

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.19.008

系统性红斑狼疮动物模型的中医病证结合动态建模策略

钦扬, 唐华燕✉

上海中医药大学附属市中医医院, 上海市静安区芷江中路274号, 200071

[摘要] 目前系统性红斑狼疮(SLE)动物模型主要基于西医理论构建,难以体现中医证候动态演变规律。系统梳理现有四种SLE动物模型即自发型、诱导型、人源化、基因修饰模型的优缺点,结合SLE中医证候演变规律,提出实现分阶段、分证型、分时机的动态药物干预的建模设计方法。通过多模态监测获取动物模型的全方位指征,构建疾病-证候关联框架,并通过受试者工作特征(ROC)曲线和K-means聚类分析划分疾病阶段,预测证候转化的临界值,实现模型动态匹配。另外,为优化量化评估,亦可通过熵权法分阶段计算指标权重,以提升模型的中医辨证适配性。基于中医病证结合理念的SLE动物模型的动态建模策略,有助于优化中药复方疗效评价,推动SLE分期精准诊疗及新药开发。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 动物模型; 病证结合; 证候演变

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性、系统性自身免疫性疾病,以免疫系统异常激活、产生多种自身抗体为特征,这些抗体攻击自身组织,引起面部红斑、口腔黏膜溃疡、关节肿痛,严重者甚至导致多器官、多系统的损害,临床表现复杂多样,且反复发作,最终导致患者死亡^[1]。我国SLE患者约占全球总发病人数的1/4,居全球首位,其中以女性更为常见^[2]。SLE发病机制尚不明确,复发率高,对患者长期生存仍不乐观^[3]。西医治疗以糖皮质激素为主,生物制剂也逐渐成为治疗热点^[4],但长期使用副作用大,且部分患者出现耐药或疗效不佳的情况。中医药防治SLE历史悠久,其疗效与安全性在临床上也得到了验证^[5]。动物模型是临床研究疾病发病机制及开发新药的重要研究手段,但SLE过于复杂的发病机制在一定程度上限制了SLE靶向治疗的发展。当前SLE动物模型构建多基于单一时间点的西医病理特征,而中医证候具有动态演变特性,传统静态模型难以反映这一动态规律^[6]。为能更深入地研究SLE

的病因、发病机制及治疗方法,建立更加贴近中医临床实际的中医病证动态动物模型显得尤为重要。因此,本研究梳理现有SLE动物模型,基于SLE中西医临床病证的特点提出“中医病证结合动态建模”理念,建立与疾病发展阶段相对应的动态评价体系,以期通过时序化证候演变、参数化病理进程及动态化给药干预,提升模型的中医辨证适配性,为中药复方疗效评价提供更精准的实验基础,从而优化模型设计。

1 SLE动物模型研究概况

1.1 SLE模型动物的选择

SLE疾病模型的动物选择以小鼠为主,狗、兔子及猴也有涉及^[7]。小鼠是建立动物模型最常使用的动物之一,相较于其他动物而言,具有价格低廉、繁殖周期短、环境适应力强且易饲养等优势,如MRL/lpr小鼠、NZB/W小鼠、BXSB小鼠等^[8]。在SLE的小鼠模型之中,MRL/lpr小鼠呈现出典型且严重的SLE样表型,其快速且严重的疾病发展使其成为测试新型疗法的常用模型^[9];NZB/W小鼠的SLE病理特征在雌性个体中表现尤为突出,其疾病进展与人类SLE的临床演变具有高度相似性,是研究SLE的经典模型^[10];BXSB小鼠凭借雄性发病

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1705501,2018YFC1705502);
海派名医学术经验传承创新提质升级试点建设项目(C231012N)

✉ 通讯作者:18116013383@163.com

较早且症状明显的优势，成为研究性别差异和性激素在 SLE 中作用的理想模型^[11]。灵长类动物猴因其寿命及体型优势、长期可观测的生理体征也逐渐被应用于造模中^[12]。因此，在动物模型选择中，根据研究目标可选择更适配的模型，优先选择与 SLE 病理机制（如免疫通路异常、病程阶段、性别差异）匹配的诱导或基因工程模型。

1.2 常见的 SLE 动物模型概述

用于研究 SLE 的动物模型最常见的是自发型和诱导型动物模型，还包括最新的人源化及基因修饰 SLE 动物模型^[13]。自发型 SLE 动物模型包括 NZB/W 小鼠、MRL/lpr 小鼠、BXSB 小鼠和其他杂交小鼠，

