

本文引文格式:赵雯莉,李也鹏.狼疮小鼠模型的研究进展[J].  
右江民族医学院学报,2024,46(5):787-792.

【医学综述】

## 狼疮小鼠模型的研究进展

赵雯莉<sup>1</sup>,李也鹏<sup>2</sup>

- 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
- 右江民族医学院附属医院肿瘤科,广西 百色 533000)

**摘要:** 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种典型的自身免疫性疾病,临床表现复杂且累及全身多个系统器官组织,但其发病机制目前尚不明确,因此,建立一个合适的狼疮动物模型对于探索 SLE 的病因、发病机制及治疗具有重要的意义。构建狼疮小鼠模型是研究 SLE 的良好工具,现介绍不同种类的狼疮小鼠模型建立的方法及其特点,探讨各种模型的优缺点,以期为研究者在探寻狼疮的发病机制、开发针对性的干预措施及治疗药物的过程中提供参考。

**关键词:** 系统性红斑狼疮;动物模型;慢性移植物抗宿主病

**中图分类号:** R593.24 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2024)05-0787-06  
**doi:** 10.3969/j.issn.1001-5817.2024.05.022

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫性疾病,好发于青年女性,这种疾病累及全身多个系统器官组织,该病存在多种表型,患者的临床表现各不相同,从较轻的皮肤黏膜表现到多器官和中枢神经系统受累,但狼疮的发病机制仍不清晰,遗传、免疫、内分泌和环境因素均在 SLE 的发病机制中起作用。SLE 表现出的异常的免疫机制包括免疫复合物形成、自身抗体形成和免疫介导的组织损伤。免疫复合物及自身抗体的形成会导致组织损伤,表现在皮肤、淋巴结、心血管、肺部、肾脏以及关节等部位。除此之外,SLE 可能还涉及中枢(central nervous system, CNS)和外周(peripheral nervous system, PNS)神经系统和某些精神症状。SLE 中的自身抗体包括抗核抗体(anti-nuclear immune antibody, ANA)、抗双链 DNA 抗体(anti-double-stranded dna, anti-ds dna)、抗 SSA 抗体(anti-SSA antibody)、抗 SSB 抗体(anti-SSB antibody)和抗 Sm 抗体(anti-Smith antibody),它们具有不同程度的敏感性和特异性,有些也可见于其他自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。SLE 的诊断基于一系列体征、症状和实验室检查,美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)于 1971 年首次制定了 SLE 的分类标准,且在 1982 年和 1997 年两次进行修改。系统性狼疮国际合作诊所(Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC)于 2012 年进一步修订了 1997 年的 ACR 标准,标准包括活检证实的

肾炎和抗核抗体或抗 ds-DNA 抗体阳性的患者即使缺乏任何其他标准也可直接归类为 SLE。这在验证构建 SLE 小鼠模型是否成功的过程中发挥了作用。此外,SLE 暂无有效的治疗药物,因此,SLE 动物模型在探寻该病的发病机制及有效的治疗药物过程中发挥了至关重要的作用。过去几十年间,国内外许多学者建立了多种 SLE 小鼠模型,总体上可分为自发型小鼠狼疮模型和诱发型小鼠狼疮模型。本文将从模型建立的方法以及病情表现等方面对现有的 SLE 小鼠模型进行介绍。

### 1 自发型小鼠狼疮模型

1.1 NZB×NZW F1 小鼠模型 新西兰黑(New Zealand black mice, NZB)和 新西兰白(New Zealand white mice, NZW)小鼠品系在免疫系统方面的异常表现以及它们与人类 SLE 的相似性受到了广泛关注。NZB×NZW F1 小鼠模型被广泛用于研究人类 SLE,其自主发生类人自身免疫疾病的特性使其备受瞩目。研究表明,NZB×NZW F1 雌性小鼠疾病进程加速,符合女性更易罹患 SLE 的规律,性激素在其中的调控作用是重要因素之一。这一模型疾病进展过程包括抗核抗体的表达、免疫复合物的沉积,甚至可能导致肾脏功能衰竭。

