

啮齿类动物类风湿关节炎模型概述

李宝莹 运晨霞

摘要 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因不明的自身免疫系统疾病,其主要特征是关节滑膜组织的慢性炎症和关节软骨的损伤。RA新疗法的研究与开发需要通过临床分析和借助动物模型来展开研究与验证。目前RA模型构建中常用的实验动物是啮齿类动物,主要采用佐剂、Ⅱ型胶原蛋白、链球菌细胞壁、软骨寡聚基质蛋白、降植烷等刺激剂制备不同类型的动物模型,均可从不同病理机制、临床变化等反映RA发病的疾病特点。当研究者根据不同研究目的选择RA动物模型时,应根据每种模型在不同诱因下的发病机制,有针对性的选择。本文将几种常用啮齿类动物RA模型的发病特征及构建时需要注意的关键问题等进行概述,为构建啮齿类动物RA模型的研究者提供参考。

关键词 类风湿关节炎 啮齿类动物 发病机制 病理特征

中图分类号 R593.22

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.12.038

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种发病原因多样、发病机制复杂,临床表现以关节持续性炎症和不可逆的骨关节破坏等为主要特征的自身免疫性疾病^[1]。有研究表明,RA发病关键的风险因素是遗传易感性,其中主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)决定着机体免疫应答和免疫稳态的相互关系,在自身免疫病的发生中起着重要的作用^[2]。人类MHC被称为人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)复合体,HLA-Ⅱ类基因的DR区与RA的易感有关,其中HLA-DRB1基因是RA已知的易感基因^[3]。通过检测具有HLA-DRB1基因的RA患者对早期免疫抑制治疗有积极的作用^[4]。

为深入开展和了解RA的致病过程,RA动物模型是必不可少的工具。啮齿类动物因其成本低、遗传背景明确和操作方便等优点而得到广泛应用。目前常选啮齿类中的大鼠和小鼠作为模式动物,本文就5种常用刺激剂诱导的啮齿类动物RA模型的特征、不同品系的大鼠、小鼠对刺激剂的易感性及动物模型构建时需要注意的关键问题进行概述。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(地区项目)(31660632);广西自然基金资助项目(面上项目)(2016GXNSFAA380179);广西中医药大学硕士研究生创新项目(YCSZ2020018)

作者单位:530000 南宁,广西中医药大学基础医学院、广西高发传染病中西医结合转化医学重点实验室、广西特色实验动物病证模型重点实验室

通信作者:运晨霞,电子信箱:yunchenxia@foxmail.com

一、佐剂诱导性关节炎(adjuvant induced arthritis, AIA)模型

佐剂可分为弗氏完全佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)和弗氏不完全佐剂(incomplete Freund adjuvant, IFA),两者主要区别在于CFA添加了热灭活的结核杆菌。用CFA制备AIA模型时,由于结核杆菌含有与关节滑膜上糖蛋白分子结构相似的分子结构,可诱发交叉免疫反应,激活T淋巴细胞过度增殖并攻击关节软骨中的C抗原成分,产生大量的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 等炎症细胞因子导致持续性炎症发生,如坏死性肉芽肿^[5]。用IFA制备AIA模型时,由于佐剂缺乏结核杆菌细胞壁成分或其他含有多肽成分,诱导的关节炎是慢性、关节特异性的,受T淋巴细胞和MHC基因调节。不同的是,CFA中含有热灭活的结核杆菌能诱导强烈的偏向Th1型的细胞免疫应答;IFA主要引起体液免疫应答,偏向Th2型反应。

本模型的造模方法是通过将佐剂注射到动物的尾根部来刺激激活远端四肢等关节炎症,由于注射部位远离发生炎症的部位,可完全排除注射刺激导致的非特异性炎症的干扰^[6]。动物发病时炎症首先出现在注射部位,继发在身体其他部位出现关节的肿胀、足趾红肿且进行性加重导致行动不便等现象,病理表现可见滑膜增殖、淋巴细胞浸润和软骨退化等改变,这些表现与人RA相似。

在动物选择方面,较多选用大鼠,大鼠在构建AIA模型时受遗传背景中的MHC和非MHC基因控

制,因此了解不同品系大鼠的遗传背景有助于提高 AIA 模型构建时的易感性。一般 AIA 模型构建时多采用 Wistar、LEW(Lewis)和 SD(Sprague - Dawley)大鼠,诱导 10~14 天可观察到关节炎的症状。但造模过程中大鼠的细胞免疫应答方面出现明显异常,而体液免疫应答不明显,这与 RA 患者大多表现为体液免疫应答与细胞免疫应答方面皆异常的表现有明显区别,是 AIA 模型的不足之一。小鼠也可经 CFA 诱导成 AIA 模型,但小鼠 AIA 模型病程持续时间较短。