外源物质诱发型 SLE 动物模型包括化学诱导型、细菌诱导型、自身抗体诱导型以及移植物抗宿主反应诱导模型等^[14]。为了更准确地模拟人类 SLE，研究者们引入了新的动物模型，例如通过器官内注射来模拟多器官自身炎症^[15]。人源化 SLE 小鼠模型的发展包括将 SLE 患者的外周血单个核细胞转移到免疫缺陷小鼠中，或将人类造血干细胞转移到免疫缺陷小鼠中，然后通过腹腔注射原硅油诱导 SLE^[16]，而基因敲除、基因敲入、细胞因子或受体转基因模型也逐渐进入研究者视野之中。本研究以中医、西医临床诊断标准和证候表现为基础，对现有动物模型进行临床优缺点归纳，详见表 1。

表 1 四类 SLE 动物模型特点评价

Table 1 Features and evaluation of four types of SLE animal models				
分类	名称	造模方法	优点	缺点
自发型	NZB/W 小鼠 ^[17]	通过新西兰黑鼠与新西兰白鼠杂交产生的 F1 代小鼠	能较好地模拟人类狼疮性肾炎的病理特征，适合研究肾脏损伤机制和药物筛选	寿命较短（通常 6~12 个月）
	MRL/lpr 小鼠 ^[18]	C3H/HeDi、LG/J、AKR/J 和 C57BL/6J 系小鼠交配至 12 代时自发染色体隐性突变	表型全面，涵盖皮肤、关节和神经症状，适合研究多器官损伤机制	过早死亡（通常 3~5 个月），且 Fas 突变导致的淋巴增殖在人类 SLE 中不常见
	BXSB 小鼠 ^[19]	C57BL/6J 雌鼠和 SB/Le 雄鼠杂交后培育的重组近交系	性别依赖性表型明确，适合研究 B 细胞过度活化机制	疾病进展快速且局限于雄性，难以模拟以女性为发病主体的 SLE 人类疾病状况
诱导型	淋巴细胞活性染色质诱导 ^[20-21]	通过注射外源性活性染色质（如凋亡细胞释放的核小体）诱导自身免疫反应	模拟人类 SLE 中自身抗原驱动的免疫异常，病理特征较全面	诱导周期长，个体差异大
	降植烷诱导 ^[22]	腹腔注射矿物油成分降植烷诱导慢性炎症	可模拟 SLE 与抗磷脂综合征共病，干扰素特征显著	模型稳定性差，起效缓慢，需长期观察（6~12 个月），且易并发感染
	空肠弯曲菌诱导 ^[23]	通过口服或注射空肠弯曲菌抗原模拟感染触发的自身免疫	模拟环境因素（如感染）在 SLE 发病中的作用，适用于研究基因-环境互作，适合研究中成药	临床表现异质性高
	脂多糖诱导 ^[24]	注射细菌脂多糖激活先天免疫系统	快速诱导炎症反应，适用于研究先天免疫在 SLE 中的作用	模型呈急性病程，难以模拟慢性 SLE 特征，且易导致全身毒性
	慢性移植物抗宿主病狼疮样小鼠模型 ^[25]	将同种异体 T 细胞移植至免疫缺陷宿主，引发慢性免疫攻击	高度模拟 SLE 的 T 细胞依赖性和 B 细胞异常，适用于研究免疫细胞交互作用	操作复杂，成模率低，狼疮肾炎严重但其他狼疮症状相对较轻
人源化	外周血单个核细胞移植模型 ^[26]	将 SLE 患者的外周血单个核细胞（含自身反应性 T 细胞和 B 细胞）移植到免疫缺陷小鼠体内	直接利用患者细胞，保留人类免疫系统特性，适用于个体化研究	外周血单个核细胞存活时间短（通常仅数周），限制长期观察
	造血干细胞移植+降植烷诱导模型 ^[27]	将人类造血干细胞移植到免疫缺陷小鼠体内，待免疫系统重建后，腹腔注射降植烷诱导狼疮样表型	免疫系统更完整，可长期观察（数月）；降植烷诱导的炎症更贴近人类 SLE 病理	操作复杂，失败率较高
	器官内注射自身抗体模型 ^[28-29]	将 SLE 患者抗 bc 抗体或纯化的 IgG 自身抗体直接注射到小鼠特定器官（如关节、肾脏或脑部），诱导局部炎症	精准模拟特定器官损伤机制；适用于研究抗体介导的终末器官病变	无法反映系统性自身免疫全过程；需高剂量抗体，可能偏离生理条件