NZB 品系的小鼠在免疫学上反常的出现自发性自身免疫性疾病。4~5 个月大的 NZB 小鼠会自发地出现抗人球蛋白试验(Coombs)阳性反应。一些 NZB

**基金项目:** 广西科技计划项目(桂科 AD19245159)

**第一作者:** 赵雯莉,在读硕士研究生,研究方向:狼疮与表观遗传学,E-mail:1064630932@qq.com

**通讯作者:** 李也鹏,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:狼疮与表观遗传学,E-mail:437575442@qq.com

小鼠的血清中可能出现抗核因子(anti nuclear factor, ANF)。而随着年龄增长,大多数小鼠会表现出严重的脾脏肿大和淋巴结病。对 NZW 小鼠的研究表明,这些小鼠偶尔会出现 Coombs 试验弱阳性反应,但也有可能会发展为具有自身免疫性的肾脏疾病。NZB 和 NZW 这两种品系的小鼠都出现了皮肤、肝脏、淋巴组织和肾脏的病变,与人类 SLE 的病变存在相似之处<sup>[2]</sup>。NZB×NZW F1 小鼠模型是通过将雌性 NZW 和雄性新西兰黑(NZB)杂交产生的,雌性的 NZB/W F1 后代表现出以产生抗 ds-DNA 抗体和免疫复合物介导的肾小球肾炎为特征的 SLE 表型<sup>[3]</sup>。且这些 F1 型小鼠也出现了高滴度的抗核抗体、B 细胞过度活跃、IgG 免疫复合物等特征,且最终出现肾功能衰竭,是比 NZB 更好的狼疮小鼠模型。有研究比较 NZB×NZW 的 F1 幼崽,发现雌性的疾病进展更快,此发现符合人类 SLE 好发于女性的特点。在探讨雌性 NZB×NZW F1 小鼠发病速度更快的原因的过程中,许多学者认为性激素在其中起重要作用,而大量动物研究表明,雄激素发挥保护作用,雌激素则加速疾病进展。NZB×NZW F1 的疾病进展大致包括:1 个月大时,雌性 NZB/W F1 小鼠有可能检测到抗核抗体,并会随着年龄的增加而增加;到了第 4 个月后,可能在小鼠体内发现抗核抗体滴度增高;在 6~9 个月大时,可在 NZB/W F1 小鼠的肾小球中发现沉积的免疫复合物;然后在 9~12 个月大时,这些雌性的 NZB×NZW F1 小鼠就可能因肾功能衰竭而死亡<sup>[4]</sup>。由于 NZB×NZW F1 小鼠可以自发地发生与人 SLE 十分相似的自身免疫病,因此,NZB/W F1 模型一般被认为是人类自身免疫病的最佳天然模型。

1.2 NZB×SWR F1 小鼠模型 研究表明 NZB×SWR 模型更适合于自身免疫性疾病的遗传分析,由于 SWR 亲代小鼠其无自身免疫性疾病或自身抗体的存在而可确定非自身免疫性品系在狼疮性肾炎发展中的作用。因此,NZB×SWR 模型为研究 SLE 的遗传基础和发病机制提供了有价值的工具。由于自身免疫性 NZB 小鼠肾炎的发病率较低,因此难以直接作为 SLE 模型。与 NZB 品系小鼠不同的是,SWR 小鼠(经 Swiss 小鼠近交筛选培育而成)很少出现自身免疫性疾病,但 SWR 小鼠的特点之一是随着年龄的增加,会发生多饮、多尿等尿崩症表现。因此当 NZB 小鼠与正常的 SWR 小鼠杂交时,几乎 100% 的雌性 F1 杂交种(SNF1)会发展为致命的肾小球肾炎。除早发的免疫复合物介导的肾小球肾炎外,SNF 还会出现抗 DNA(其中大部分是 IgG2b)、抗 ANA 等表现,雌性的免疫性肾小球肾炎患者在出生后 10~12 个月左右就会死亡<sup>[5]</sup>。NZB×SWR 模型的研究表明,自身免疫性疾病的发展是一个多步骤、多基因的过程。与 NZB×NZW

(B/WF)杂交的某些差异使 NZB×SWR (SNF)杂交更适合于自身免疫性疾病的遗传分析。在 NZB×NZW 模型中,亲本自身存在免疫系统的问题,最终出现肾小球肾炎。而在 NZB×SWR 模型中,SNF1 的 SWR 亲代小鼠没有自身免疫性疾病和自身抗体,因此,NZB×SWR 杂交适用于确定正常的非自身免疫性品系在狼疮性肾炎发展中的作用。

