

• 综 述 •

类风湿关节炎啮齿类实验动物模型的研究进展

陈 程¹, 黄光辉², 黄豆豆¹, 李君丽², 朱 磊¹, 孙连娜^{1*}

1. 第二军医大学 药学院, 上海, 200433

2. 福建中医药大学 药学院, 福州, 350108

摘 要: 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种自身免疫性疾病, 其主要病症为小关节慢性滑膜炎的持续反复发作, 致残率较高。RA 的治疗一直是个难点, RA 动物模型的研究也是关注的重点, 有效的动物模型为 RA 发病机制研究和药物筛选做出了不可替代的贡献。然而由于物种的差异性, 尚没有一种模型可以完全模拟人类 RA 的发病过程和特点。为此对近年来 RA 啮齿类实验动物模型的研究近况进行了综述。根据造模方式的不同分为诱导型、转基因型和自发型, 并进一步对模型获得、病理生理过程特点、发病机制这几个方面进行阐述, 为 RA 研究中合理选择实验模型提供参考。

关键词: 类风湿关节炎; 啮齿类动物模型; 作用机制

中图分类号: R965

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)03-0428-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.044

Research progress in rheumatoid arthritis in rodent animal models

CHEN Cheng¹, HUANG Guang-hui², HUANAG Dou-dou¹, LI Jun-li², ZHU Lei¹, SUN Lian-na¹

1. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a devastating chronic inflammatory disorder which is characterized by autoimmune reactivity and persistent active inflammation with concurrent tissue destruction, and its rate of disability is high. Effective models serve as a valuable tool to investigate the pathogenesis and therapy of RA. There is no model to perfectly duplicate the condition of human RA for the genetic gap between human and rodent. This review gives a broad introduction of the current stage of RA rodent animal models which could be classified into three categories: induced, transgenic, and spontaneous models. The characterization of each model focuses on induction ways, features, and pathogenesis, which is useful for the selection of appropriate model for RA research.

Key words: rheumatoid arthritis; rodent animal models; mechanism

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种自身免疫性疾病, 表现为对称小关节的慢性关节滑膜炎, 而且以炎症的持续反复发作为主要特征。RA 完整的发病机制并不明确, 其病程表现为关节滑膜增生和血管翳形成, 继而造成关节软骨的破坏, 最终导致骨、关节坏死从而致残。该病在世界范围内成年人的发病率为 0.5%, 多集中在 40 岁之后的妇女, 我国发病率在 0.2%~0.34%^[1]。目前国内外展开了很多相关药物治疗的研究, 实验动物模型的

合理选择成为 RA 研究的基本保证。

RA 的动物模型种类繁多, 大型动物模型如兔、猴、猪、狗应用较少。常用模型多为啮齿类动物, 这类模型具有以下优点: 体型较小、适合群养, 价格优惠可以减少研究投入; 大/小鼠和人的关节炎易感基因型高度一致, 通过现代基因修饰技术对模型动物的改良可以阐明免疫介导的关节炎分子作用机制; 造模操作规程简单成熟, 方便实验重复。

本文根据造模方式的不同将 RA 啮齿类动物模

收稿日期: 2013-03-06

基金项目: 第二军医大学干细胞与医学研究中心研究生创新实验课题 (SCMRC1202)

作者简介: 陈 程, 硕士研究生, 研究方向为抗关节炎天然活性成分筛选与机制研究。Tel: (021)81871304 E-mail: luckygirlcici@163.com

*通信作者 孙连娜, 副教授, 研究方向为降糖与抗关节炎天然活性成分的筛选与机制研究。Tel: (021)81871308 E-mail: sssnmr@163.com

型分为诱导式、转基因式和自发式3类,并从模型制备、病理生理特点、发病机制方面进行综述。

1 诱导式

诱导式关节炎模型可根据造模物质的不同进行分类,最常用的是佐剂诱导型(adjuvant-induced arthritis, AA)、胶原诱导型(collagen-induced arthritis, CIA)和链球菌细胞壁诱导型(streptococcal cell wall-induced arthritis, SCW)。其中大鼠CIA模型的组织和免疫学改变与人RA最接近,AA模型的病情表现最为显著和持久。在发病过程中,模型动物的骨髓中含有大量的炎症细胞和活化的破骨细胞,其中AA模型要远多于CIA和SCW模型。AA模型骨膜边缘的骨刺也明显强于CIA和SCW模型。这3种模型均可以在Lewis大鼠上成功造模。