注：SLE，系统性红斑狼疮。

续表 1 四类 SLE 动物模型特点评价

Table 1 (continued) Features and evaluation of four types of SLE animal models

分类	名称	造模方法	优点	缺点
基因修饰	基因敲除模型 ^[30-32]	利用 CRISPR/Cas9 或同源重组技术完全删除目标基因，或通过条件性敲除（Cre-loxP 系统）实现组织特异性缺失	明确基因功能缺失的表型（如免疫耐受改变或炎症减轻）	完全敲除可能导致代偿性机制掩盖真实表型
	基因敲入模型 ^[33]	在特定基因位点精确插入点突变、报告基因或人源化序列	更接近人类疾病的遗传变异；更结合荧光报告系统实时追踪基因表达	技术复杂度高，需验证修饰的特异性（如脱靶效应）
	细胞因子或受体转基因模型 ^[34-35]	通过显微注射或病毒载体将外源基因整合到宿主基因组中，通常使用强启动子（如组织特异性或广谱启动子）驱动基因过表达	适用于研究基因功能增益效应（如自身免疫或炎症反应增强）；可模拟人类疾病相关的基因过表达或异位表达	随机整合可能导致不可预测的基因表达位置效应或插入突变；过度依赖单一炎症通路，无法全面反映 SLE 免疫网络失调

注：SLE，系统性红斑狼疮。

2 SLE 动物模型的中医病证结合动态建模策略

中医强调“病证结合”，即在对疾病整体认识的基础上，结合动态演变的证候进行辨证论治。动态建模指的是对同一种疾病实现分阶段、分证型、分时机的动态药物干预的建模设计方法。首先，通过对疾病模型动物进行多模态、实时动态监测，以构建完整的疾病动态表型图谱。监测范围涵盖分子水平的实验室指标、宏观的行为学表现、核心生理参数以及红外热成像等体表特征，从而实现对疾病发生发展的全方位、连续性解读，并通过各类中西医关联性指标，确定对应的中医病证；其次，通过分析指标数据的变化，获得证候转化的临界值，划分疾病阶段，达到分阶段的“疾病”与“证型”的结合；最后，在疾病进展过程的合适时机选用不同的治则治法和方药进行动态干预，提高疾病的疗效。

2.1 时序化证候演变

当前动物模型多基于静态时间点的病理特征构建，无法体现中医证候“由实转虚、由表入里”的动态演变规律。SLE 在中医中又称为“蝶疮流注”，早期以热毒、血瘀为主，后期以阴虚、阳虚、痰瘀为核心。不同分期、不同证型的核心病机有所不同。临床需分期辨证，动态调整治法，结合现代医学提高疗效。动态造模是本研究策略的核心突破，区别于一次性造模后被动观察的静态方法，它指的是在模型制备过程中，通过“梯度诱导+动态调控”的造模方法，通过分阶段调整，实现 SLE 动物模型中西医病与证的动态匹配。根据 SLE 中西医临床演变规律，于不同时间点施加特定的组合刺激，主动干预疾病进程，从而构建出一个能够模拟“肝郁血热→热毒炽盛→气阴两虚→脾肾阳虚”等关键

证候动态演变的动物模型。

以降植烷诱导模型为基础，阶段一：在造模启动与基础炎症构建阶段（0 周，对应轻度活动期/肝郁血热证），采用降植烷腹腔单次注射 0.5 ml 建立初始 SLE 模型，降植烷作为外源性佐剂，诱发慢性弥漫性腹膜炎，破坏免疫耐受，刺激产生多种自身抗体如抗双链 DNA（dsDNA）抗体，建立 SLE 样自身免疫的基础状态^[36]。此阶段模拟 SLE 初起，邪气初犯，病在气分、血分，对应肝郁血热证。阶段二：急性发作诱导（第 4 周，对应急性期/热毒炽盛证），在此基础上，小鼠背部涂抹 5% 血卟啉衍生物，结合紫外线（UVB）照射（20~50 mJ/cm²）动态调节光过敏程度^[37]，红外热成像监测皮肤温度变化（ $\Delta T \geq 1.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 触发剂量调整），以诱发皮肤红斑、加重全身炎症反应，模拟“外感毒邪”，显著激化内在免疫炎症，在短期内诱导 SLE 急性发作，促使模型从稳定的自身免疫状态向急性、活动性炎症爆发转变，模拟临床热毒炽盛证的典型表现。阶段三：迁延期转化诱导（第 8~12 周，对应迁延期/气阴两虚证），根据模型情况，短期（3~5 天）给予小剂量糖皮质激素（如泼尼松龙）后迅速撤除。模拟临床激素冲击后的“反跳”与撤减综合征^[38]，主动制造一个“邪未净而正已伤”的病理状态。此阶段旨在模拟 SLE 活动期过后，邪气虽退，但阴液已伤，正气耗损，向气阴两虚或阴虚内热证转化的关键阶段。阶段四：慢性期损伤固化（第 16 周及以上，对应慢性期/脾肾阳虚证），植入转化生长因子 β （TGF- β ）缓释微球（0.1 mg/kg）促进纤维化，模拟终末期脏器损伤^[39]。久病及肾，元气大亏，阳微阴凝，转化为脾肾阳虚或痰瘀互结