1.3 NZB×SJL F1 小鼠模型 研究介绍 SJL 小鼠作为多发性硬化模型的适用性,描述 NSF1 模型在 SLE 研究中的应用。NSF1 小鼠性别依赖的胸腺异常和 SLE 样自身免疫症状可以通过雌激素和 DHT 对其阉割和治疗加以调节,因此 NSF1 模型具有研究性激素在 SLE 发病机制中作用的功能。SJL 小鼠是由 3 种 Swiss 小鼠杂交后经过近交培育而成。雄性 SJL 小鼠容易发生自身免疫性脑炎,可用于多发性硬化的研究<sup>[6]</sup>。选取 3 个月未出现自身免疫表现的健康 NZB 小鼠和 12 个月大健康的 SJL 小鼠杂交的 F1 后代(NSF1)会根据年龄和性别的变化出现胸腺异常。在雌性 F1 小鼠中,在衰老过程中会出现明显的胸腺异常问题,特征是成熟 T 细胞和 B 细胞的胸腺内累积。相反,雄性 NSF1 小鼠的胸腺表现出几乎正常的与年龄相关的退化,其淋巴细胞亚群的比例没有重大变化。除此之外,雌性 NSF1 小鼠比雄性 NSF1 小鼠寿命更短,且在生命早期就表现出抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体和循环免疫复合物沉积等 SLE 样综合征的各种自身免疫症状。与胸腺异常问题相同。雌性 F1 小鼠的蛋白尿也会随着年龄的增长而上升,雄性小鼠则没有出现这种症状。在反向 SJL×NZB 小鼠杂交中,F1 后代也仅在雌性中观察到类似现象,表明这种性别依赖性现象主要依靠激素影响<sup>[7]</sup>。Dumont 后续进行实验即对雄性 NSF1 进行阉割引起了“雌性样”胸腺病变,而这种病变可以通过慢性双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)治疗来预防。从 4 周龄开始对雌性 NSF1 进行 DHT 治疗可抑制胸腺病变的发展。研究表明雄激素对这些 SLE 样症状具有抑制作用。

1.4 NZM 小鼠模型 NZM2328 小鼠可出现性别偏向的 SLE 症状,而 NZM2410 小鼠出现的 SLE 症状雌雄均可发展,该品系保留了 NZB/W F1 最强易感位点,对于研究由多基因调控的 SLE 的发病机制发挥了重要作用。NZM2328 和 NZM2410 小鼠模型是研究 SLE 发病机制的重要工具,它们的不同特性和易感位点的发现有助于更深入地了解这一复杂疾病的本质。新西兰混合(NZM)小鼠是通过将 NZB 和 NZW 小鼠杂交的后代进行选择近交而得到的新近交品系。根据观察小鼠肾炎的发生以及疾病表达的特定品系差异,选择了 27 个新的 NZM 品系中的 12 个进行分析,用于 SLE 模型的两个品系称为 NZM2410 和

NZM2328。NZM2328 雌性小鼠会自发发展为严重的蛋白尿和狼疮性肾炎,导致早期死亡。而雄性 NZM2328 小鼠虽然会出现 ANA、抗 ds-DNA 抗体和免疫复合物的沉积,但不会出现严重的蛋白尿和早期死亡,同时出现性别上的偏见,符合人类 SLE 的特征<sup>[8]</sup>。NZM2328 小鼠出现的肾小球肾炎(glomerulonephritis,GN)可以分为两个阶段:急性肾炎和慢性肾炎。急性 GN 以活跃的增殖性 GN 为特征,包括系膜增生和肾小球细胞增多的迹象。相比之下,慢性 GN 的特征是纤维化变化。而 NZM2328 雄性会在 12 个月大时会发展为急性 GN,而不会发展为终末期肾功能衰竭<sup>[9]</sup>。与其他模型相比,NZM2410 小鼠的主要表现是在雌性和雄性小鼠中都能发展为严重的早发狼疮样疾病<sup>[10]</sup>。且该品系呈现的主要优势是保留了最强的 NZB/W F1 易感位点。为了探索 NZM2410 的易感位点,MOHAN C 等<sup>[11]</sup>研究发现,将 NZM2410 × C57BL/6 F1 再回交 NZM2410 中分析 SLE 易性的全基因组,最后获得 3 个同源品系,即携带 Sle1 的 B6. NZMc1、携带 Sle2 的 B6. NZMc4 和携带 Sle3 的 B6. NZMc7。B6. Sle1 出现高滴度的 IgG 抗核自身抗体,但没有任何严重的肾炎。B6. Sle2 导致 B 细胞对外刺激和体内抗原攻击的反应性增强,研究发现,B6. Sle2 应该是通过降低 B 细胞信号阈值来帮助放大正在进行的自身免疫反应。B6. Sle3 可以发展为严重的狼疮肾炎<sup>[12]</sup>。NZM2410 小鼠 3 个易感位点的发现为研究由多基因调控的 SLE 的发病机制发挥了重要作用。

