

杨文,宋丹,宋纯东,等.异种蛋白诱导法建立 IgA 肾病动物模型研究进展[J].中国比较医学杂志,2022,32(12):82-87.

Yang W, Song D, Song CD, et al. Research progress on establishment of animal model of IgA nephropathy by heterogeneous protein induction [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(12): 82-87.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.12.011

异种蛋白诱导法建立 IgA 肾病动物模型研究进展

杨文¹,宋丹²,宋纯东^{3*},郭婷³,段凤阳³,王宁丽³,张博³,杨濛³

(1.河南中医药大学儿科医学院,郑州 450046;2.河南中医药大学,郑州 450046;

3.河南中医药大学第一附属医院儿科,郑州 450003)

【摘要】 本文总结了目前常见的异种蛋白诱导法建立 IgA 肾病(IgAN)动物模型的各种造模方法,指出其各自的特色与不足及各模型间的异同点,并提出了模型改良思路,以期建立更加安全、稳定、成功率高、可重复性强、且与人类更为相似的 IgAN 动物模型提供思路。

【关键词】 IgAN;动物模型;异种蛋白诱导;研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 12-0082-06

Research progress on establishment of animal model of IgA nephropathy by heterogeneous protein induction

YANG Wen¹, SONG Dan², SONG Chundong^{3*}, GUO Ting³, DUAN Fengyang³, WANG Ningli³, ZHANG Bo³, YANG Meng³

(1. College of Pediatrics, Medicine Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

2. Medicine Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046. 3. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003)

【Abstract】 This paper summarizes various methods for establishing animal models of IgA nephropathy (IgAN) by immune induction. The models' respective characteristics and shortcomings and the similarities and differences between them are discussed. We propose that improvements to models are needed and provide ideas for establishing safer, more stable animal models with a higher success rate and robust repeatability that more closely mimic human IgAN.

【Keywords】 IgAN; animal model; immune induction; research progress

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是我国最为常见的原发性肾小球疾病,以免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA)或 IgA 免疫复合物(immune complex, IC)沉积于肾小球系膜区为特征^[1]。临床主要表现为血尿,部分患者可出现蛋白尿^[2]。全球 IgAN 约占原发性肾小球疾病的 52.66%^[3],约

30%~40% 的 IgAN 患者最终会进展为终末期肾病^[4]。其发病机制迄今尚不完全明确,亦无特效治疗方案。由于伦理所限,学者们多通过建立 IgAN 动物模型不断探索此病。动物模型是研究疾病的重要载体,理想的动物模型是研究疾病发病机制或药物疗效的前提。IgAN 动物模型主要包括 4 种,即

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82074493);河南省中医药学科领军人才项目(豫卫中医函(2021)8号);河南省卫生健康委员会中医药青苗人才(豫卫中医函[2021]16号);河南省中医管理局国家中医临床研究基地科研专项重点课题(2018JDZX119);河南省中医药管理局国家中医临床研究基地科研专项普通课题(2018JDZX017)。

【作者简介】 杨文(1996—),女,硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗小儿肾病。E-mail:1937472946@qq.com

【通信作者】 宋纯东(1967—),男,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:肾小球疾病的中西医诊治机制研究。

E-mail:scd670918@126.com

免疫诱导型、自发病变型、继发病变型、糖基化缺陷型。其中免疫诱导型动物模型根据诱导剂种类不同可分为异种蛋白诱导、病原微生物诱导、免疫复合物诱导 3 种类型,异种蛋白诱导法所建立的 IgAN 动物模型由于模型病理改变与人类相似、经济成本低而被国内学者广泛采用。然而,医学界关于此法建立 IgAN 动物模型的用药剂量及给药时间的意见尚不统一^[5]。目前,国外学者多采用自发病变型 IgAN 动物模型,造模成本较高。基于此,本文对异种蛋白诱导法构建 IgAN 动物模型展开综述,以期研究者建立 IgAN 动物模型提供参考。

目前国内多采用异种蛋白诱导法构建 IgAN 动物模型^[6],即口服牛血清白蛋白(bovine serum albumin,BSA)诱导动物体内产生过量的 IgA 分子,沉积于肾小球系膜区诱发 IgAN^[7]。IgAN 动物模型成功建立主要表现为血尿、肾功能下降等,光镜下显示系膜细胞增生、系膜基质增多,免疫荧光检测可见肾小球系膜区 IgA 大量沉积。该模型可用于研究 IgAN 的发病机制、治疗方案等。