证。并设置静态造模对照组（仅注射降植烷，不施加后续动态刺激），以证明组合时序性刺激在诱导证候动态演变上的必要性。

2.2 参数化病理进程

通过多模态监测获取动物模型的全方位指征，构建疾病-证候关联框架，并通过受试者工作特征（ROC）曲线和 K-means 聚类分析划分疾病阶段，预测证候转化的临界值，客观划分出热毒炽盛、气阴两虚等不同证候阶段，从而验证动态造模方案成功诱导出了预期的、可区分的中医证候动态演变路径。以往静态建模方式主要使用糖皮质激素与免疫抑制剂，虽可控制急性期炎症，但长期使用加剧“气阴两虚”证候，因此更需动态模型匹配分期干预策略。SLE 中医“病证结合”动态建模可通过以下步骤实现优化：首先，构建疾病-证候关联框架，西医病理阶段与中医证候动态对应^[40-41]，并量化关联指标标志物，详见表 2。其次，设计动态造模系统，设置西医模型组（单纯降植烷诱导小鼠）、病证静态组（降植烷诱导+情志刺激）、病证动态组（降植烷诱导+动态干预），其中动态干预组首先结合光敏剂诱导光过敏诱导急性发作，并动态调控中药复方进行干预治疗，其余都采用固定疗程。通过多模态监测（实验室指标、红外热成像、行为学、超高清皮肤镜、唾液分泌量）实时采集证候数据，并通过中西医关联证候和实验室指标确定所处中西医分期阶段。利用统计学分析的内容，如方差分析比较各阶段核心指标的组间差异[如抗双链 DNA（dsDNA）滴度在热毒期显著高于脾肾阳虚期， $P<0.01$ ^[42]]，多元线性回归验证中西医指标相关性[如白细胞介素 6（IL-6）与舌红苔黄评分的正相关， $R^2=\theta_1$ ， $P<0.001$ ^[43]]，通过 ROC 曲线预测证候转化的临界值（如舌质红绛指数 $>$ 阈值 θ_2 提示进入热毒期，尿蛋白 $>$ 阈值 θ_3 提示进入脾肾阳

虚期^[44]），结合 K-means 聚类分析划分疾病阶段，实现模型动态匹配。

2.3 动态化给药干预

在干预阶段，采用动态辨证给药（如热毒证 $>$ 阈值 θ_2 时投予清热解毒方，阳虚证 $>$ 阈值 θ_3 时投予温补脾肾方，而其余组则采用固定时间固定方药干预）^[45]，并建立药代动力学（PK）-药效动力学（PD）-中医证候三元模型预测疗效。在 SLE 的动态化给药干预中，可基于 PK-PD-证候三元模型实现精准治疗：首先通过 PK 分析中药/激素/免疫抑制剂的血药浓度-时间关系，结合 PD 评估药物对免疫指标（如抗 dsDNA 抗体、补体 C3）的调控效应，同时依据中医证候动态演变进行证型分层；当患者处于急性活动期（热毒炽盛证）时，PK-PD 模型指导大剂量激素冲击并联用清热解毒中药（如犀角地黄汤），快速控制炎症；进入迁延期（如阴虚内热证）后，根据 PD 参数调整激素减量节奏，同步叠加滋阴清热方剂（如青蒿鳖甲汤）以修复免疫稳态；慢性期（如脾肾阳虚证）则通过 PK 监测优化药物暴露量，联合温阳利水中药（如济生肾气丸）减轻脏器损伤，并与固定疗程给药的对照组进行比较，从而验证“分期论治、动态干预”中医治疗思想的科学性和优越性。该模型通过实时整合药物浓度-治疗效应-中医证候三元数据，实现“西药控标-中药治本”的动态协同干预，最终达成个体化给药与证候转归的同步优化。

综上，通过病证结合动态建模将证候演变时序化、病理进程参数化、治疗干预动态化，解决了传统中医动物模型定性不定量的难题，预测证候转化的临界点（如从热毒转为阳虚的预警标志物），基于疾病传变规律进行早期中药干预策略，不仅能调控激素用量，还可通过多靶点协同作用提升临床疗效。病证结合动态建模方法为系统解析中药复方在

表 2 系统性红斑狼疮中医病证结合动态动物模型疾病-证候关联框架

Table 2 Disease-syndrome association framework for a dynamic SLE animal model based on TCM disease-syndrome integration				
西医分期	中医证候	西医可量化指标	中医可量化指标	采集技术
轻度活动期	肝郁血热证	抗 dsDNA 抗体低滴度、补体 C3 轻度降低	口干、毛发粗糙、易激怒、舌红苔薄黄	实验室+红外热成像+代谢笼饮水监测+行为学分析
急性期	热毒炽盛证	抗 dsDNA 抗体高滴度、IL-6 升高、补体 C3 显著降低、蛋白尿、肾小球免疫复合物沉积	高热、皮肤红斑、舌红绛	实验室+红外热成像+超高清皮肤镜
迁延期	阴虚内热证/气阴两虚证	抗 dsDNA 抗体低滴度、蛋白尿、肾间质纤维化	低热、口干、脉细数、消瘦	实验室+舌面湿度+代谢笼体质量监测
慢性期	脾肾阳虚证/痰瘀互结证	严重尿蛋白、肌酐升高、广泛肾间质纤维化、血管炎	水肿、畏寒、便溏、腰膝酸软	实验室+爪甲微循环血流速度+运动行为学分析

