠发生关节炎。病变主要累及远端踝关节、跗关节和趾间关节;严重程度峰值出现在发病后 4 d 内,肿胀维持 5~8 周,最终导致关节变形。无论是异源或同源型 II 型胶原作为免疫原,还是采用完全弗氏佐剂 (complete freund's adjuvant, CFA) 或不完全弗氏佐剂 (incomplete freund's adjuvant, ICFA) 作为免疫原,胶原诱导的关节炎的临床特征是相似的,大鼠对同源或异源的 II 型胶原具有同样的易感性^[4]。1980 年 Courtenay 等^[5]提出使用 II 型胶原诱导小鼠关节炎模型。通过背部皮下注射牛 II 型胶原在近交系 8~15 周龄 DBA/1 小鼠中诱导关节炎,多在免疫后 23 d 后发病,早期观察到滑膜及其周围组织水肿,接着伴随滑膜增生,单核细胞浸润;病变后期,细胞浸润和水肿减轻,有关节强直,可见滑膜和关节软骨破坏,椎体很少受累,少数动物的耳朵或尾巴偶见小的炎性病灶^[5]。在刺激前后给予小鼠脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS), 可诱导疾病发生得更快,起病变异性更小^[6]。II 型胶原诱导的大小鼠关节炎的主要病变相似,且均与人类 RA 有许多相似之处。但二者免疫不同, DBA/1 小鼠初次免疫必须使用完全弗氏佐剂而不是不完全弗氏佐剂, CIA 诱导小鼠

关节炎起病慢,病程长^[7]。近年来, CIA 模型在基于生物学的新疗法的测试和开发中发挥了重要作用,如针对 TNF- α 的治疗^[8]。

胶原诱导关节炎动物模型的易感性与主要组织相容复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 的特定 II 类分子如 H-2r 和 H-2q 有关,同样,人 RA 的易感性也与 MHC II 类分子 H-2r 和 H-2q 相关。在这两种疾病中,都有针对 CII 和类风湿的自身抗体产生的因素,有证据表明, RA 患者的抗体针对的是与 CIA 相同的 CII 分子区域^[9-10]。

大鼠对佐剂诱导关节炎异常敏感,除了使用弗氏佐剂以外,非免疫原性佐剂如降植烷、角鲨烯均可以在大鼠品系中诱发严重的关节炎,且符合 RA 的标准^[11]。大鼠单次皮下注射降植烷可以诱导 PIA,小鼠需要注射两次降植烷,时间间隔为 50 d,然后是慢性复发期,该炎症为 T 细胞依赖型,表现为关节炎的一个延长、延迟的临床时间过程;组织学变现为滑膜增生、软骨和骨糜烂、炎性细胞浸润、血管翳形成;可以检测到类风湿因子,热休克蛋白和 I、II 型胶原抗体也被检测到。非免疫原性佐剂关节炎表明,非特异性的免疫系统刺激可以引发关节炎。DA 系大鼠对 PIA 最敏感,发病率可达 100%, E3 系最不敏感,发病率为 0^[12]。降植烷诱导的关节炎模型对 TNF- α 抑制剂疗法不敏感,因此该模型可用于研究除 TNF- α 抑制剂疗法以外的新方法,对于研究对 TNF- α 抑制剂疗法无效的患者的相关治疗方法是有重要意义的^[13]。

COMP 是一种软骨特异性分子,可在几种大鼠以及小鼠品系中诱发急性和自限性关节炎^[14-15],天然和变性 COMP 均可在大鼠中诱发严重关节炎,病变变现为滑膜中度增生、肥大,伴血管翳形成。虽然骨和软骨的破坏是明显存在的,但它们仅限于边缘区,而整个关节结构只是偶尔被重塑。多数情况下,关节炎是逐渐愈合的,免疫后 43 d 没有炎症或畸形的迹象。疾病具有自限性,很容易在对 CIA 以及佐剂模型具有抗性的 E3 品系中诱导,这种差异不仅与 RT1u 单倍型有关,也与非 MHC 基因有关,表明, COMP 依赖于独特的疾病途径。与天然 COMP 免疫诱导的关节炎类似,变性 COMP 免疫诱导的关节炎,但它往往更持久,特别是在 E3 品系。