1.5 MRL/lpr 小鼠模型 MRL/lpr 小鼠可出现性别偏向的 SLE 类似症状,出现肾小球肾炎和自身抗体产生。还可为深入理解 MRL/lpr 小鼠易感位点及淋巴增殖基因(lymphoproliferation gene, lpr)基因在自身免疫性疾病中的作用提供了重要线索,这些发现将有助于更好地利用 MRL/lpr 小鼠模型研究 SLE 等自身免疫性疾病的发病机制和治疗方法。此外,MRL/lpr 小鼠还可用于研究与人类 SLE 相似的神经精神性狼疮。MRL/lpr 小鼠通过 LG/J、AKR/J、C3H/HeDi 和 C57BL/6J4 个品系复杂交配产生的,第 12 代时发生自发的常染色体隐性突变而区分成两个亚系,其中一个亚系为 lpr 突变丢失的 MRL/MpJ-Fas<sup>lpr</sup>(即 MRL/lpr)品系,另一亚系为 MRL/MpJ<sup>lpr/Fas</sup>(即 MRL<sup>+/+</sup>)品系,这个亚系并没有出现淋巴结病。从 8 周龄开始,所有的 MRL/lpr 小鼠会出现大规模的全身淋巴结肿大,到 16~18 周龄时,其重量超过正常小鼠的 100 倍。雄性淋巴结肿大的程度比雌性小一些。且 MRL/lpr 小鼠会出现抗 dsDNA 和 ANA 等自身抗体,以及狼疮肾炎、多动脉炎、关节炎和唾液腺炎等自身免疫性疾病<sup>[13]</sup>。疾病的严重程度和发病情况与人类 SLE 一样,表现出对女性的性别偏见。与对照品系 MRL<sup>+/+</sup> 相

比,Fas 抗原的常染色体缺陷导致 CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> 双阴性 T 细胞在 MRL/lpr 小鼠的淋巴结和脾脏中聚集。由于正常的 Fas 被认为在程序性细胞死亡、细胞凋亡中很重要,因此认为 Fas 中与 lpr 相关的缺陷会干扰正常的细胞凋亡。MRL/lpr 小鼠从小从 3 个月开始发病,在 6~7 个月出现严重肾炎(分为早期和晚期),lpr 突变加速了 MRL/lpr 小鼠的自身免疫现象<sup>[14]</sup>。为了探究 MRL/lpr 小鼠模型中的易感位点,WARREN R W 等<sup>[15]</sup>对比了 4 种基因不同的小鼠品系,研究了常染色体突变基因 lpr 对各种自身抗体和免疫复合物肾小球肾炎发展的影响。lpr 基因的存在不仅增强了有自身免疫力的 MRL/MpJ 品系的自身抗体的产生,而且还诱导了其他 3 个品系的小鼠形成各种自身抗体,但没有任何明显的自身免疫性疾病的倾向。这一结果表明,MRL 小鼠有独立于 lpr 基因的自体反应倾向。为了确定其他带有 lpr 基因的小鼠是否也会表达自身抗体,研究了 B6 lpr/lpr 小鼠的抗 DNA 抗体反应。该品系的小鼠产生了抗 DNA 抗体,其中雌性动物的抗体水平明显高于雄性。这一结果表明,lpr 基因可以刺激 MRL 品系以外的小鼠产生自身抗体,而且不需要这种背景所特有的异常来增强自身反应性<sup>[16]</sup>。神经精神性狼疮(neuropsychiatric lupus, NPSLE)是 SLE 的常见表现,40%~90% 的患者出现神经精神(neuropsychiatric, NP)表现,症状从焦虑、抑郁和认知障碍到精神病,统称为神经精神狼疮或中枢神经系统狼疮,仍然是主要的 SLE 人群中的死亡原因。相比于其他模型来说,MRL/lpr 小鼠早期出现 NP 表现,并广泛用于狼疮相关的 NP 研究。MRL/lpr 小鼠的 NP 表现存在性别偏见,5 周龄的雌性小鼠即可表现出明显的抑郁症状,而雄性小鼠在 18 周龄时才观察到此类症状,这一点与人类 SLE 相似<sup>[17-18]</sup>。

1.6 BXSJ 小鼠模型 BXSJ 小鼠可出现存在自身抗体、循环免疫复合物、严重肾小球肾炎等类似于人类 SLE 的多种症状,该品系小鼠以雄性显性疾病为特征,出现这种特点的原因为来自雄性 SB/Le 小鼠的 Y 基因,与 NSF1 小鼠性激素相关的性别偏向不同,BXSJ 小鼠中表达的 Yaa 基因在依赖于狼疮基因背景的条件下能够加速自身免疫反应。SLE 样综合征的近交系小鼠,是由雌性 C57BL/6 与雄性 SB/Le 杂交而成的重组近交系即 BXSJ 小鼠。这是一种以雄性显性疾病为特征的小鼠。与 NZB×W F1 小鼠相似,BXSJ 小鼠也存在 B 细胞亢进、自身抗体、循环免疫复合物、补体异常、广泛的胸腺皮质萎缩和伴有逆转录病毒 gp70 肾小球沉积的严重 IC 型肾炎等类似人类 SLE 的症状。而来自雄性 SB/Le 小鼠的 Y 基因被称为与 Y 染色体相关的自身免疫加速器(Y chromosome-linked autoimmune accelerator, Yaa)。因此雄性 BXSJ 小鼠的自身