注：IL-6，白细胞介素 6；dsDNA，双链 DNA。

疾病不同证候演变阶段的动态调控机制提供了理想研究模型,有助于揭示中医药“既病防变”理论的科学内涵,为创新疾病分期精准诊疗方案提供理论依据与实践支撑。

2.4 动物模型动态化评分

目前对于动物模型临床吻合度的评价多基于动物模型评价新方法^[46-48],此评价方法主要是基于模型当下状态所展现出的证候数量进行评分,而这个评分直接涵盖了一整个模型。本研究认为,对于动物模型应当进行动态评价,同一个模型中会产生不同的分期或证型,因此对于同一个模型所处的不同状态应给予相对应的动态评价。本研究所给出的熵权法公式,是考虑到不同阶段指标的权重 $W_i(t)$ 也应有所不同,所以要先计算出该指标在该阶段所占的权重。根据熵权法公式先计算出各指标熵值 $E_i(t)$,根据各指标熵值所占百分比来体现该指标的权重,得出该指标权重后,再将该指标的标准化评分 $S_i(t)$ 与权重相结合,得到最后的该模型该分期下的临床吻合度百分比 $C(t)$ 。

以降植烷诱导的SLE小鼠模型急性期为例,步骤一:选取急性期的3个核心指标:1)西医指标:血清IL-6水平(pg/ml);2)西医指标:抗dsDNA抗体滴度(IU/ml);3)中医指标:舌面温度(°C)。步骤二:对每组实验数据进行标准化评分^[49-50],如表3所示;步骤三:使用熵权法公式计算指标熵值 $[E_i(t)]$: $E_i = -\frac{1}{\ln(n)} \sum_{k=1}^n P_{ik} \ln(P_{ik})$,其中 P_{ik} 为第*i*个指标第*k*个样本值的比重。假设计算结果为IL-6熵值0.92, $P < 0.01$,抗dsDNA熵值0.85, $P < 0.01$,舌温熵值0.78, $P < 0.01$,则可用如下公式表示。

$$W_{IL-6} = \frac{0.92}{0.92 + 0.85 + 0.78} = 0.36$$

$$W_{抗dsDNA} = \frac{0.85}{0.92 + 0.85 + 0.78} = 0.33$$

$$W_{舌温} = \frac{0.78}{0.92 + 0.85 + 0.78} = 0.31$$

步骤四:IL-6水平评分2.0分,抗dsDNA抗体滴度评分2.0分,舌面温度计3.0分,计算急性期吻合度 $C(t) = \sum_{i=1}^n W_i(t) S_i(t) = (0.36 \times 2.0) + (0.33 \times 2.0) + (0.31 \times 3.0) = 2.27$,换算为百分比(满分3分): $\frac{2.27}{3} \times 100\% = 75.7\%$ 。当进入迁延期(4~8周),指标权重会随疾病阶段变化,如补体C3(权重升至0.40),活动度评分(权重0.35),口干程

度(权重0.25)^[51-52],此时需重新计算,实现中西医指标的分阶段整合分析。

表3 系统性红斑狼疮急性期标准化评分示例

Table 3 Example of standardized scoring for acute-phase

systemic lupus erythematosus

指标	1分	2分	3分
IL-6水平/pg·ml ⁻¹	<20	20~30	>30
抗dsDNA抗体滴度/IU·ml ⁻¹	<50	50~200	>200
舌面温度/°C	<37	37~38	>38

注:IL-6,白细胞介素6;dsDNA,双链DNA。

3 小结

SLE动物模型主要分为自发型、诱导型、人源化及基因修饰型,多以西医理论为基础进行造模。在SLE动物模型中西医临床符合度的评判上,目前尚缺乏统一的标准。由于中医“四诊合参”“辨证论治”在动物模型上应用难度较大,故在未来中医四诊合参的客观化需依托技术创新与跨学科融合,通过替代指标、智能算法、动态模型及新型技术的综合应用,逐步突破动物模型中的辨证瓶颈。使用多源数据和技术进行分析,减少主观判断偏差,完成对模型动物的“四诊合参”。本研究提出病证结合动态建模的理念,将中医证候的动态特性纳入SLE动物模型设计框架,并通过动态建模方法,使用中药复方进行早期动态干预,以提升疗效。相较于传统的静态证候匹配方法,具有时间维度适配、中西医机制关联和可扩展性等优势,为中西医结合研究提供了逻辑自洽的方法学创新。但目前对动物模型全方位指标的获取尚存在技术困难,无法进行实验验证,依赖文献推导,主观症状量化也比较困难,未来需进一步通过多中心临床数据验证。随着研究的不断深入和科技的不断进步,更加完善的SLE动物模型将会应用于研究SLE发病机制及新型靶向疗法中,建立更符合中医辨证特色的动物模型,促进中西医理论融合与协同创新,发挥中西医结合优势。