研究发现^[16], II 型胶原诱导大鼠关节炎,其血清经 50% 硫酸铵分级浓缩后,转移至正常受体内,在 18~72 h 后可诱发关节炎,并且可以表现出早

期炎症病变的所有病理组织学特征,如巨噬细胞和中性粒细胞浸润,但是炎症短暂、不严重。转移的血清中含有活性的 IgG 抗胶原蛋白抗体。该方法所致关节炎为快速发病,疾病高峰期在 8 d 以内,而且具有高度的同步性,而 CIA,在疾病的发生率、同步性和分布方面存在很大的个体差异。该方法还适用于免疫一些不适合进行 CIA 免疫的小鼠品系。

在诱导型关节炎模型的多种方法中(见图 1),AA 操作方法简单,但是缺乏慢性病过程,病变具有一定的自限性,在病理生理学特点上存在较大差距;CIA 诱导的关节炎发病时间与临床表现不一,虽然与人类 RA 有很多相似之处,但是无病情波动和复发情况,没有类风湿因子及抗核抗体,但它已经是目前公认的研究 RA 最佳模型,特别是在治疗机制及免疫反应有关的研究中;降植烷诱导的关节炎模型耗时久,该模型主要依赖 T 细胞激活,主要用来药物验证;COMP 诱导的关节炎发病较 AA 要快,起病急,病程短,虽然其外周关节病变在临床上与 RA 相似,但不产生永久的关节破坏^[17]。

重点介绍 AA、CIA、PIA 以及 COMP 诱导的关节炎其发病机制和主要病变可见表 1^[18-29]。

2 基因工程型关节炎模型

小鼠在经过一定的基因修饰后可以自发形成关节炎,与依赖多基因性状相比,靶向基因工程使自发性疾病模型的定义更狭窄,更简单,也可进一步了解细胞因子在 RA 发展中的作用,下面介绍几种基因修饰后的自发关节炎动物模型,如表 2 所示。

通过 RA 患者分离的滑膜细胞进行体外研究,发现单核细胞/巨噬细胞产物肿瘤坏死因子(TNF- α)通过诱导促炎细胞因子级联,在关节炎症中起中心作用^[30-32]。1991 年构建人类 TNF 转基因小鼠^[33],表现出人类 TNF 基因表达的失调模式,可发展为慢性炎性多关节炎,并且观察到与人类 RA 相一致的组织学特征,滑膜增生,炎性细胞浸润在不同的发育阶段都很明显;血管翳形成,关节软骨破坏和大量纤维组织产生,与人类 RA 相一致的组织学特征,在疾病晚期被观察到。该研究也证明了在转基因小鼠中可以建立正确的、内毒素应答的和巨噬细胞特异性的人类 TNF 基因表达,并证明了人类 TNF 基因的 3'-区域可能参与了巨噬细胞特异性的