1.1 佐剂诱导型

AA最早由Freund于20世纪50年代创立,又称为弗氏佐剂关节炎,介导溶剂分为完全佐剂(CFA)和不完全佐剂(IFA)。通常用CFA作介导剂,AA模型在T细胞相关致炎通路的药物筛选上发挥着重要的作用^[2]。来源于卫矛科南蛇藤属植物南蛇藤 *Celastrus orbiculatus* Thunb.的南蛇藤素和来源于樟科山胡椒属植物乌药 *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm.的去甲基波立定治疗关节炎症的相关研究即采用的这一模型^[3-4]。

1.1.1 模型的制备 可选用雄性Wistar或Lewis大鼠,于大鼠左后足跖皮内注射CFA 0.1 mL诱导类风湿关节炎^[5-6]。常用鼠种还有DA、Lewis大鼠和BALB/C小鼠^[7-8],其中雄性Lewis大鼠的介导发病率为100%。造模成功后实验鼠出现不同程度的体质减轻、食欲下降、皮毛失去光泽、关节肿胀、跛行、耳郭充血、皮下结节等表现。

1.1.2 模型特点 大鼠AA模型在早期局部炎症反应中以踝关节病变为主,致炎后1 d足跖肿胀达峰值,持续3 d后逐渐减轻,11 d出现继发性病变,15 d普遍出现红肿,20~28 d达高峰,表现为对侧和前肢多发性关节肿胀,28 d后继发侧足爪肿胀开始下降,但X线和苏木素-伊红(HE)染色显示滑膜组织增生、血管翳的形成、炎症细胞浸润,后期发展为软骨破坏和骨侵蚀、关节间隙变窄、形成不可逆的关节损伤^[9]。免疫学改变为白介素-1(IL-1)升高,IL-2降低,AA大鼠血清中蛋白水平与炎症参数(如IL-1的量、关节肿胀度等)呈正相关^[10]。AA大鼠没有发生体液免疫功能的异常,这一点有

别于人RA^[11]。AA模型的炎症进程不仅包括关节还影响到模型动物胃肠道、生殖泌尿系统、皮肤和眼睛^[12]。

1.1.3 发病机制 AA模型关节炎高度依赖于T细胞的活化和主要组织相容性复合物II(MHC-II)相关T细胞的转导。研究认为在CFA介导的AA模型中,关节滑膜上的一个糖蛋白分子与结核杆菌的一个蛋白分子结构相似,被同一株T细胞识别,从而诱发产生针对关节的免疫反应。结核杆菌激发的热休克蛋白(HSP65)也与AA发病密切相关^[13]。

1.2 胶原诱导型

CIA模型是由Trentham等^[14]于1977年首次建立的实验性关节炎动物模型。通过皮下注射II型胶原和等量CFA的混合液来建造,来源于鸡、小牛和大鼠的II型胶原均能引起关节炎症,但同种属胶原致炎性更高^[15]。CIA是MHC相关型,以T/B淋巴细胞介导的关节炎症侵蚀为主要特征。帕芙林(白芍总苷胶囊)是治疗RA的常用药物,其主要成分为来源于毛茛科芍药属植物白花芍药 *Paeonia sterniana* Fletcher 白芍总苷,采用CIA模型证实,给药后可以显著抑制小鼠体内树突状细胞的成熟和活化,减少T辅助细胞Th1、Th17的数量,减弱T细胞中STAT1、STAT3的磷酸化^[16]。

1.2.1 模型制备 在小鼠的尾根部皮下注射0.1 mL II型胶原乳剂,并于第21天在尾部的另一侧注射同剂量乳胶加强免疫造模^[17]。常用的动物是BALB/c、B10.R III和DBA/1小鼠,其中DBA/1小鼠致炎率高达90%~100%^[18]。

在大鼠尾部皮下注射0.1 mL II型胶原乳剂,并在第7天同一部位注射相同剂量乳剂加强免疫注射。常用动物有SD、Wistar大鼠,异源性胶原对DA、BB-DR和Lewis近交系大鼠有较高的致炎作用,其中雌性Lewis大鼠致炎率高达90%~100%,同源性的II型胶原可以在DA系大鼠上成功造模^[19]。

1.2.2 模型特点 造模成功后CIA小鼠踝关节滑膜组织增生,衬里覆多层滑膜细胞,大量T/B淋巴细胞、中性粒细胞、浆细胞浸润,血管扩张充血,血管翳形成,最终导致滑膜下软骨和骨的侵蚀。CIA小鼠脾脏生发中心增多,骨髓淋巴样滤泡增生明显,边缘区细胞密度增大,骨髓瘀血^[20]。介导后3~5周可以观察到淋巴结中CD4⁺T细胞的II型胶原特异性增生反应,免疫部位的DC细胞吸收II型胶原