参考文献

- [1]SIEGEL CH,SAMMARITANO LR. Systemic lupus erythematosus:a review[J]. JAMA,2024,331(17):1480-1491.
- [2]TIAN J,ZHANG D,YAO X, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus:a comprehensive systematic analysis and modelling study[J]. Ann Rheum Dis,2023,82(3):351-356.
- [3]张昕,赵盛楠,冯学兵. 中国系统性红斑狼疮的诊治现状及挑战[J]. 诊断学理论与实践,2024,23(3):257-262.

- [4]MORAND EF, FERNANDEZ R, BLAZER A, et al. Advances in the management of systemic lupus erythematosus [J]. *BMJ*, 2023, 383: e073980. doi: 10.1136/bmj-2022-073980.
- [5]陈少敏,李红毅,刘焯,等. 基于 CiteSpace 的中医药治疗系统性红斑狼疮可视化分析[J]. *新中医*, 2024, 56(24):184-191.
- [6]先家辉,邢艳. 系统性红斑狼疮小鼠模型对比与应用研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2025, 41(3): 262-270.
- [7]HALKOM A, WU H, LU Q. Contribution of mouse models in our understanding of lupus[J]. *Int Rev Immunol*, 2020, 39(4):174-187.
- [8]POLIS B, CUDA CM, PUTTERMAN C. Animal models of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: deciphering the complexity and guiding therapeutic development [J]. *Autoimmunity*, 2024, 57(1):2330387.
- [9]ZHA AH, LUO C, SHEN WY, et al. Systemic blockade of proBDNF inhibited the expansion and altered the transcriptional expression in CD3⁺B220⁺ cells in MRL/lpr lupus mice[J]. *Lupus Sci Med*, 2022, 9(1):e000836.
- [10]PARKER JT, CHANG CY, KERSJES K, et al. Translating lupus: comparative transcriptional profiles of preclinical lupus models and their relevance to human disease [J]. *Biology (Basel)*, 2024, 13(10):778.
- [11]ALMIZRAQ RJ, FRIAS-BOLIGAN K, LORIAMINI M, et al. (NZW×BXS^B) F1 male mice: an unusual, severe and fatal mouse model of lupus erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:977698. doi: 10.3389/fimmu. 2022. 977698.
- [12]WANG J, SHEN H, ZHU Y, et al. Characterization of a PRISTANE-induced lupus-associated model in the non-human primate cynomolgus monkey [J]. *J Med Primatol*, 2018, 47(1):18-28.
- [13]赖琴,郭雪,王梅英. 系统性红斑狼疮动物模型及研究进展[J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(11):1493-1504.
- [14]吴岚,蔡同凯,张立超,等. 系统性红斑狼疮动物模型及其发病机制研究进展[J]. *药实践杂志*, 2018, 36(6):481-483,492.
- [15]WANG X, DENG GM. Animal models of studying the pathogenesis of multi-organ tissue damage in lupus [J]. *Clin Immunol*, 2024, 263: 110231. doi: 10.1016/j. clim. 2024. 110231.
- [16]CHEN J, LIAO S, ZHOU H, et al. Humanized mouse models of systemic lupus erythematosus: opportunities and challenges [J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 816956. doi:10.3389/fimmu. 2021. 816956.
- [17]KATIKANENI D, MOREL L, SCINDIA Y. Animal models of lupus nephritis: the past, present and a future outlook [J]. *Autoimmunity*, 2024, 57(1):2319203.
- [18]TOMALLA V, SCHMEISSER MJ, WEINMANN-MENKE J. Mouse models, antibodies, and neuroimaging: current knowledge and future perspectives in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14:1078607. doi:10.3389/fpsyt. 2023. 1078607.
- [19]RICHARD ML, GILKESON G. Mouse models of lupus: what they tell us and what they don't [J]. *Lupus Sci Med*, 2018, 5(1):e000199.
- [20]YE B, CHEN B, GUO C, et al. C5a-C5aR1 axis controls mitochondrial fission to promote podocyte injury in lupus nephritis [J]. *Mol Ther*, 2024, 32(5):1540-1560.
- [21]LV F, HE Y, XU H, et al. CD36 aggravates podocyte injury by activating NLRP3 inflammasome and inhibiting autophagy in lupus nephritis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8):729.
- [22]XIN Y, ZHANG B, ZHAO J, et al. Animal models of systemic lupus erythematosus and their applications in drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2022, 17(5):489-500.
- [23]SAURIN S, MEINECK M, CLAßEN P, et al. Sex-specific differences in SLE-significance in the experimental setting of inflammation and kidney damage in MRL-Fas^{lpr} mice [J]. *Autoimmunity*, 2024, 57(1):2377098.
- [24]SHEEN K, MYUNG S, LEE DM, et al. RNA-Seq of an LPS-induced inflammation model reveals transcriptional profile patterns of inflammatory processes [J]. *Life (Basel)*, 2024, 14(5):558.
- [25]BAGAVANT H, MICHROWSKA A, DESHMUKH US. The NZB/W F1 mouse model for Sjögren's syndrome: a historical perspective and lessons learned [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(12):102686.
- [26]STHOEGER Z, ZINGER H, DEKEL B, et al. Lupus manifestations in severe combined immunodeficient (SCID) mice and in human/mouse radiation chimeras [J]. *J Clin Immunol*, 2003, 23(2):91-99.
- [27]FATHOLLAHI A, GABALOU NB, ASLANI S. Mesenchymal stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus, a mesenchymal stem cell disorder [J]. *Lupus*, 2018, 27(7):1053-1064.
- [28]QIAO W, DING H, ZUO Y, et al. Lupus IgG deposition causes arthritis but inhibits bone destruction through competitive occupation of FcγRI and reduced RANKL signaling [J]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(9):e1174.
- [29]MUSLIMOV IA, BERARDI V, STEPHENSON S, et al.