1 溯源及改良过程

1.1 溯源

IgAN 动物模型由 Rifai 等^[8]最早建立,国内 IgAN 动物模型的建立,最早可追溯至 1988 年王丽等^[9]使用 BSA 口服,建立以轻度系膜增生为特征的肾病模型,造模后小鼠肾出现 IgA 荧光强度增强,电镜下电子致密物沉积,系膜基质增生,为该模型的建立奠定了基础。

1.2 异种蛋白诱导建立 IgAN 动物模型改良过程

1996 年,刘震等^[10]通过对比 4 种不同造模方法,提出采用口服 BSA+尾静脉注射 SEB+皮下注射弗氏佐剂,所建立的大鼠增殖性肾小球肾炎模型病变最典型。该研究通过口服 BSA 诱导动物体内产生过量的 IgA 分子,沉积于肾小球系膜区诱发 IgAN,弗氏佐剂用于增强 BSA 免疫原性,加速肾组织病理改变。该模型造模时间短,系膜增生明显,亦因实验时间仅 8 周可能影响结果的判定。

聂莉芳等^[11]认为,在口服 BSA 诱导胃肠粘膜免疫的基础上加以静脉注射 BSA 诱导的 IgAN 模型更符合人类特征,进一步改进了 IgAN 造模方法。具体方法:于第 1~6 周按 200 mg/kg 隔日口服 BSA(以 0.1%盐酸酸化水稀释),于第 6 周开始隔日 1 次按 20 mg/kg 尾静脉注射 BSA,连续注射 3 次,以后仍隔日

口服 200 mg/kg BSA 到第 12 周末。该方法采用口服加尾静脉注射 BSA,目的在于增强胃肠粘膜免疫反应。该造模方法易于操作,在 12 周末模型出现蛋白尿,病理切片可观察到系膜细胞增生,系膜基质增多,系膜区有 IgA、免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)、补体 C₃ 沉积,但数量有限。此模型通过反复给模型鼠灌服 0.1%的稀盐酸酸化水,破坏具有碱性环境的肠道粘膜,进而促进免疫球蛋白 IgA 抗体的产生,形成大量免疫复合物(immune complex, IC)。此后,宋纯东等^[12]、赵刃等^[13]皆参考此法成功复制 IgAN 动物模型。然而,此模型所引起的血尿与 IgAN 血尿的发生机制有所差别。

南方医科大学南方医院彭伟等^[14]通过对比两种不同的造模方法,A 组口服 BSA+静脉注射 SEB+注射弗氏佐剂,B 组口服 BSA+静脉注射 SEB+注射弗氏佐剂+皮下注射 CCl₄,发现 B 组大鼠系膜增生较 A 组明显,IgA 分子沉积强度更高。该研究将口服 BSA 剂量增加至 400 mg/kg,SEB 剂量减少至 0.3 mg/kg,增强了免疫原性,降低了毒性,将 CCl₄ 由腹腔注射改为皮下注射且剂量减半,减轻了其肝损伤,两组对比证明了 B 组血尿、蛋白尿出现更早,模型组肾病理改变更为显著。但由于 BSA 剂量仍较低且 SEB 毒性较大,该方法所建立的 IgAN 动物模型仍不理想。

考虑到 SEB 毒性较大,汤颖等^[15]进一步改进 IgAN 动物模型,联合应用 BSA+脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)+CCl₄造模。造模方法:BSA(400 mg/kg,连续 6 周隔天灌胃)+LPS(分别于第 6、8 周尾静脉注射 LPS 0.05 mg)+CCl₄(下注射 CCl₄ 0.1 mL+蓖麻油 0.5 mL,每周 1 次,持续 9 周)。该法以 LPS 代替 SEB,BSA 剂量较前增加一倍,CCl₄ 给药方法改为皮下注射且减少剂量至诱导肝硬化剂量的 1/3。该模型动物成模率高,可重复性强,目前国内研究者复制 IgAN 动物模型多沿用此法。然而,该模型在造模时长、药物剂量上仍存在争议。