免疫性疾病发病更早,严重程度更高<sup>[19]</sup>。相比之下,缺乏 Yaa 基因的雄性 BXS B 小鼠(称为 BXS B-Yaa-),因为其 Y 染色体来自 C57BL/6J,不会出现自身免疫性疾病。与性激素影响的其他模型不同,阉割雄性和雌性 BXS B 小鼠,试验结果显示睾丸切除术并未延迟雄性 BXS B 小鼠自身免疫性疾病的发展,卵巢切除术并未加剧雌性小鼠的进展。且 BXS B 小鼠与 MRL/lpr 小鼠突变不同,lpr 突变的异常与 Fas 抗原介导细胞凋亡的能力有关,但 Yaa 基因本身无法在没有明显 SLE 背景的小鼠中诱导显著的自身免疫反应。这表明 Yaa 基因的作用可能需要狼疮易感小鼠中存在异常的常染色体基因组<sup>[20]</sup>。Toll 样受体家族的成员可以充当病原体传感器并参与局部自身免疫反应。在 BXS B 小鼠中,肾小球损伤与 TLR 表达之间存在相关性。特别是 TLR8 的过表达,与肾小球肾炎损伤的进展相关<sup>[21-22]</sup>。

1.7 BXD2 小鼠模型 BXD2 小鼠品系是大约 80 个 BXD 重组近交(RI)小鼠品系之一,Benjamin 博士通过近交 C57BL/6J(B6)和 DBA/2J(D2)品系超过 20 代得

到。成年 BXD2 小鼠会自发发展为全身性自身免疫性疾病,包括肾小球肾炎(GN)、类风湿因子(rheumatoid factor,RF)和抗 DNA 抗体的血清滴度增加,以及以单核细胞浸润、滑膜增生和软骨侵蚀。研究结果表明 BXD2 小鼠可用于确定对狼疮和糜烂性关节炎的免疫发病机制和遗传分离至关重要的机制<sup>[23]</sup>。

1.8 北帕默斯顿小鼠(PN)小鼠模型 PN 小鼠,远交 PN 小鼠最初作为结节性多动脉炎模型进行研究,但 PN 小鼠的近交后代患有与 SLE 非常相似的自身免疫性疾病。研究表明 PN 小鼠 5 个月大时出现 ANA 间接免疫荧光检测阳性,大多数小鼠在 10 个月大时出现 ANA 和抗 DNA 抗体。IgG、IgM、IgA 和补体的肾小球沉积在 2~4 周龄时出现,用电子显微镜检查肾组织显示基底膜增厚和密集的膜内沉积。雌性小鼠比雄性小鼠更早死亡,最常见的死因是肾小球肾炎和动脉炎。因此 PN 小鼠不仅可用于动脉炎模型研究,也可用于研究狼疮肾炎相关机制。

表 1 自发型狼疮小鼠摘要

| 自发型小鼠狼疮模型       | 疾病表现                             | 自身抗体                           |
|-----------------|----------------------------------|--------------------------------|
| NZB×NZW F1 小鼠模型 | 肾小球肾炎、淋巴结对                       | 抗 ds-DNA 抗体、RF                 |
| NZB×SWR F1 小鼠模型 | 多饮、多尿、肾小球肾炎                      | 抗 ds-DNA 抗体、抗 ANA 抗体           |
| NZB×SjL F1 小鼠模型 | SLE 样综合征的各种自身免疫症状、自身免疫性脑炎        | 抗 ANA 抗体、抗 ds-DNA 抗体、循环免疫复合物沉积 |
| NZM 小鼠模型        | 严重的蛋白尿、肾小球肾炎                     | 抗 ANA 抗体、抗 ds-DNA 抗体、循环免疫复合物沉积 |
| MRL/lpr 小鼠模型    | 淋巴结肿大、狼疮肾炎、多动脉炎、关节炎、唾液腺炎、神经精神性狼疮 | 抗 ANA 抗体、                      |
| BXS B 小鼠模型      | 胸腺皮质萎缩、严重的免疫复合物沉积型肾小球肾炎          | B 细胞亢进、自身抗体、循环免疫复合物、补体系统异常     |
| BXD2 小鼠模型       | 肾小球肾炎、滑膜增生、软骨侵蚀、糜烂性关节炎           | RF、抗 ds-DNA 抗体                 |
| PN 小鼠模型         | 肾小球肾炎、动脉炎                        | 抗 ANA 抗体、抗 ds-DNA 抗体           |