迅速转化为成熟 DC 细胞^[21]。

小鼠 CIA 模型有针对 C II 的自身免疫,受 HMC 与非 MHC 及相关基因的控制,体液免疫和细胞免疫变化明显。没有病情复发情况及人 RA 的皮下结节、类风湿因子(RF)、抗核抗体等自身抗体,有抗胶原抗体的形成且雄性动物发病率较高。小鼠 CIA 模型是研究自身免疫反应、关节炎、软骨降解和骨侵蚀的一个有效模型^[11]。

CIA 大鼠 X 线表现主要为以远/近端趾间关节、对称踝关节受累、关节肿大、软骨表面粗糙、关节腔内有关节液、滑膜细胞增生、炎性细胞大量浸润、血管增生明显^[22]。血清中 IL-1 β 、TNF- α 、BAFF 的表达显著升高,抗 II 型胶原抗体、IgA、IgG、IgM 增多^[23-24],滑膜淋巴细胞中 CD28 的表达增多,滑膜中 IL-17 的表达升高^[25]。与人类相同的是雌性的发病率更高,有 RF 和 Hsp 65 抗体产生及慢性系统性关节炎表现^[19]。

1.2.3 发病机制 CIA 模型中,由 I 型 T 辅助细胞(Th1)介导的免疫反应导致关节中巨噬细胞的活化和肉芽肿的形成,关节特异性抗体复合物直接作用于软骨。中性粒细胞和巨噬细胞分泌细胞炎症因子(TNF- α , IL-1 β 等)刺激滑膜上的炎症反应。II 型 T 辅助细胞(Th2)诱导的炎症反应导致水肿,活化的 T 细胞分泌 IL-17、RANKL,前者促进滑膜细胞分泌多种细胞因子,上调软骨细胞及滑膜成纤维细胞 MMP-1、3、13 的表达,促进软骨蛋白多糖及胶原酶降解,造成软骨的破坏;后者促进破骨细胞的分化成熟介导的骨结构破坏,自愈再发的反复过程中新骨的形成促成了关节的变性和僵硬^[26]。

1.3 链球菌细胞壁诱导型

Schwab 于 1970 年代描述过这种模型,SCW 模型侧重于进行关节炎的早期和晚期研究,Lewis 雌性大鼠的 SCW 模型最稳定且最能体现 RA 特征^[27]。来源于姜科姜黄属植物姜黄 *Curcuma Longa* L. 的姜黄素就是用这种动物模型证实其可以有效的抑制关节炎症^[28]。

1.3.1 模型制备 该模型可选取 7~8 周龄的雌性 Lewis 大鼠深度麻醉后于踝关节腔内注射 10 μ L 的肽聚糖多糖复合物(polysaccharide-polysaccharide, PG-PS)悬浮液来造模,若 24 h 后注射部位的后脚爪肿胀直径没有达到 7 mm 可再次重复注射介导关节炎。雌性 Lewis 大鼠的致炎率为 90%~100%^[29]。常用易介导自交系还包括 LOU/MN、LA/N 和

NSD/N 大鼠。BALB/c 小鼠是 PG-PS 介导炎症应答最好的小鼠品系,但是由于小鼠模型在发病后炎症表现方面远没有大鼠模型理想,因此研究中仍常采用大鼠模型^[27]。

1.3.2 模型特点 在模型注射诱导剂后第 1 天急性炎症开始,第 3 天关节肿胀,关节炎症从急性反应期过渡到自我修复期及随后的自发反应期。介导后第 29 天,或者第 30 天关节炎症复发,足爪肿胀在复发后的 72 h 后达到高峰。模型中可以观察到系统性和多发性关节炎,滑膜增生并炎症细胞浸润,滑膜边缘损伤,同人 RA 一样,雌性感染率更高,不同的是没有 RF 的产生^[19]。

1.3.3 发病机制 在疾病的发病初期,由抗原刺激 B 细胞前体细胞诱导其成熟并分化为浆细胞,这一过程中产生特异性抗原抗体免疫复合物,进而沉淀于关节软骨上激活补体,介导关节急性炎症。在慢性炎症期间则为 T 淋巴细胞主导,特别是 Th17 细胞,分泌可溶性的 IL-17 和干扰素 IFN- γ 。IL-17 参与活化破骨细胞,诱导骨破坏;而 IFN- γ 则刺激巨噬细胞分泌一系列促炎细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF- α 等,炎症因子进一步转导并引发疾病后期的慢性滑膜炎^[30]。