陆慧瑜等^[16]对汤颖等^[15]的造模方法进一步改进,具体方案为:持续 8 周隔日灌胃 BSA 400 mg/kg,每周一次皮下注射蓖麻油 0.3 mL+CCl₄ 0.1 mL 持续 9 周,于第 6 周尾静脉注射 LPS 0.05 mg。该方案将隔日灌服 BSA 的时间由 6 周改为 8 周,以增强动物免疫原性,尾静脉注射 LPS 由 2 次改为 1 次以减轻 LPS 累计毒性对模型的损伤,加速模型大鼠肾病变的同时降低死亡率,9 周后成功建立 IgAN 动物模型。

为精准把握造模剂量与时长,有学者提出 BSA+LPS+CCl₄ 分剂量、时间造模法^[17],即将 BSA 分为高剂量组(600 mg/kg)和低剂量组(400 mg/kg)隔日灌胃,并在第 8 周和 12 周观察病理变化。实验发现,造模 8 周后,大鼠肾病理出现系膜细胞和系膜基质轻度增生,12 周末更为显著并伴轻度肾间质纤维化,低剂量组病变较轻,12 周末可见免疫荧光,高剂量组荧光表达强于低剂量组。BSA+LPS+CCl₄ 造模法,可在 12 周建立病理表现及生化指标趋近人类 IgAN 的动物模型,且高剂量 BSA (600 mg/kg)模型更为典型。

为解决在不同时间节点、口服不同剂量 BSA、BSA 溶剂不同以及在不同节点注射免疫佐剂对建立 IgAN 大鼠模型影响有差异这些问题上存在的争议,马思佳等^[18]将酸化水作为 BSA 溶剂,将 BSA 分 400 mg/kg 和 600 mg/kg 两种剂量对大鼠进行灌胃,分多个时间节点尾静脉注射 LPS。该研究通过对比发现,纯化水与酸化水相比作为溶剂效果更加突出,隔日灌服以纯化水溶解的高剂量 BSA (600 mg/kg),每周 1 次皮下注射 CCl₄,连续 12 周,联合第 8、10 周每周 1 次尾静脉注射 LPS 所建立的 IgAN 大鼠模型更接近人类病理。该实验造模成功率高于 90%,在操作过程中无大鼠死亡,所提出的造模方法是有待进一步验证。

诸多临床和实验研究表明,肠粘膜免疫系统的激活是 IgAN 的重要发病机制,肠-肾轴也参与 IgAN 的发病^[19-22],故有学者提出将异种蛋白加入到饮水中喂养动物以激活免疫反应^[23]。Zou 等^[24]将牛丙种球蛋白(bovine gamma globulin, BGG)加入饮水中喂养动物 9 周,12 周后模型出现明显的蛋白尿,肾病理见系膜细胞和系膜基质弥漫性增殖,免疫荧光显示大量 IgA 沉积,提示造模成功。通过自由饮水建立动物模型,动物存活率高,实验可重复性强,但无法控制饮水量可能会对模型造成影响,且模型未出现明显血尿。

近年来,随着胸腺肽被广泛应用于各种疾病的辅助治疗中,有学者尝试将胸腺肽应用于建立 IgAN 动物模型。胸腺作为人体重要的免疫器官,其中存在大量免疫细胞,可分泌抗体。胸腺肽可促进胸腺发育,增强机体免疫,使免疫细胞产生的抗体增多。基于此,高明等^[25]对 IgAN 动物模型进行改进,造模方法为:持续 12 周隔天灌胃 BSA 600 mg/kg,每周皮下注射 CCl₄ 0.1 mL、蓖麻油 0.3 mL 及胸腺肽 3

mg,分别于第 6、8、10 周尾静脉注射 LPS 0.05 mg。观察 12 周后大鼠均出现蛋白尿,并可见典型病理改变,验证了造模成功。与其他模型相比,该研究首次将胸腺肽用于建模,增强了模型的免疫反应。该模型免疫荧光强度较强,且病理与人 IgAN 相似,操作简单,造模成功率高,但大部分模型病理仅呈轻至中度病变,未能出现重度系膜增生、新月体形成等病变,仍需进一步探索。

以上是目前常见的学者们运用异种蛋白诱导法建立 IgAN 动物模型的方法,通过异种蛋白诱导造模机制复杂,造模能否成功易受多种因素影响,如动物实验室环境、研究员专业素养、动物自身耐受性、药物等。此外,导致异种蛋白诱导法造模失败还有一个重要原因在于动物本身存在一定的自愈能力。在实验过程中,若已造模成功的动物长时间未再次给予外源性抗原,体内的免疫细胞可能会将原有 IC 清除,从而导致造模失败。实验动物的个体差异性也可能导致模型病变程度不一,病理结果有轻有重,不易控制。模型总结见表 1。