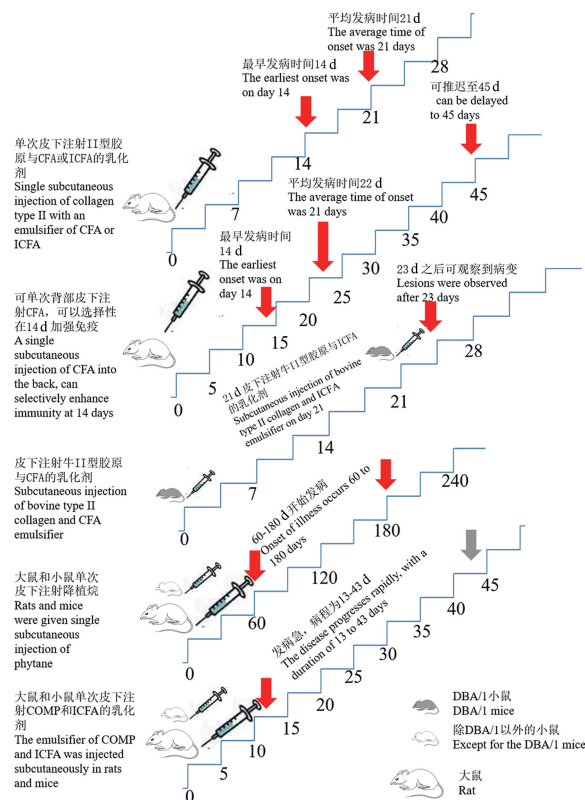


图 1 关节炎诱导流程图

Figure 1 Arthritis induction flow chart

转录。随后研究发现^[34],在 C57B1/6 CBA 小鼠的背景下,与 BDA/1 反向杂交产生一种 TNF 过表达的小鼠,其关节炎发病比前者要严重,可导致关节炎的发病加速,且持续几代,就是说第一代发病在 8~9 周,意味着第 11 代可能是在第三周或者出生后 11 d 就发病。这些小鼠关节中淋巴细胞和巨噬细胞浸润可表明,细胞因子的产生和随后的关节损伤至少部分是通过成纤维细胞的 TNF- α 的异常表达产生的。通过体内注射人类 TNF 抗体可以预防小鼠中关节炎的发生并治疗已发生的关节炎,这些结果为 TNF 在炎症性关节炎发病机制中的作用提供了直接证据。抑制 TNF 可能被证明在设计这类疾病的治疗方案中是有用的。

白介素-1(interleukin 1, IL-1)作为一种促炎因子,也参与人类 RA 的疾病进展,IL-1 似乎特别重要,因为将 IL-1 注入正常兔关节会引起严重的关节炎^[35],并且将抗 IL-1 抗体或 IL-1 受体拮抗剂(ra)注入受影响的关节会改善疾病^[36-38]。IL-1 受体拮抗剂(ra)是其内源性抑制剂,为了阐明 IL-1ra 的作用,通过基因靶向构建 IL-1ra 缺陷型小鼠,IL-1ra 缺陷小鼠是通过将分泌型的整个外显子与 neo 基因进

表 1 诱导型类风湿关节炎动物
Table 1 Induced rheumatoid arthritis animals

模型名称 Model name	动物品系 Animal strains	造模方法 Methods	主要机制 Main mechanism	发病周期 Disease cycle	用途 Uses	参考文献 References
佐剂诱导关节炎模型 Adjuvant induced arthritis model	大鼠 Rat	皮下注射完全弗氏佐剂诱导关节炎模型,可在第 14 天进行二次注射 Subcutaneous injection of CFA induced arthritis model, can be given a second injection on the 14th day	65KD 热休克蛋白、T 细胞相关 65KD heat shock protein, T cell related	初次免疫后 14 d,可推迟至 45 d,平均发病时间为 22 d 14 days after the initial immunization, it can be postponed to 45 days, the average onset time is 22 days	常规 RA 药物治疗检测,特别是非甾体类抗炎药的临床前测试;光动力疗法的研究 Conventional RA drug efficacy testing, especially preclinical testing of non-steroidal anti-inflammatory drugs; research on photodynamic therapy	[3, 16, 18-19]
II 型胶原诱导关节炎模型 Type II collagen induced arthritis model	大鼠 Rat	背部皮下注射同源或异源 II 胶原与 CFA 或 ICFA Subcutaneous injection of homologous or heterologous collagen II with CFA or ICFA in the back	T 细胞和 B 细胞对 CII 的特异性应答; MHC II 类分子相关 Specific response of T cells and B cells to CII; MHC II molecules are related	免疫后 14~60 d 会观察到病变,平均发病时间为 21 d Lesions will be observed 14~60 days after immunization, with an average onset time of 21 days	大鼠中发病率的性别差异与 RA 一致,可用于分析其性别差异性的原因;基因微阵列 Gender differences in incidence rates in rats are consistent with RA, which can be used to analyze the causes of gender differences; gene microarray	[4, 20-22]
II 型胶原诱导关节炎模型 Type II collagen induced arthritis model	小鼠 Mice	尾部皮下注射牛 II 型胶原与 CFA,第 21 天加强免疫 Subcutaneous injection of bovine type II collagen and CFA in tail, boost immunity in 21 days	T 细胞和 B 细胞对 CII 的特异性应答; MHC II 类分子相关 Specific response of T cells and B cells to CII; MHC II molecules are related	初次免疫后 23 d 可观察到病变 Lesions were observed 23 days after the initial immunization	RA 新药物治疗和预防作用检测和细胞因子等治疗靶点的检测;基因微阵列 Detection of new drug treatment and prevention effects of RA and detection of therapeutic targets such as cytokines; gene microarray	[5, 8, 22-24]
降植烷诱导关节炎模型 Pristane induced arthritis model	大鼠、小鼠 Rat, mice	大鼠中单次皮内注射降植烷;小鼠中间隔 50 d,分两次注射降植烷 Single intradermal injection of pristane in rat; two injection of pristane at an interval of 50 days in mice	与 MHC 有关,并依赖于 T 细胞活化 Related to MHC and dependent on T cell activation	发病时间较长,可在降植烷给药后 60~180 d 内 The onset time is longer, which can be within 60~180 days after the administration of phytan	了解炎症性关节疾病机制,验证新型抗关节炎药物的疗效;特别是在 T 细胞相关途径 Understand the mechanism of inflammatory joint diseases and verify the efficacy of new anti-arthritis drugs; especially in T cell related pathways	[25-29]
COMP 诱导关节炎模型 COMP induced arthritis model	大鼠、小鼠 Rat, mice	尾部皮下注射 COMP 与 ICFA 的乳化剂 Subcutaneous injection of COMP and ICFA emulsifier in tail	RT1u MHC 单倍型;对 COMP 的免疫反应 It is related to RT1u MHC haplotype and the immune response to COMP	起病急,病程为急性期,病程范围为 13~43 d The onset is acute and the course is acute, with a course ranging from 13 to 43 days	该模型可作为研究关节炎发病机制的合适模型和替代模型 This model can be used as a suitable model and an alternative model for studying the pathogenesis of arthritis	[14-15]