1.4 其他

1.4.1 降植烷诱导型关节炎 以降植烷作为诱导剂,对敏感大鼠如 DA、Lewis 大鼠等尾部静脉注射降植烷诱导关节炎,小鼠易感品系为 DBA/1、BALB/c。大鼠降植烷关节炎模型在临床表现、组织、血清及基因等方面与 RA 相似。此模型的优点在于炎症复发过程可持续数月^[31-32]。降植烷模型是 T 细胞相关型,病程中多靶标(HSP65、IgG、I 和 II 型胶原蛋白)自身抗体的产生提示 B 细胞也参与免疫反应^[19]。维生素 D 和其类似物(如骨化三醇)即通过该模型证实了关节保护作用^[33]。

1.4.2 胶原抗体诱导型关节炎 抗 II 型胶原单克隆抗体源自 8 周大的雄性 DBA/1J 小鼠 CIA 模型,这些抗体混合物注射到模型小鼠的关节腔后可直接作用于 II 型胶原或其他在体内高表达的自身抗原,从而发挥免疫介导作用。第 1 天注射 0.2 mL,第 4 天再注射 0.1 mL 抗体混合剂的 LPS 溶液加强免疫。包括 BALB/c、C57BL/6、DBA/1J 和 C.B-17/1 在内大多数品系小鼠均为炎症易感品系^[34]。该模型的临床症状与 CIA 和 RA 很相似,突出特点是能在几天之内迅速发病,关节组织中巨噬细胞和多核型白细

胞浸润。该模型很好的体现了外源性抗原抗体刺激诱导的严重关节损伤^[35]。胶原抗体诱导型小鼠模型应用于一个新的 EP4 受体抑制剂 (ER-886046) 的抗炎作用研究, 结果发现即使骨破坏进程已经开始, 该药物依然有剂量相关性的 RA 治疗作用^[36]。

1.4.3 前炎症因子诱导型关节炎 该模型是直接将前炎症因子 IL-1 β 或 TNF- α 10 mg 注射到 Lewis 大鼠膝关节来造模。注射 2 d 后 IL-1 呈剂量相关性的不同急性炎症反应, 骨吸收加剧和破骨细胞增生。同剂量的造模情况下 TNF- α 的病情要比 IL-1 β 轻, 而且只有炎症, 没有骨吸收过程和破骨细胞的增生。该模型是研究前炎症因子作用机制和多种细胞因子阻滞剂的功效及潜在作用的有力工具^[37-38]。

1.4.4 卵蛋白诱导型关节炎 于实验动物关节内注入卵蛋白。诱导注射后 24 h 出现关节肿胀, 急性滑膜炎和大量渗出液。1~4 周内关节滑膜明显增生、血管翳形成, 滑膜细胞由 1~3 层增多至 6~30 层。4 周后, 出现不可逆的关节软骨和骨的破坏, 软骨细胞坏死, 软骨纤维化及软骨下新骨形成。Trauner 等^[39]研究表明病因主要由于关节内抗原的持续存在, 刺激滑膜细胞分泌抗体, 形成抗原-抗体-C3 免疫复合物, 使得滑膜炎持续存在, 滑膜增生和血管翳的形成。这一点与 RA 患者关节软骨上免疫复合物沉淀的机制类似。有研究表明抗原分布于无血管而富含纤维的组织, 由于抗原排泄缓慢炎症可持续 6 个月之久。

1.4.5 角叉菜胶诱导型关节炎 该模型常用于抗炎药物的筛选, 在实验动物足跖皮下注射角叉菜胶 0.1 mL 后会出现足爪及关节的肿胀, 在注射 21 d 后会有皮下充血、淋巴细胞浸润和肉芽肿的形成。常用动物有 ICR 和 DBA/1 小鼠、SD 大鼠^[40]。角叉菜胶注射 6 h 后, 鸡骨香提取物 180 mg/kg 在致炎 4 h 后具有显著的抑制作用^[41]。

1.4.6 avridine 诱导型关节炎 在 LEW 大鼠尾部注射焦点黏附激酶 (FAK) 乳化剂。该模型不具备诱导产生典型 T 或 B 细胞免疫反应的特征, 而是侧重于研究辅剂和先天免疫系统在侵蚀性关节中的作用。T 细胞对病程的发展起着关键作用, 同 RA 一样雌性病情较严重, 性激素参与调解这种性别差异^[42]。关节中局部聚集高浓度的钙网蛋白对 avridine 诱导的关节炎具有保护作用, 实验证实钙网蛋白参与调节关节炎炎症进程^[43]。