2 模型间的异同点

总结上述动物模型的异同点,以供读者参考,具体如下:(1)实验动物主要有大鼠、小鼠,其中 SD 雄性大鼠最为常用。(2)实验动物大致为 6~8 周龄。(3)造模时长不等,造模时长最短为 8 周,最长造模时长可达 12 周。(4)造模方法上均采用异种蛋白诱导法造模,造模均通过口服联合注射药物诱发动物体免疫反应增强、IC 沉积于肾小球系膜区,具体药物种类、剂量、给药时间各有不同。(5)判断造模成功的方法主要集中在以下方面:①一般情况:体重、毛发、精神、食欲、饮水量、尿量及气味、粪便颜色等;②实验室指标:血常规、尿常规、肝功能、肾功能、24 h 尿蛋白定量、炎症因子、循环 IC 等;③肾病理:光镜、免疫荧光、电镜。

3 IgAN 中医研究模型改良思路

IgAN 是以系膜区大量沉积 IgA 或 IgAIC 为病理特征的原发性肾小球疾病,血尿为其主要临床表现,可兼有蛋白尿、高血压等^[26]。在中医古籍中并未记载有 IgAN 的病名,但根据其临床表现可归属于“尿血”、“虚劳”、“腰痛”、“肾风”等范畴^[27]。其病因无外乎先天禀赋不足与外感病邪两个方面,异