## 2 诱导型小鼠狼疮模型

2.1 Pristane 诱导的狼疮小鼠模型 Pristane 诱导的狼疮小鼠模型制备方法简便,且对狼疮自身抗体的存在具有广泛易感性,还可出现严重的肾小球肾炎,因此该方法已成为诱导狼疮模型最常用的方法之一。Pristane,中文为降植烷、姥鲛烷、鲨肝油烷等(2,6,10,14-四甲基十五烷,TMPD),是一种类异戊二烯的烷烃。主要从鲨鱼肝脏中提取。有学者首先应用 pristane 诱导 BALB/c 小鼠出现类似于人类 SLE 症状,建立了 pristane 诱导的狼疮小鼠模型(pristane-induced lupus, PIL 模型)<sup>[24]</sup>。BALB/c、SjL/J 和 C57BL/6 等品系小鼠经腹腔注射 pristane 后会产生富含单克隆抗体的腹水。注射 pristane 数月后可出现 SLE 特异性自身抗体,包括抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体(anti-ribonucleoprotein antibody, anti RNP)等。腹腔注射 pristane 小鼠还会产生严重的肾炎,其特征是蛋白尿,系膜增生和肾小球免疫复合物沉积,肾炎严重程度随注射 pristane 时间延长逐渐加重<sup>[25]</sup>。Pristane 诱导自身抗原形成的机制仍有待明确,但现有的一些研

究表明,pristane 对于小鼠 B 淋巴细胞系具有细胞毒性。推测机制为 pristane 具有的细胞毒性诱导细胞程序性死亡,触发了免疫和组织损伤,从而导致与 SLE 类似的自身免疫性疾病的发生<sup>[26]</sup>。Pristane 诱导的狼疮小鼠模型制备方法简便且对狼疮自身抗体存在的广泛易感性,该方法已成为诱导狼疮模型最常用方法。

2.2 药物性狼疮小鼠模型 某些具有异质化学结构和功能的药物可导致机体出现自身免疫性疾病,同时产生特异性抗体,在第一次注射药物 15 d 左右即可出现。与 pristane 诱导狼疮小鼠模型相比出现自身免疫症状的时间较短,但出现的类似症状在停药后即消失。研究者发现接受某些药物治疗的患者出现免疫反应,且在血清中观察到抗体,这些特征与 SLE 相似,但通常并无 SLE 相关的并发症,患者在停用致病药物后完全康复<sup>[27]</sup>。与药物性狼疮相关的药物包括普鲁卡因胺、胍屈嗪、奎尼丁和氯丙嗪等。研究表明,具有异质化学结构和功能的药物导致自身免疫的致病机制为药物如氯丙嗪或普鲁卡因胺诱导的非双层磷脂排列(non-bilayer phospholipid arrangement, NPA)的脂质体导致

BALB/c 小鼠发生类似于人狼疮的自身免疫性疾病,同时产生特异性抗 NPA IgM 和 IgG 抗体<sup>[28]</sup>。建立药物性狼疮小鼠模型首先需要将药物与脂质体混合孵育后注射到小鼠体内,在第 1 天和第 15 天进行脾内注射,然后从第 30 天开始腹腔注射,每周 1 次,持续 1 个月。第一次注射后 15 d 左右血清中即可发现抗 NPA 抗体。抗 NPA 抗体是与人类狼疮相似的小鼠狼疮样疾病的生物标志物,它们与抗心磷脂抗体、抗组蛋白抗体和狼疮抗凝抗体一起出现<sup>[29]</sup>。有研究证明,这些非双层磷脂排列的脂质体具有免疫原性,这就提供了一种可能性,即 NPA 可能引发非膜磷脂自身抗体,从而导致自身免疫性疾病的发生。

**2.3 凋亡胸腺细胞诱导的狼疮小鼠模型** 静脉注射同系凋亡胸腺细胞可诱导小鼠出现包括自身抗体和肾脏反应的狼疮样症状,该模型对于了解由凋亡细胞清除启动的自身免疫机制,有利于探究 SLE 的发病机制。有研究者发现静脉注射同系凋亡胸腺细胞可以诱导小鼠出现狼疮样症状,即出现狼疮自身抗体和肾脏反应<sup>[30]</sup>。将小鼠胸腺细胞经  $\gamma$  射线照射诱导凋亡,将胸腺细胞裂解液和脾脏细胞(每只小鼠 107 个同源细胞)

一同静脉注射,每周 1 次,持续 4 周,休息 15 d 后,重复注射 2 次。初次免疫后 2~6 周间可发现抗 ANA 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗心磷脂抗体等,免疫荧光显微镜显示肾脏出现免疫复合物沉积。研究表明,凋亡细胞的吞噬清除启动了一系列免疫调节事件,凋亡细胞识别和清除机制或下游耐受性途径的缺陷会导致小鼠全身性自身免疫,通常具有 SLE 的特征<sup>[31]</sup>。