1.4.7 蛋白多糖诱导型关节炎 实验分 3 次于易感

品系动物如 BALB/c 小鼠 ip 溶于 IFA 或 CFA 的人软骨蛋白多糖, 4 周后可观察到多发性的慢性关节炎表现, 病程中会检测到 RF 和免疫复合物, 与 RA 相似的是雌性感染率更高^[44]。通过该模型证实, 来源于淋巴器官的抗原特异性 T 细胞协助 B 细胞产生系统性的自身抗体。相比少量迁移至关节的 T 细胞而言, 抗原特异性 T 细胞在自身免疫炎症反应的发展中有着更为重要的作用^[45]。

1.4.8 软骨低聚体基质蛋白诱导型关节炎 软骨低聚体基质蛋白 (cartilage oligomeric matrix protein-induced arthritis, COMP) 可在易感品系 DA、LEW 大鼠诱导出严重的关节炎, 出现对称性外周关节受累, 缺点是该模型不能产生持久的关节破坏, 病程与 T 细胞对 COMP 的免疫反应相关^[11]。

2 转基因式

这类模型主要通过转基因技术来调控模型动物中一种或多种目标免疫调节分子的表达, 通常以小鼠为实验受体。重要的转基因模型包括高表达 TNF- α 的人 TNF- α 转基因模型; 内源性细胞因子白细胞介素-1 受体抑制剂 (IL-1ra) 缺失的 IL-1Ra-/- 基因敲除模型; 表达人主要组织相容性复合物 II 型片段 (HLA-DR) 的 HLA-DR 转基因模型; 表达人 T 细胞受体和人 II 型 MHC 分子 Ag7 的 K/BxN 转基因小鼠^[46-47]。转基因模型为抗类风湿关节炎生物免疫制剂的研发和发病机制的探索提供了很好途径。

2.1 TNF- α 转基因型

1991 年 Kollias 和同事研发出超表达人类 TNF- α 的转基因小鼠, 其渐进式的病程发展与人 RA 很相似。人类 TNF- α 转基因小鼠高表达可溶性跨膜人 TNF- α , 引发关节炎, 小鼠出生 3~4 周后出现滑膜增生、炎症细胞浸润等现象, 10 周时可观察到血管翳生成、软骨侵蚀和骨破坏。该模型在明确哪些是作用于软骨和骨破坏的效应细胞因子上有着特殊的作用^[48]。目前研发出的 TNF- α 抗体主要有英夫利昔单抗、依那西普和阿达木单抗^[49]。

2.2 IL-1Ra-/- 模型

IL-1 受体拮抗型小鼠可以自发形成关节炎, 不同品系的小鼠感染率不同, BALB/c 为 80%, 而 C57BL/6 为 30%。BALB/c 小鼠于 5 周大的时候开始发展, 到 13 周时几乎所有小鼠都形成关节炎。伤口的组织病理学显示肉芽肿组织伴随着滑液和外周关节炎等关节损伤, 这一症状与人 RA 十分相似, 在滑膜组织中可以观察到炎症细胞的浸润和纤维结

节, 血管翳中破骨细胞的活化, 针对 IgG、II 型胶原和 dsDNA 的自身抗体形成, 关节中 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的表达增加。研究表明通过抗 OX40L 或抗 CD40L 抗体的应用可以显著地抑制关节炎的发展^[50]。

2.3 K/BxN 转基因模型

K/BxN 是研究抗体在 RA 病程中发病机制的一种重要工具, 来自 KRN T 细胞受体转基因小鼠和 C57BL/6x NOD 小鼠的杂交系, 可自发形成慢性渐进式炎症。小鼠 3~4 周大时急性关节炎病发, 并逐渐演变成严重的慢性关节炎。模型与 RA 的临床组织学特征相似, 白细胞浸润、滑膜炎、血管翳生成、关节软骨和骨的破坏等^[51]。B 细胞对自身细胞质酶葡萄糖-6-磷酸异构酶 (GPI) 特异性识别和抗体的产生是疾病发生的主要原因。小鼠关节内 GPI 大量聚集并与 IgG 和 C3 型补体结合形成沉淀, RA 患者的关节中同样有此类沉淀^[52]。移植 K/Bx N 模型小鼠血清可以诱导健康小鼠产生关节炎^[53]。

2.4 HTLV-1 小鼠模型

携带 HTLV-1env-pX 基因片段的转基因小鼠可以发展为慢性多关节炎, 不同品系小鼠发病率不同, BALB/C 为 60%、C3H/He 为 20%。小鼠 4 周大时自发生成慢性多发性关节炎, 病程中有针对 IgG、II 型胶原的自身抗体和热休克蛋白产生, 关节中 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的表达增加, 抑制 IL-1 或者 IL-6 可以延缓疾病进程。tax 转基因骨髓细胞移植可以诱导关节炎, 而正常骨髓细胞移植则抑制关节炎的发展, 研究表明 tax 基因为关节炎致病基因^[54]。