行同源重组而产生的^[39]。在这些突变小鼠中, IL-1ra 的四种亚型均被破坏。这些小鼠与 BALB/cA 或 C57BL/6J 品系小鼠回交 5~8 代, 与 BALB/cA 小鼠回交 5 代后, IL-1ra^{-/-} 小鼠自发发展为慢性炎症性关节炎, 后肢的踝关节处的肿胀和发红最为明显, 前肢的关节也发展为关节炎, 发生率和严重性较低; 组织学分析显示滑膜和关节周围炎症; 可看到包括淋巴细胞和嗜中性粒细胞在内的炎性细胞的入侵形成了血管翳, 骨侵蚀也很明显^[40]。研究表明 IL-1ra 基因的缺乏会引起自身免疫性疾病和关节炎, 强调 IL-1/IL-1ra 平衡在维持关节正常生理和免疫系统稳态方面的重要性。除此之外, 发现 C57BL/6J 背景下的 IL-1ra^{-/-} 小鼠在 II 型胶原免疫时发生关节炎的几率很高, 这表明 IL-1ra^{-/-} 小鼠的免疫系统具有高反应性, 我们还观察到该疾病在 DBA/1 背景下的早期发病和更严重的表型^[40]。

研究发现^[41], 编码 T 细胞中一个关键的信号转导分子, ZAP-70 SH2 结构域的基因发生了自发的点突变, 导致 BALB/c 小鼠的慢性自身免疫性关节炎, 称为 SKG 关节炎模型。小鼠在 2 个月大时开始发病, X 线检查显示, 在 8~12 个月大时, 软骨下骨破坏和融合、关节脱位和骨质疏松症。

除此之外还包括 K/BxN 模型^[42]、Human/SCID 嵌合体小鼠模型^[42] 和 Human DR4-CD4 小鼠模型^[43] 等。K/BxN 模型小鼠关节炎属于慢性进行性疾病, 首先表现为关节肿胀, 并发展到多个关节畸形严重损害活动能力的程度, 关节受累明显对称, 并显示出明显的远端突出; 组织学分析揭示了大量白细胞浸润, 滑膜炎, 血管翳形成, 软骨破坏, 骨质侵蚀继而重塑和纤维化^[42]。基因工程型关节炎模型更有助于研究某一特定因子或者基因在关节炎疾病中的作用, 模型具有遗传性, 可以在后代中持续表达。