表 1 IgAN 常见动物模型总结
Table 1 Summary of common animal models of IgAN

动物品系 Animal strains	造模周期 Modeling cycles	干预措施 Intervention measures	特点 Characteristic	参考文献 References
雄性 SD 大鼠 Male SD rat	8 周 8 weeks	以 BSA 20 mg 隔日灌胃 1 次至 8 周末,于实验的第 1、8 天分别于皮下注射含有 2 mg BSA 的弗氏佐剂 0.2 mL,分别于实验的第 8、15 天尾静脉注射 SEB (0.4 mg/kg)。 BSA 20 mg was administered by gavage every other day until the end of the 8th week. Freund's adjuvant containing 2 mg BSA was injected subcutaneously on the 1st and 8th days of the experiment 2 mL, SEB (0.4 mg/kg) was injected into caudal vein on the 8th and 15th days of the experiment.	造模时间短,系膜增生明显,但造模时间短可能会影响结果判定。 Short modeling time and obvious mesangial hyperplasia, but short modeling time may affect the judgment of results.	[10]
雄性昆明小鼠 Male KM mice	12 周 12 weeks	于第 1~6 周按 200 mg/kg 隔日口服 BSA (以 0.1% 盐酸酸化水稀释),于第 6 周开始隔日 1 次按 20 mg/kg 尾静脉注射 BSA,连续注射 3 次,以后仍隔日口服 200 mg/kg BSA 到第 12 周末。 BSA was orally administered at 200 mg/kg every other day from the 1st to the 6th week (diluted with 0.1% hydrochloric acid acidified water). BSA was injected once every other day at 20 mg/kg tail vein from the 6th week for three consecutive times. After that, BSA was still orally administered at 200 mg/kg every other day until the end of the 12th week.	操作简单,但通过口服盐酸酸化水来破坏肠道粘膜,所引起的血尿与 IgAN 血尿的发生机制有差别。 Operation is simple, but the mechanism of hematuria caused by oral hydrochloric acid acidified water is different from IgAN hematuria.	[11]
雌性 SD 大鼠 Female SD rat	10 周 10 weeks	持续 10 周隔日灌胃 BSA 400 mg/kg,第 8~10 每周尾静脉注射 SEB 0.3 mg/kg,持续 8 周每周 1 次皮下注射蓖麻油 0.5 mL+CCl ₄ 0.1 mL,第 1 天皮下注射完全弗氏佐剂 0.2 mL (含 BSA 2 mg),第 14、28 天腹腔注射不完全弗氏试剂 0.2 mL (含 BSA 2 mg)。 BSA 400 mg/kg was administered by gavage every other day for 10 weeks, and SEB 0.3 mg/kg was injected into caudal vein every week from 8 to 10 weeks for 8 weeks, subcutaneous injection of castor oil 0.5 mL and CCl ₄ 0.1 mL once a week for 8 weeks, subcutaneously injected complete Freund's adjuvant on the first day 0.2 mL (containing 2 mg of BSA), intraperitoneal injection of incomplete Freund's reagent on the 14th and 28th days 2 mL (containing BSA 2 mg).	方法较复杂,操作难度较大,BSA 剂量仍较低且 SEB 毒性较大,动物模型不理想。 Method is complicated and difficult to operate, the dose of BSA is still low and the toxicity of SEB is high, so the animal model is not ideal.	[14]
雄性 SD 大鼠 Male SD rat	9 周 9 weeks	BSA (400 mg/kg, 连续 6 周隔天灌胃) + 脂多糖 (LPS, 分别于第 6、8 周尾静脉注射 LPS 0.05 mg) + CCl ₄ (皮下注射 CCl ₄ 0.1 mL + 蓖麻油 0.5 mL,每周 1 次,持续 9 周)。 BSA (400 mg/kg, gavage every other day for 6 weeks) + lipopolysaccharide (LPS, LPS was injected into caudal vein at 6 and 8 weeks, respectively 0.05mg) + CCl ₄ (0.1 mL of CCl ₄ , 0.5 mL of castor oil subcutaneously, once a week for 9 weeks).	模型与临床吻合度较高,动物肝损害轻,成模率高,可重复性强,造模剂量与时长仍存在争议。 There is a high coincidence between the model and clinic, mild liver damage, high modeling rate and strong repeatability, and the dosage and duration of modeling are still controversial.	[15]
雄性 SD 大鼠 Male SD rat	9 周 9 weeks	持续 8 周隔日灌胃 BSA 400 mg/kg,持续 9 周每周皮下注射 1 次蓖麻油 0.3 mL+CCl ₄ 0.1 mL,第 6 周尾静脉注射 LPS 0.05 mg。 BSA 400 mg/kg was administered by gavage every other day for 8 weeks. 0.3 mL castor oil and CCl ₄ 0.1 mL was injected subcutaneously once a week for 9 weeks. LPS 0.05 mg was injected into caudal vein at the 6th week 0.5 mg.	模型与临床吻合度较高,动物死亡率降低,动物免疫原性增强,病变较前典型,但造模时长仍较短。 Model is in good agreement with the clinic, the animal mortality is reduced, the animal immunogenicity is enhanced, and the lesion is more typical than before, but the modeling time is still short.	[16]

续表 1

动物品系 Animal strains	造模周期 Modeling cycles	干预措施 Intervention measures	特点 Characteristic	参考文献 References
雌性 SD 大鼠 Female SD rat	12 周 12 weeks	BSA 600 mg/kg 持续 12 周隔天灌胃,持续 12 周皮下注射蓖麻油 0.3 mL+CCl ₄ 0.1 mL,每周 1 次,联合第 8 周尾静脉注射 LPS 0.05 mg。 BSA 600 mg/kg for 12 weeks, intragastric administration every other day, subcutaneous injection of 0.3 mL castor oil and CCl ₄ 0.1 mL for 12 weeks, once a week, combined with tail vein injection of LPS for the eighth week 0.5 mg.	通过对比探索出较精确的造模剂量与时长,高剂量、长组长组模型与临床吻合度较高、肾病变较显著,模型可重复性强。 Through comparison to explore a more accurate modeling dose and time, high dose, long-term group model and clinical coincidence degree is higher, kidney disease is more significant, the model repeatability is strong.	[17]
雄性 SD 大鼠 Male SD rat	12 周 12 weeks	隔日以纯化水溶解 600 mg/kg BSA 灌胃,每周 1 次,连续 12 周皮下注射 CCl ₄ ,在第 8、10 周尾静脉注射 LPS 各 1 次。 600 mg/kg BSA dissolved in purified water was given to the stomach every other day. CCl ₄ was injected subcutaneously once a week for 12 weeks, and LPS was injected into the tail vein once at the 8th and 10th week.	模型与临床吻合度较高,造模成功率高,动物死亡率低,模型有待进一步验证。 The model has high coincidence with clinic, high success rate and low animal mortality, so the model needs to be further verified.	[18]
雄性 Lewis 大鼠 Male Lewis rat	9 周 9 weeks	将 0.1% BGG 溶于 6 mmol/L 的 HCl 中作为饮用水口服 9 周,在第 2 周连续 3 d 尾静脉注射 1 mg BGG (溶于 0.3 mL 6 mmol/L HCl)。 0.1% BGG was dissolved in 6 mmol/L HCl for 9 weeks, and 1 mg BGG (dissolved in 0.3 mL 6 mmol/L HCl) was injected into caudal vein for 3 days in the second week.	操作简单,病变显著,动物存活率高,但模型未出现明显血尿,模型稳定性一般。 Operation is simple, the lesion is significant, and the animal survival rate is high, but there is no obvious hematuria in the model and the stability of the model is general.	[24]
雌性 SD 大鼠 Female SD rat	12 周 12 weeks	持续 12 周隔天灌胃 BSA 600 mg/kg,每周皮下注射 CCl ₄ 0.1 mL、蓖麻油 0.3 mL 及胸腺肽 3 mg,分别于第 6、8、10 周尾静脉注射 LPS 0.05 mg。 For 12 weeks, 600 mg/kg BSA was administered by gavage every other day, and CCl ₄ 0.1 mL, castor oil 0.3 mL and 3 mg thymosin was injected subcutaneously every week, and LPS 0.5 mg were injected into tail vein at 6, 8 and 10 weeks, respectively.	症状与临床相似,造模成功率高,模型可重复性强,但病变程度较轻。 Symptoms are similar to the clinic, the success rate of modeling is high, the repeatability of the model is strong, but the degree of lesion is light.	[25]