3 自发式

可以自发形成与人类 RA 相似的免疫介导关节炎的动物模型比较少, 其中 MRL/Mpj-lpr/lpr(MRL/lpr)小鼠是较为经典的模型, 它可以自发形成系统性自身免疫疾病, 关节处炎症表现使其成为研究类风湿关节炎的有效模型^[55]。小鼠 5 个月大时多关节炎并发, 伴随血管翳的形成和后肢关节软骨的降解, 发病机制与自身 II 型胶原抗体及一些免疫调节因子的缺失包括巨噬细胞的激活和众多细胞因子的改变有关^[34]。

4 结语

RA 是一种自发的免疫性疾病, 发病机制至今没有完全阐明。实验动物模型为 RA 的相关研究提供了可靠的平台。现有模型展现了人类疾病的一些

致病机制, 如 B 细胞和抗体介导的体液免疫反应; T 细胞诱发的自身免疫反应; 以巨噬细胞或成纤维细胞为中心的慢性炎症反应; 破骨细胞介导的骨破坏过程。然而特定条件下人为诱导的模型, 并不能完全反应出临床 RA 疾病的所有特征。因此针对 RA 治疗的不同阶段, 选择合适的研究模型可以提高药理结果预测的准确性, 并为 RA 发病机制的研究和治疗药物的筛选提供参考。

参考文献

- [1] Loreto C, Marita C, Ben W, *et al.* Rheumatoid arthritis [J]. *Best Prac Res Clin Rheu*, 2010, 24: 733-745.
- [2] 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.
- [3] Venkatesha S H, Astry B, Nanjundaiah S M, *et al.* Suppression of autoimmune arthritis by *Celastrus*-derived celastrol through modulation of pro-inflammatory chemokines [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20(17): 5229-5234.
- [4] Lu Q, Lu S, Gao X, *et al.* Norisoboldine, an alkaloid compound isolated from *Radix Linderae*, inhibits synovial angiogenesis in adjuvant-induced arthritis rats by moderating Notch1 pathway-related endothelial tip cell phenotype [J]. *Exp Biol Med*, 2012, 237(8): 919-932.
- [5] Jacobson P B, Morqan S J, Wilcox DM, *et al.* A new spin on an old model: In vivo evaluation of disease progression by magnetic resonance imaging with respect to standed inflammatory parameters and histopathology in the adjuvant arthritic rat [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(10): 2060-2073.
- [6] Yamaquchi T, Kakefuda R, Tanimoto A, *et al.* Suppressive effect of an orally active MEK1/2 inhibitor in two different animals models for rheumatoid arthritis: a comparison with a comparison with leftunomide [J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(5): 445-454.
- [7] 张荒生, 陈丽川, 王进军, 等. 痹痛定分散片对大鼠 AA 模型血清 TGF- β_1 及滑膜组织病理形态学的影响 [J]. *光明中医*, 2009, 24: 648-651.
- [8] 张荒生, 陈丽川, 王进军, 等. 痹痛定分散片对 AA 模型骨组织 OPG、RANKLmRNA 表达的影响 [J]. *北京中医药*, 2010, 29(2): 139-142.
- [9] Chang Y, Wu Y, Wang D, *et al.* Therapeutic effects of TACI-Ig on rats with adjuvant-induced arthritis via attenuating inflammatory response [J]. *Rheumatology*, 2011, 50(5): 862-870.
- [10] Kurihara Y, Endo H, Akahoshi T, *et al.* Up-regulation of