表 2 基因工程型类风湿关节炎模型
Table 2 Genetically engineered rheumatoid arthritis model

模型名称 Model name	动物品系 Animal strains	处理方式 Methods	主要机制 Main mechanism	发病周期 Disease cycle	用途 Use	参考文献 References
TNF 转基因关节炎模型 TNF transgenic arthritis model	小鼠 Mice	将含有 3'-修饰后的完整人类 TNF 基因的片段注入到 CBA 与 C57BL/6 杂交第二代小鼠受精卵内, 获得转基因小鼠 Inject the 3'-modified human TNF gene-containing fragment into the fertilized eggs of CBA and C57BL/6 hybrid second-generation mice to obtain transgenic mice	TNF 过表达 TNF overexpression	3~4 周龄可观察到踝关节肿胀; 9~10 周腿部运动障碍发展为完全丧失后腿的运动能力 Swelling of the ankle joint can be observed at 3 ~ 4 weeks of age; dyskinesia of the legs at 9 ~ 10 weeks develops a complete loss of hind leg exercise capacity	用于研究 TNF 关节炎中相关细胞因子的作用, 如核因子 κ B 受体活化因子配体 (RANKL) Used to study the role of related cytokines in TNF arthritis, such as nuclear factor κ B receptor activating factor ligand (RANKL)	[33-44]
IL-1ra ^{-/-} 关节炎模型 IL-1ra ^{-/-} arthritis model	小鼠 Mice	构建 IL-1ra 表达载体, 将其注入小鼠受精卵内, 通过繁殖产生突变小鼠 Construct IL-1ra expression vector, inject it into mouse fertilized eggs, and generate mutant mice through reproduction	IL-1 和 IL-1ra 平衡失调; T 细胞 IL-1 and IL-1ra are out of balance; T cells	BALB/cA 背景的 IL-1ra ^{-/-} 小鼠最早 5 周龄时就可发病, 大于 80% 的小鼠在 8 周龄之前变成关节炎; 13 周龄所有小鼠都发病 IL-1ra ^{-/-} mice with BALB/cA background can develop disease at the earliest 5 weeks of age, and more than 80% of the mice become arthritis before 8 weeks of age; all mice at 13 weeks of age	可用于研究细胞因子在 RA 发病中的作用, 如 IL-17 在 RA 中的作用 Can be used to study the role of cytokines in the pathogenesis of RA, such as the role of IL-17 in RA	[39-46]
K/BxN 关节炎模型 K/B x N arthritis model	小鼠 Mice	A β ^{g7} 转基因的 BABL/c 与同品系 B6.H2 ^{g7} 杂交 Crossing of A β ^{g7} transgenic BABL/c with the same strain B6.H2 ^{g7}	T 细胞受体与 MHC II 类分子的免疫反应相关 Related to the immune response of T cell receptors and MHC class II molecules	25~35 d 可观察到病变 The lesion can be observed in 25~35 days	研究 IFN 对 RA 治疗的相关机制 To study the mechanism of IFN treatment for RA	[42-47]

3 结语

近年来,人们对于关节炎动物模型的研究逐渐增多,模型构建方法也从诱导型发展至基因工程修饰的小鼠动物品系。对动物模型的不断深入研究,对于 RA 的发病机制、影响因素以及治疗方法等多方面都发挥了至关重要的作用。多种类的动物模型,也使得研究更加精准,尤其新的基因工程模型,为一些靶点药物研究提供了新思路。虽然目前对 RA 动物模型的研究较为广泛,但模型都是在特定的条件下诱导产生,不能完全反应 RA 疾病过程中的所有影响因素,而且动物模型侧重于啮齿类动物,与人类还存在较大的种属差异。所以研究出一种种属与人类更贴近,操作更为便捷、经济,更加全面反应人类 RA 疾病进展的动物模型是今后研究 RA 动物模型的重要内容之一。

参考文献:

- [1] Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2010, 376(9746): 1094-1108.
- [2] 李芬. 类风湿关节炎的精准医学研究:任重道远 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, 20(9): 577-579.
- [3] Pearson CM. Development of arthritis, peri-arthritis and periostitis in rats given adjuvants [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1956, 91(1): 95-101.
- [4] Trentham DE, Townes AS, Kang AH. Autoimmunity to type II collagen an experimental model of arthritis [J]. *J Exp Med*, 1977, 146(3): 857-868.
- [5] Courtenay JS, Dallman MJ, Dayan AD, et al. Immunisation against heterologous type II collagen induces arthritis in mice [J]. *Nature*, 283(5748): 666-668.
- [6] Kang I, Lee WW, Lee Y. Modulation of collagen-induced arthritis by IL-4 and dexamethasone; the synergistic effect of IL-4 and dexamethasone on the resolution of CIA [J]. *Immunopharmacology*, 2000, 49(3): 317-324.
- [7] Cannon GW, McCall S, Cole BC, et al. Effects of indomethacin, cyclosporin, cyclophosphamide, and placebo on collagen-induced arthritis of mice [J]. *Agents Actions*, 1990, 29(3-4): 315-323.
- [8] Brand DD, Latham KA, Rosloniec EF. Collagen-induced arthritis [J]. *Int Rev Immunol*, 2007, 2(5): 1269-1275.
- [9] Holmdahl R, Andersson ME, Goldschmidt TJ, et al. Collagen induced arthritis as an experimental model for rheumatoid arthritis [J]. *APMIS*, 1989, 97(7): 575-584.
- [10] Burkhardt H, Koller T, Engström A, et al. Epitope-specific recognition of type II collagen by rheumatoid arthritis antibodies is shared with recognition by antibodies that are arthritogenic in collagen-induced arthritis in the mouse [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(9): 2339-2348.
- [11] Holmdahl R. Arthritis induced in rats with nonimmunogenic adjuvants as models for rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Rev*, 2001, 184: 184-202.
- [12] Bäckdahl L, Ribbhammar U, Lorentzen JC. Mapping and functional characterization of rat chromosome 4 regions that regulate arthritis models and phenotypes in congenic strains [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(2): 551-559.
- [13] Patten C, Bush K, Rioja I, et al. Characterization of pristane-induced arthritis, a murine model of chronic disease: Response to antirheumatic agents, expression of joint cytokines, and immunopathology [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(10): 3334-3345.
- [14] Carlsén S, Hansson AS, Olsson H, et al. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP)-induced arthritis in rats [J]. *Clin Exp Immunol*, 1998, 114(3): 477-484.
- [15] Carlsen S, Nandakumar KS, Bäcklund J, et al. Cartilage oligomeric matrix protein induction of chronic arthritis in mice [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(7): 2000-2011.
- [16] Stuart JM. Type II collagen-induced arthritis in rats. Passive transfer with serum and evidence that IgG anticollagen antibodies can cause arthritis [J]. *J Exp Med*, 1982, 155(1): 1-16.
- [17] 刘晓飞, 方勇飞. 类风湿关节炎动物模型研究进展 [C]//全国中西医结合风湿病学术会议. 2012.
- [18] Yan F, Li H, Zhong Z, et al. Co-delivery of prednisolone and curcumin by human serum albumin nanoparticles for effective treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 9113-9125.
- [19] Kumar A, Dhaliwal N, Dhaliwal J, et al. Astaxanthin attenuates oxidative stress and inflammatory responses in complete Freund-adjuvant-induced arthritis in rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(1): 104-114.
- [20] Dimitrijević M, Arsenović-Ranin N, Kosec D, et al. Sex differences in Th1 cell help to B cells contribute to sexual dimorphism in severity of rat collagen-induced arthritis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1214.
- [21] Dimitrijević M, Arsenović-Ranin N, Kosec D, et al. Sexual dimorphism in Th17/Treg axis in lymph nodes draining inflamed joints in rats with collagen-induced arthritis [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 76: 198-214.
- [22] 王芳, 谈文峰, 宋蕾. 基因微阵列对类风湿关节炎动物模型的应用研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2006, 16(3): 188-190.
- [23] Kim KE, Jeon S, Song J, et al. The novel synthetic peptide AESIS-1 exerts a preventive effect on collagen-induced arthritis mouse model via STAT3 suppression [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 378.
- [24] Kwon JE, Lee SY, Seo HB, et al. YinYang1 deficiency ameliorates joint inflammation in a murine model of rheumatoid arthritis by modulating Th17 cell activation [J]. *Immunol Lett*, 2018, 197: 63-69.
- [25] Potter M, Wax JS. Genetics of susceptibility to pristane-induced