种蛋白诱导法造模主要通过影响后天来制备模型。然而目前此法成模评判标准多采用病理评价方法,即以病理作为诊断的金标准,对病证结合模型探索甚少。中医强调辨证论治,同病异治和异病同治的实质是通过逆转证的变化来改变疾病发展趋势,辨证选方治疗可显著提高治疗有效率,大幅度改善模型实验室指标及病理结果^[28]。现有的免疫异种蛋白诱导法建立 IgAN 动物模型,模型稳定性好,但证候可控性差,无法确保得到实验研究所对应的证型,以此为基础的中药疗效评价说服力有限。

因此,将病因、症状、体征等中医要素与现代医学之客观指标有机统一起来建立病证结合模型是进一步改良 IgAN 模型的必然要求。构建病证结合模型要尽可能贴近临床,将疾病造模因素与证候造模因素相结合,充分考虑到环境、体质、饮食、情志

等因素对机体的影响,提高造模成功率^[29]。同时,要不断完善证候评价体系,探索建立模型动物四诊信息客观化采集方法,以保证模型的稳定性。

4 结语

综上,IgAN 发病机制复杂,其动物模型建立方法尚未完全统一,目前尚无与人类 IgAN 临床表现及病理特征完全一致的动物模型。经过学者们的不断探索,提出了多种 IgAN 模型的造模方法,方法各有千秋。虽然异种蛋白诱导法建立 IgAN 动物模型可操作性及重复性强,但造模过程中易受多种因素影响,且因动物本身有自愈能力而存在诱导失败的可能。此外,现有造模方法评价标准单一,尚无研究者提出病证结合模型。

IgAN 动物模型是研究 IgAN 发病机制、诊断、治

疗的前提,相信随着现代医学的进步和人们对 IgAN 病理机制的深入探究,IgAN 实验动物模型会不断革新,愈加符合人类特征。

参考文献:

- [1] Jebali H, Ghabi H, Mami I, et al. Prognostic value of mesangial C4d staining in IgA nephropathy: a Tunisian study [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2021, 32(3): 691-698.
- [2] Li Y, Fu R, Gao J, et al. Effect of pulsed intravenous methylprednisolone with alternative low-dose prednisone on high-risk IgA nephropathy: a 18-month prospective clinical trial [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 255.
- [3] Zhan X, Deng F, Wang AY, et al. HLA-DQB1 and HLA-DRB1 expression is associated with disease severity in IgAN [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(9): 9453-9466.
- [4] Li Z, Han Q, Ye H, et al. Serum homocysteine is associated with tubular interstitial lesions at the early stage of IgA nephropathy [J]. BMC Nephrol, 2022, 23(1): 78.
- [5] 金迪, 张守琳, 邹迪. IgA 肾病动物模型的研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(5): 1088-1092.
- [6] 刘建新, 唐鑫, 徐向宇, 等. 实验性 IgA 肾病动物模型的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(2): 257-263.
- [7] 王宗隅, 范琦强, 周芸. IgA 肾病实验动物模型的研究进展 [J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(12): 1020-1024.
- [8] Rifai A, Small PA Jr, Teague PO, et al. Experimental IgA nephropathy [J]. J Exp Med, 1979, 150(5): 1161-1173.
- [9] 王丽, 章友康, 王海燕, 等. 肝脾和(或)胃肠粘膜免疫在肾小球系膜区 IgA 沉积中的作用 [J]. 中华内科杂志, 1988, 27(4): 216-220, 260-261, 266.
- [10] 刘震, 周树录, 谭建三, 等. 大鼠系膜增殖型肾小球肾炎模型的改进 [J]. 华西医科大学学报, 1996, 27(2): 182-184.
- [11] 聂莉芳, 余仁欢, 林秀彬, 等. 益气滋肾冲剂对 IgA 肾病小鼠肾小球超微结构的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(12): 737-739.
- [12] 宋纯东, 丁樱. 肾必宁颗粒对 IgA 肾病小鼠肾小球系膜细胞凋亡的影响 [J]. 陕西中医, 2004, 25(10): 951-952.
- [13] 赵刃, 朱晓菲, 吴迪, 等. 紫蓟益肾颗粒对 IgA 肾病模型大鼠的治疗作用 [J]. 中国中医急症, 2012, 21(11): 1778-1780.
- [14] 彭伟, 刘郑荣. 两种 IgA 肾病大鼠模型的比较 [J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(10): 1842-1845.
- [15] 汤颖, 姜探奇, 成彩联, 等. 实验性 IgA 肾病模型的改进 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2006, 27(2): 184-187.
- [16] 陆慧瑜, 张巧玲, 蒋小云, 等. IgA 肾病大鼠模型的建立 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(6): 1264-1267.
- [17] 张静, 李静, 桑晓红, 等. 运用两种 BSA 剂量建立 IgA 肾病大鼠模型观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(1): 13-16, 96-97.
- [18] 马思佳, 杨斌, 赵明明, 等. 免疫球蛋白 A 肾病大鼠模型建立的方法学研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(17): 2049-2054.
- [19] Sallustio F, Curci C, Leo VD, et al. A new vision of IgA nephropathy: the missing link [J]. Int J Mol Sci, 2019, 21(1): 189.
- [20] Selvaskandan H, Barratt J, Cheung CK. Immunological drivers of IgA nephropathy: exploring the mucosa-kidney link [J]. Int J Immunogenet, 2022, 49(1): 8-21.
- [21] Gesualdo L, Di LV, Coppo R. The mucosal immune system and IgA nephropathy [J]. Semin Immunopathol, 2021, 43(5): 657-668.
- [22] Monteiro RC, Berthelot L. Role of gut-kidney axis in renal diseases and IgA nephropathy [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2021, 37(6): 565-571.
- [23] Emancipator SN, Gallo GR, Lamm ME. Experimental IgA nephropathy induced by oral immunization [J]. J Exp Med, 1983, 157(2): 572-582.
- [24] Zou JN, Xiao J, Hu SS, et al. Toll-like receptor 4 signaling pathway in the protective effect of pioglitazone on experimental immunoglobulin A nephropathy [J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(8): 906-913.
- [25] 高明, 张连栋, 张莉, 等. 改良大鼠 IgA 肾病模型建立及氧化应激状态评估 [J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(4): 243-247.
- [26] Chen Y, Yang Y, Liang Y, et al. Retrospective analysis of crescent score in clinical prognosis of IgA nephropathy [J]. Open Med (Wars), 2022, 17(1): 205-215.
- [27] 龚永杰, 占永立. 从肺、脾、肾论治 IgA 肾病 [J]. 中医杂志, 2020, 61(11): 1000-1003.
- [28] 胡齐帅, 张晓艳. 病证结合动物模型研究进展 [J]. 中医学报, 2022, 37(2): 299-303.
- [29] 李磊, 刘建勋, 任钧国, 等. 中医药动物模型研究现状及展望 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 104-110.

[收稿日期]2022-03-29