- Autoimmune RNA dysregulation and seizures: therapeutic prospects in neuropsychiatric lupus [J]. *Life Sci Alliance*, 2022, 5(12):e202201496.
- [30] LEE MH, SHIN JI, YANG JW, et al. Genome editing using CRISPR-Cas9 and autoimmune diseases: a comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1337.
- [31] KALLIOLIAS GD, BASDRA EK, PAPAVALASSIOU AG. Targeting TLR signaling cascades in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: an update [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(1):138.
- [32] BELOT A, RICE GI, OMARJEE SO, et al. Contribution of rare and predicted pathogenic gene variants to childhood-onset lupus: a large, genetic panel analysis of British and French cohorts[J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2(2):e99–e109.
- [33] NISHIDA Y, SHIRAKASHI M, HASHII N, et al. Pathogenicity of IgG-Fc desialylation and its association with Th17 cells in an animal model of systemic lupus erythematosus[J]. *Mod Rheumatol*, 2024, 34(3):523–529.
- [34] ROBERT M, MIOSEC P. Interleukin-17 and lupus: enough to be a target? For which patients? [J]. *Lupus*, 2020, 29(1):6–14.
- [35] KOGA T, ICHINOSE K, KAWAKAMI A, et al. The role of IL-17 in systemic lupus erythematosus and its potential as a therapeutic target [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(6):629–637.
- [36] LIU SY, YEH YJ, XUE TY, et al. Hydroxychloroquine enhances efferocytosis and modulates inflammation via MerTK/Gas6 signaling in a pristane-induced lupus mouse model [J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1524315. doi: 10.3389/fimmu.2025.1524315.
- [37] MAYANGSARI E, MUSTIKA A, NURDIANA N, et al. Comparison of UVA vs UVB photoaging rat models in short-term exposure [J]. *Med Arch*, 2024, 78(2):88–91.
- [38] 中华医学会内分泌学分会, 中国内分泌代谢病专科联盟. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则(2023 版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39(4):289–296.
- [39] FABRE T, BARRON AMS, CHRISTENSEN SM, et al. Identification of a broadly fibrogenic macrophage subset induced by type 3 inflammation [J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(82):eadd8945.
- [40] 付宇, 宋亚刚, 姜权, 等. 基于中西医临床病证特点的系统性红斑狼疮动物模型分析 [J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(11):93–99.
- [41] 张宇曦, 王韬, 梁娟. 中医证候动物模型在自身免疫病中应用的探讨 [J]. *南京中医药大学学报*, 2025, 41(1):1–10.
- [42] 赵子莹. 系统性红斑狼疮患者中医证型与临床特征分析及血清代谢组学研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
- [43] 黄小燕, 李娴, 邹昆, 等. 结合中医证候的膜性肾病患者疾病进展风险预测模型的建立 [J]. *广州中医药大学学报*, 2025, 42(3):774–781.
- [44] 陈纪烨, 吴敏, 孙长鑫, 等. 不稳定性心绞痛中医证型与铁代谢指标的相关性 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志*. (2025-03-16) [2025-05-14]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251096>.
- [45] 张伟桢, 吕雪冰, 俞烜华, 等. 系统性红斑狼疮中医证型辨证客观化及分型治疗研究进展 [J]. *中医药信息*, 2025, 42(8):84–88.
- [46] 杜利莉, 章丹宁, 薛梅, 等. 中医证候动物模型建立及评价方法研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2025, 41(1):11–18.
- [47] 任珍, 彭孟凡, 苗明三. 中医药动物模型评价方法的现状与思考 [J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(4):219–222.
- [48] 田硕, 曹利华, 苗明三, 等. 基于临床中西医病症特点的中医药动物模型评价新方法 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(6):165–169.
- [49] 杨有国, 李小芬, 张炜, 等. 血清 ICAM-1、IL-6 水平与系统性红斑狼疮患者疾病活动度的关系及评估颈动脉粥样硬化的价值 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(18):1953–1957.
- [50] 黎毅. SLE 患者免疫生化指标与临床表现及病情活动度的相关性 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2019.
- [51] 钱爱, 黄传兵, 李明, 等. 系统性红斑狼疮中医辨证分型与免疫炎症因子及疾病活动度的相关性研究 [J]. *山西中医药大学学报*, 2025, 26(5):567–572.
- [52] KARLSSON J, WETTERÖ J, WEINER M, et al. Associations of C-reactive protein isoforms with systemic lupus erythematosus phenotypes and disease activity [J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1):139.