- prostaglandin E receptor EP2 and EP4 subtypes in rat synovial tissues with adjuvant arthritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 123(2): 323-330.
- [11] 石磊, 李小峰, 张莉芸. 类风湿关节炎动物模型的研究进展 [J]. *中国药物与临床*, 2009, 9(3): 212-217.
- [12] Wilder R L, Remmers E F, Kawahito Y, *et al*. Genetic factors regulating experimental arthritis in mice and rats [J]. *Curr Dire Autoimmun*, 1999, 1: 121-165.
- [13] Ferraccioli G, Bracci-Laudiero L, Alivernini S, *et al*. Interleukin-1 β and interleukin-6 in arthritis animal models: roles in the early phase of transition from acute to chronic inflammation and relevance for human rheumatoid arthritis [J]. *Mol Med*, 2010, 16(11/12): 552-557.
- [14] Trentham D E, Townes A S, Kang A H. Autoimmunity to type II collagen an experimental model of arthritis [J]. *J Exp Med*, 1977, 146(3): 857-868.
- [15] Mauri C, Chu C Q, Woodrow D, *et al*. Treatment of a newly established transgenic model of chronic arthritis with non depleting anti-CD4 monoclonal antibody [J]. *J Immunol*, 1997, 159(10): 5032-5041.
- [16] Lin J P, Xiao L B, Ouyang G L, *et al*. Total glucosides of paeony inhibits Th1/Th17 cells via decreasing dendritic cells activation in rheumatoid arthritis [J]. *Cellular Immunol*, 2012, 280(2): 156-163.
- [17] 张玲玲, 沈玉先, 魏伟. 类风湿关节炎动物模型与临床的关系 [J]. *中国药理学通报*, 2002, 18(5): 502-506.
- [18] Terato K, Harper D S, Griffiths M M, *et al*. Collagen-induced arthritis in mice: synergistic effect of *E. coli* lipopolysaccharide bypasses epitope specificity in the induction of arthritis with monoclonal antibodies to type II collagen [J]. *Autoimmunity*, 1995, 22(3): 137-147.
- [19] Asquith D L, Miller A M, McInnes I B, *et al*. Animal models of rheumatoid arthritis [J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(8): 2040-2044.
- [20] 张玲玲, 刘云洁, 彤童, 等. DBA/1 小鼠胶原性关节炎模型建立方法及评价指标 [J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(8): 1108-1111.
- [21] Cho Y G, Cho M L, Min S Y, *et al*. Type II collagen autoimmunity in a mouse model of human rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmunity Rev*, 2007, 7(1): 65-70.
- [22] 闵静, 景玉萍, 刘慧明, 等. 胶原诱导型大鼠类风湿关节炎模型的实验研究 [J]. *湖北职业技术学院学报*, 2011, 14(1): 109-112.
- [23] 刘丹丹, 李培培, 宋姗姗, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯通过调节 BAFF 介导的凋亡蛋白失衡发挥对 CIA 大鼠的治疗作用 [J]. *安徽医药*, 2012, 16(5): 582-585.
- [24] 许金鑫, 张育, 张学增, 等. 金雀异黄素对 CIA 大鼠炎症及细胞因子影响的研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2010, 10: 1-5.
- [25] 陈光星, 刘抗伦, 彭麟钧, 等. 通痹合剂乙酸乙酯部位调节 CIA 大鼠细胞免疫的作用机制研究 [J]. *中药新药临床药理*, 2012(4): 413-417.
- [26] Anna-Karin B L, Robert B, Asa C M, *et al*. Mouse models for rheumatoid arthritis [J]. *Trends Genet*, 2002, 18(6): 7-13.
- [27] van den Broek M F, van den Berq W B, van de Putte L B, *et al*. Streptococcal cell wall-induced arthritis and flare-up reaction in mice induced by homologous or heterologous cell walls [J]. *Am J Pathol*, 1988, 133(1): 139-149.
- [28] Funk J L, Oyarzo J N, Frye J B, *et al*. Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid arthritis [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(3): 351-355.
- [29] Song X Y, Gu M, Jin W W, *et al*. Plasmid DNA encoding transforming growth factor- β 1 suppresses chronic disease in a streptococcal cell wall-induced arthritis model [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(12): 2615-2621.
- [30] Lubberts E, Schwarzenberqer P, Huanq W, *et al*. Requirement of IL-17 receptor signaling in radiation-resistant cells in the joint for full progression of destructive synovitis [J]. *J Immunol*, 2005, 175(5): 3360-3368.
- [31] Holmdahl R, Lorentzen J, Olofsson P, *et al*. Arthritis induced in rats with nonimmunogenic adjuvants as models for rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Rev*, 2001, 184: 184-202.
- [32] Vingsbo C, Sahlstrand P, Brun J G, *et al*. Pristane-induced arthritis in rats: a new model for rheumatoid arthritis with a chronic disease course influenced by both major histocompatibility complex and non-major histocompatibility complex genes [J]. *Am J Pathol*, 1996, 149(5): 1675-1683.
- [33] Laragione T, Shah A, Gulko P S. The vitamin D receptor regulates rheumatoid arthritis synovial fibroblast invasion and morphology [J]. *Mol Med*, 2012, 18: 194-200.
- [34] Pilaiwanwadee H, Takayuki S, Kouya Y, *et al*. Collagen antibody-induce arthritis in mice: Development of a new arthritogenic 5-clone cocktail of monoclonal anti-type II collagen antibodies [J]. *J Immunol Methods*, 2009, 343(1): 49-55.
- [35] Brad B, Marina S, Caroline K, *et al*. Rodent preclinical models for developing novel antiarthritic molecules: comparative biology and preferred methods for evaluating efficacy [J]. *J Biomed Biotech*, 2011, 2011: 21.
- [36] Bender A T, Spyvee M, Satoh T, *et al*. Evaluation of a candidate anti-arthritis drug using the mouse collagen antibody induced arthritis model and clinically relevant