#### 2.4 移植物抗宿主病(GVHD)诱发的狼疮小鼠模型

慢性移植物抗宿主病(chronic graft-versus-host disease, cGVHD)是同种异体移植后的主要晚期并发症,与更能反映细胞凋亡和坏死的急性 GVHD 相比, cGVHD 主要是一个炎症和纤维化过程。临床上, cGVHD 的特征是持续的 T、B 细胞活化和自身抗体产生,可能导致肾脏病变与狼疮相似的症状<sup>[32]</sup>。将两种品系不同的小鼠杂交后,选择亲本雌性小鼠的脾脏细胞静脉注射到 F1 小鼠中,每周 2 次以诱导慢性移植物抗宿主病。F1 小鼠即可发展为类似于人 SLE 的自身免疫性疾病,其特征是自身抗体产生、免疫复合物沉积和蛋白尿。该方式诱导的狼疮小鼠模型可用于进一步探索 SLE 发病机制。

表 2 诱导型狼疮小鼠摘要

| 诱导型小鼠狼疮模型              | 疾病表现              | 自身抗体                                |
|------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| Pristane 诱导的狼疮小鼠模型     | 蛋白尿、肾小球肾炎         | 抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、免疫复合物沉积 |
| 药物性狼疮小鼠模型              | 与 SLE 样综合征类似的临床症状 | 抗 NPA 抗体                            |
| 凋亡胸腺细胞诱导的狼疮小鼠模型        | 肾小球肾炎             | 抗 ANA 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗心磷脂抗体、免疫复合物沉积  |
| 移植物抗宿主病(GVHD)诱发的狼疮小鼠模型 | 肾小球肾炎、皮肤表现        | 抗 dsDNA 抗体                          |

### 3 总结

过去几十年间,一些专家经过研究后建立了多种与人类 SLE 疾病症状相似的 SLE 小鼠模型,总体上可分为自发型小鼠狼疮模型和诱发型小鼠狼疮模型。这些狼疮小鼠模型在人类对 SLE 疾病的认知上起极大的作用,同时也可以应用于狼疮药物的临床测试及评估。近年来,一些人源化小鼠模型开始出现,随着研究的深入,未来可能出现与人类 SLE 疾病更加相似的狼疮小鼠模型,从而对 SLE 疾病的治疗有更大的帮助。

#### 参考文献:

[1] ZUCCHI D, ELEFANTE E, SCHILIRÒ D, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Rheumatol, 2022, 40(1): 4-14.

[2] BAGAVANT H, MICHROWSKA A, DESHMUKH U S. The NZB/W F1 mouse model for Sjögren's syndrome: A historical perspective and lessons learned[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(12): 102686.

[3] YOUNES S T, SHOWMAKER K, JOHNSON A C, et al. Single cell RNA sequencing reveals ferritin as a key mediator of autoimmune pre-disposition in a mouse model of

systemic lupus erythematosus[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 24245.

[4] GILL R F, MATHIEU P A, LASH L H, et al. Naturally occurring autoimmune disease in (NZB×NZW) F1 mice is correlated with suppression of MZ B cell development due to aberrant B Cell Receptor (BCR) signaling, which is exacerbated by exposure to inorganic mercury[J]. Toxicol Sci, 2023, 197(2): 211-221.

[5] HALKOM A, WU H, LU Q. Contribution of mouse models in our understanding of lupus[J]. Int Rev Immunol, 2020, 39(4): 174-187.

[6] DAVIS M J, MARTIN R E, PINHEIRO G M, et al. Inbred SJL mice recapitulate human resistance to Cryptococcus infection due to differential immune activation[J]. mBio, 2023, 14(5): e0212323.

[7] DOU D R, ZHAO Y, BELK J A, et al. Xist ribonucleoproteins promote female sex-biased autoimmunity[J]. Cell, 2024, 187(3): 733-749. e16.

[8] CUNNINGHAM M A, RICHARD M L, WIRTH J R, et al. Novel mechanism for estrogen receptor alpha modulation of murine lupus[J]. J Autoimmun, 2019, 97: 59-69.