Dynamic Modeling Optimization for Animal Model of Systemic Lupus Erythematosus based on Disease-Syndrome Integration Theory in Traditional Chinese Medicine

QIN Yang, TANG Huayan

Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200071

ABSTRACT Current systemic lupus erythematosus (SLE) animal models are predominantly constructed based on

western medical paradigms and therefore fail to adequately capture the dynamic evolution of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes. This article systematically reviewed the strengths and limitations of four existing SLE animal models including the spontaneous, induced, humanized, and genetically-modified ones, in light of the evolution of TCM syndromes in SLE, and proposed a modeling design that enables dynamic pharmacological interventions tailored to disease stage, TCM syndrome pattern, and therapeutic timing. By acquiring comprehensive indices of the animal models via multimodal monitoring, a disease-syndrome association framework has been constructed, and through receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and K-means clustering, disease stages are delineated, and critical thresholds for syndrome transitions are predicted, thereby achieving dynamic model matching. In addition, to optimize quantitative evaluation, the entropy weight method can be used to compute stage-specific indicator weights, thereby enhancing the model's adaptability to TCM syndrome differentiation. A dynamic modeling strategy for SLE animal models grounded in the TCM concept of disease-syndrome integration can optimize the efficacy evaluation of Chinese herbal formulae and advance stage-based precision diagnosis, treatment, and new drug development.

Keywords systemic lupus erythematosus; animal models; combination of disease and syndrome; syndrome evolution

(收稿日期: 2025-04-23; 修回日期: 2025-07-19)

[编辑: 邓媛]

(上接第 2005 页)

Pathogenesis, Prevention and Treatment of Diabetic Vascular Endothelial Injury from the Perspective of "Spleen Disease, Impeded Vessel Pathways"

LIU Hanyu¹, ZHU Yongjiang¹, ZHANG Zehua¹, LI Xianglong¹, GAO Hong^{2,3}, XIE Hongyan^{2,3}, XIE Chunguang^{2,3}, WANG Xueru^{2,3}

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610075; 2. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; 3. Sichuan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Metabolic Diseases

ABSTRACT Diabetes vascular endothelial injury (DVEI) is an important focus for early prevention and treatment of macrovascular diseases. The pathogenesis of "spleen disease, impeded vessel pathways" proposed in *Basic Questions · Treatise on Taiyin Yangming* (《素问·太阴阳明论篇》) is consistent with the modern pathogenesis of "diabetes gut microbiota dysbiosis-metabolite imbalance-vascular endothelial injury". Therefore, the therapeutic method of "fortifying the spleen, removing turbidity and promoting pulse circulation" is proposed, which is to fortify the spleen, promote transportation, strengthen the pancreas and regulate the intestine, thereby improving the intestinal flora disorder of diabetes, and can help the spleen to dissipate essence, promote the normalization of essence and reduce the breeding of abnormal metabolites. This method can also remove stasis to dredge vessel, tonify deficiency to restore vessel, restoring vascular endothelial damage, coordinating to ensure that the vessel is used for communication, and providing theoretical support and thinking direction for the early clinical prevention and treatment as well as the modern basic research of DVEI and macrovascular diseases.

Keywords diabetes vascular endothelial injury; gut microbiota; metabolites; fortifying the spleen

(收稿日期: 2025-05-13; 修回日期: 2025-06-26)

[编辑: 贾维娜]