- biomarkers [J]. *Am J Transl Res*, 2013, 5(1): 92-102
- [37] Bolon B, Campagnuolo G, Zhu L, *et al.* Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α produce distinct, time-dependent patterns of acute arthritis in the rat knee [J]. *Veterinary Pathology*, 2004, 41(3): 235-243.
- [38] Malfait M, Tortorella M, Thompson J, *et al.* Intra-articular injection of tumor necrosis factor- α in the rat: an acute and reversible in vivo model of cartilage proteoglycan degradation [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17(5): 627-635.
- [39] Trauner K B, Gandour E R, Bamberg M, *et al.* Photodynamic synovectomy using benzoporphyrin derivative in an antigen induced arthritis model for rheumatoid arthritis [J]. *Photochem Photobiol*, 1998, 67(1): 133-139.
- [40] Jirost J, Cook A, Emahazion J, *et al.* Genetic linkage analysis of collagen-induced arthritis in the mouse [J]. *Eur J Immunol*, 1998, 28(10): 3321-3328.
- [41] Zhao J, Fang F, Yu L, *et al.* Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of *Croton crassifolius* ethanol extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(2): 367-373.
- [42] Wilder R L, Remmers E F, Kawahito Y, *et al.* Genetic factors regulating experimental arthritis in mice and rats [J]. *Curr Dir Autoimmun*, 1999, 1: 121-165.
- [43] Brun J G, Haland G, Haga H J, *et al.* Effects of calprotectin in avridine-induced arthritis [J]. *APMIS*, 1995, 103(3): 233-240.
- [44] Glant T T, Finnegan A, Mikecz K. Proteoglycan-induced arthritis: immune regulation, cellular mechanism and genetics [J]. *Crit Rev Immunol*, 2003, 23(3): 199-250.
- [45] Angyal A, Egelston C, Kobezda T, *et al.* Development of proteoglycan-induced arthritis depends on T cell-supported autoantibody production, but does not involve significant influx of T cells into the joints [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(2): R44.
- [46] Monach P A, Mathis D, Benoist C. The K/BxN arthritis model [M]. *Curr Protoc Immunol*, 2008.
- [47] Mandik-Nayak L, Allen P M. Initiation of an autoimmune response: insights from a transgenic model of rheumatoid arthritis [J]. *Immunol Res*, 2005, 32(1/3): 5-13.
- [48] Keffer J, Probert L, Cziari H. Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis [J]. *EMBO J*, 1991, 10(13): 4025-4031.
- [49] Maini R, Clair E W, Breedveld F, *et al.* Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial [J]. *The Lancet*, 1999, 354(9194): 1932-1939.
- [50] Iwakura Y. Roles of IL-1 in the development of rheumatoid arthritis: consideration from mouse models [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13(4/5): 341-355.
- [51] Mariana M, Zeder-Lutz G, Huang H, *et al.* Arthritogenic Monoclonal Antibodies from K/BxN Mice [J]. *J Exp Med*, 2002, 195(8): 1071-1077.
- [52] Matsumoto L, Maccioni M, Lee D M, *et al.* How antibodies to a ubiquitous cytoplasmic enzyme may provoke joint-specific autoimmune disease [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(4): 360-365.
- [53] Iwakura Y, Tosu M, Yoshida E, *et al.* Induction of inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in mice transgenic for HTLV-I [J]. *Science*, 1991, 253(5023): 1026-1028.
- [54] Habu K, Nakayama-Yamada J, Asano M, *et al.* The HTLV-I-tax gene is responsible for the development of both inflammatory polyarthropathy resembling rheumatoid arthritis and non-inflammatory ankylosing arthropathy in transgenic mice [J]. *J Immunol*, 1999, 162: 2956-2963.
- [55] Nose M, Nishihara M, Kamogawa J, *et al.* Genome analysis of collagen disease in MRL/lpr mice: polygenic inheritance resulting in the complex pathological manifestations [J]. *Int Cardiol*, 2000, 75(1): 53-61.