[9] CHU S Y, PONG E, BONZON C, et al. Inhibition of B cell

- activation following in vivo co-engagement of B cell antigen receptor and Fc $\gamma$  receptor IIb in non-autoimmune-prone and SLE-prone mice[J]. *J Transl Autoimmun*, 2020, 4: 100075.
- [10] WIRTH J R, MOLANO I, RUIZ P, et al. TLR7 agonism accelerates disease and causes a fatal myeloproliferative disorder in NZM 2410 lupus mice[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3054.
- [11] MOHAN C, MOREL L, YANG P, et al. Genetic dissection of systemic lupus erythematosus pathogenesis: Sle2 on murine chromosome 4 leads to B cell hyperactivity[J]. *J Immunol*, 1997, 159(1): 454-465.
- [12] FLORES R, ZHANG P, WU W, et al. Siglec genes confer resistance to systemic lupus erythematosus in humans and mice[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(2): 154-164.
- [13] CHENXC, WU D, WU H L, et al. Metformin improves renal injury of MRL/lpr lupus-prone mice via the AMPK/STAT3 pathway[J]. *Lupus Sci Med*, 2022, 9(1): e000611.
- [14] CHEN K, DENG Y Y, SHANG S L, et al. Complement factor B inhibitor LNP023 improves lupus nephritis in MRL/lpr mice[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 153: 113433.
- [15] WARREN RW, ROTHS JB, MURPHY ED, et al. Mechanisms of polyclonal B-cell activation in autoimmune B6-lpr/lpr mice[J]. *Cell Immunol*, 1984, 84(1): 22-31.
- [16] NAMBA T, ICHII O, NAKAMURA T, et al. Compartmentalization of interleukin 36 subfamily according to inducible and constitutive expression in the kidneys of a murine autoimmune nephritis model[J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 386(1): 59-77.
- [17] HANXJ, XU T S, DING C Z, et al. Neuronal NR4A1 deficiency drives complement-coordinated synaptic stripping by microglia in a mouse model of lupus[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 50.
- [18] TOMALLA V, SCHMEISSER M J, WEINMANN-ME NKE J. Mouse models, antibodies, and neuroimaging: Current knowledge and future perspectives in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1078607.
- [19] ALMIZRAQ R J, FRIAS BOLIGAN K, LORIAMINI M, et al. (NZW  $\times$  BXS B) F1 male mice: an unusual, severe and fatal mouse model of lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 977698.
- [20] NAMBA T, ICHII O, NAKAMURA T, et al. Altered morpho-functional features of bones in autoimmune disease-prone BXS B/MpJ-Yaa mice [J]. *Exp Biol Med*, 2019, 244(5): 333-343.
- [21] YUANXL, DAI B B, YANG L Y, et al. Emodin ameliorates renal injury in BXS B mice by modulating TNF- $\alpha$ /ICAM-1[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(9): BSR20202551.
- [22] SAITOH S I, SAITOH Y M, KONTANI K, et al. ADP-ribosylation factor-like 8b is required for the development of mouse models of systemic lupus erythematosus[J]. *Int Immunol*, 2019, 31(4): 225-237.
- [23] HONG H X, ALDURAIBI F, PONDER D, et al. Host genetics but not commensal microbiota determines the initial development of systemic autoimmune disease in BXD2 mice[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(4): 634-640.
- [24] CHEN J X, LIAO S Z, ZHOU H M, et al. Humanized mouse models of systemic lupus erythematosus: opportunities and challenges [J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 816956.
- [25] MIAO N J, WANG Z N, WANG Q L, et al. Oxidized mitochondrial DNA induces gasdermin D oligomerization in systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 872.
- [26] YANG F Y, HE Y, ZHAI Z Q, et al. Programmed cell death pathways in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 3638562.
- [27] SOLHJOO M, GOYAL A, CHAUHAN K. Drug-induced lupus erythematosus [M]//statpearls. treasure island (FL): StatPearls Publishing, 2024[2024-03-16].
- [28] RESÉNDIZ-MORA A, LANDA C, SÁNCHEZ-BARBOSA S, et al. Lupresan, a new drug that prevents or reverts the formation of nonbilayer phospholipid arrangements that trigger a murine lupus resembling human lupus[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(1): 275-280.
- [29] RESÉNDIZ-MORA A, WONG-BAEZA C, NEVÁREZ-LECHUGA I, et al. Interleukin 4 deficiency limits the development of a lupus-like disease in mice triggered by phospholipids in a non-bilayer arrangement[J]. *Scand J Immunol*, 2021, 93(3): e13002.
- [30] YANG S, ZHAO M, JIA S. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1080310.
- [31] CHAROENSAPPAKIT A, SAE-KHOW K, LEELAHAVANICHKUL A. Gut barrier damage and gut translocation of pathogen molecules in lupus, an impact of innate immunity (macrophages and neutrophils) in autoimmune disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8223.
- [32] ZHANG J L, WANG X, WANG R X, et al. Rapamycin treatment alleviates chronic gvhd-induced lupus nephritis in mice by recovering IL-2 production and regulatory T cells while inhibiting effector T cells activation[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(3): 949.

收稿日期: 2024-02-25; 修回日期: 2024-03-17