- plasmacytomas in BALB/cAn; reduced susceptibility in BALB/cJ with a brief description of pristane-induced arthritis [J]. J Immunol, 1981, 127(4): 1591-1595.
- [26] Wooley PH, Seibold JR, Whalen JD, et al. Pristane-induced arthritis. The immunologic and genetic features of an experimental murine model of autoimmune disease [J]. Arthritis Rheum, 1989, 32(8): 1022-1030.
- [27] Bedwell AE, Elson CJ, Hinton CE. Immunological Involvement in the Pathogenesis of Pristane-Induced Arthritis [J]. Scand J Immunol, 1987, 25(4): 393-398.
- [28] Hopkins SJ, Freemont AJ, Jayson MI. Pristane-induced arthritis in BALB/c mice [J]. Rheumatol Int, 1985, 122: 213-220.
- [29] Kollias G, Papadaki P, Apparailly F, et al. Animal models for arthritis: innovative tools for prevention and treatment [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(8): 1357-1362.
- [30] Brennan FM, Chantry D, Jackson A, et al. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 1989, 334(8657): 244-247.
- [31] Feldmann M, Brennan FM, Chantry D, et al. Cytokine production in the rheumatoid joint: Implications for treatment [J]. Ann Rheum Dis, 1990, 49(1): 480-486.
- [32] Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. TNF- α —a pivotal role in rheumatoid arthritis? [J]. Br J Rheumatol, 1992, 31(5): 293-298.
- [33] Keffer J, Probert L, Cazlaris H, et al. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis [J]. EMBO J, 1991, 10(13): 4025-4031.
- [34] Butler DM, Malfait AM, Mason LJ, et al. DBA/1 mice expressing the human TNF- α transgene develop a severe, erosive arthritis: characterization of the cytokine cascade and cellular composition [J]. J Immunol, 1997, 159(6): 2867-2876.
- [35] Pettipher ER, Higgs GA, Henderson B. Interleukin 1 induces leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan degradation in the synovial joint [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986, 83(22): 8749-8753.
- [36] van den Berg WB, Joosten LA, Helsen M, et al. Amelioration of established murine collagen-induced arthritis with anti-IL-1 treatment [J]. Clin Exp Immunol, 1994, 95(2): 237-243.
- [37] Joosten LA, Helsen MM, van de Loo FA, et al. Anticytokine treatment of established type II collagen - induced arthritis in DBA/1 mice: A comparative study using anti-TNF- α , anti-IL-1 α/β , and IL-1Ra [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(2): S110-S122.
- [38] Makarov SS, Olsen JC, Johnston WN, et al. Suppression of experimental arthritis by gene transfer of interleukin 1 receptor antagonist cDNA [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(1): 402-406.
- [39] Horai R, Asano M, Sudo K, et al. Production of mice deficient in genes for interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-1 α/β , and IL-1 receptor antagonist shows that IL-1 β is crucial in turpentine-induced fever development and glucocorticoid secretion [J]. J Exp Med, 1998, 187(9): 1463-1475.
- [40] Horai R, Saijo S, Tanioka H, et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist - deficient mice [J]. J Exp Med, 2000, 191(2): 313-320.
- [41] 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.
- [42] Kouskoff V, Korganow AS, Duchatelle V, et al. Organ-specific disease provoked by systemic autoimmunity [J]. Cell, 1996, 87(5): 811-822.
- [43] Asquith DL, Miller AM, McInnes IB, et al. Animal models of rheumatoid arthritis [J]. Eur J Immunol, 2009, 39(8): 2040-2044.
- [44] Papadaki M, Rintas V, Violitzi F, et al. New insights for RANKL as a proinflammatory modulator in modeled inflammatory arthritis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 97.
- [45] Park JS, Kim NR, Lim MA, et al. Deficiency of IL-1 receptor antagonist suppresses IL-10-producing B cells in autoimmune arthritis in an IL-17/Th17-dependent manner [J]. Immunol Lett, 2018, 199: 44-52.
- [46] Choudhary N, Bhatt LK, Prabhavalkar KS. Experimental animal models for rheumatoid arthritis [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2018, 40(3): 193-200.
- [47] Corr M, Boyle DL, Ronacher LM, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the beneficial effects of systemic interferon beta in mice: implications for rheumatoid arthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(5): 858-863.

[收稿日期]2020-03-31