二、胶原诱导性关节炎模型

Trentham 等^[7]利用Ⅱ型胶原蛋白免疫小鼠诱导产生了自身免疫性关节炎,因其许多与人 RA 相似的病理和免疫学特征而被广泛研究。临床研究表明,血清中抗天然Ⅱ型胶原蛋白抗体具有软骨降解的作用,与关节炎侵蚀损害程度有关。Ⅱ型胶原蛋白可从多种动物(大鼠、小鼠、牛、人、猪和鸡)中获得,不同种属间Ⅱ型胶原蛋白分子结构存在保守性,导致不同种属来源的Ⅱ型胶原蛋白能与自身抗体发生交叉反应^[8]。

本模型在制备时常将Ⅱ型胶原蛋白乳化在 CFA 或 IFA 中,对易感的啮齿类动物(大鼠和小鼠)进行皮内免疫,Ⅱ型胶原蛋白进入体内后会经抗原递呈细胞加工、分解成多个多肽片段被 MHC - II 类分子提呈给 T 淋巴细胞,T 淋巴细胞活化后产生大量的炎性细胞因子引发 CIA 的病理进程^[9]。同时,活化的 T 淋巴细胞可辅助 B 淋巴细胞活化分泌 IgM 型Ⅱ型胶原蛋白抗体,该抗体与Ⅱ型胶原蛋白形成免疫复合物沉积在关节滑膜部位,激活补体系统进一步使炎性细胞活化从而引起关节滑膜的炎症和软骨的损伤,动物通常在免疫 1~2 周后就开始出现关节的肿胀^[10]。免疫过程具体分为两个阶段,第 1 阶段注射Ⅱ型胶原蛋白与 CFA 混合物;第 2 阶段注射Ⅱ型胶原蛋白与 IFA 混合物,炎症表现较为强烈;若采用Ⅱ型胶原蛋白与 IFA 混合物则骨侵蚀破坏更明显。后期炎症反应开始逐步减弱或消退时可进行再次免疫延长炎症。不同的是,第 2 阶段的加强免疫大鼠多选择在 7~10 天,小鼠多选择在第 21 天左右进行^[11]。

胶原诱导性关节炎(collagen - induced arthritis, CIA)模型在免疫学及病理学上的变化与人 RA 有一些共同的临床和组织病理学特征,如关节肿胀明显,关节病理染色可观察到增殖性滑膜炎以及侵蚀性血管翳等炎症特征,体内可检测到抗Ⅱ型胶原蛋白抗体、皮肤迟发型超敏反应和关节降解表现^[12]。

在动物选择方面,大鼠在构建 CIA 模型时多选用鼠龄 7~8 周、对 CIA 高度易感的 SD、Wistar、BB(Bio - Breeding)、LEW、DA(Dark Agouti)等,其中在 CIA 研究中雄性大鼠占 78.69%^[13]。不同的是,同源大鼠Ⅱ型胶原蛋白易诱导 DA 大鼠发生多发性关节炎,异源性鸡Ⅱ型胶原蛋白能诱导 DA、BB、LEW 等品系大鼠发生较强的炎性反应^[14]。小鼠 CIA 模型多选用鼠龄 7~8 周、品系为 DBA/1、BALB/C、C57BL/6 和 B10. RIII 的小鼠和异源性Ⅱ型胶原蛋白来诱导。DBA/1 小鼠和 B10. RIII 小鼠因拥有的 H - 2q 和 H - 2r 基因,使其易受到 T 淋巴细胞的抗原识别导致 CIA 敏感度很高,两者皆对牛和猪来源的Ⅱ型胶原蛋白较敏感^[15];不同的是,DBA/1 小鼠对鸡Ⅱ型胶原蛋白可诱导较强的血清反应,B10. RIII 小鼠对鸡Ⅱ型胶原蛋白反应较差^[16]。BALB/C 小鼠对牛来源的Ⅱ型胶原蛋白有反应,C57BL/6 小鼠对鸡来源的Ⅱ型胶原蛋白产生 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞免疫。相关研究表明,对 CIA 诱导反应敏感的大鼠比小鼠更早出现关节炎症状,T 细胞活化持续时间更长使得炎症发生率和严重程度更大^[17]。

三、链球菌细胞壁诱导的关节炎模型

许多细菌细胞壁肽聚糖成分已被证实具有促炎活性,可直接或间接刺激或调节免疫,诱导啮齿类动物发生关节炎。针对链球菌细胞壁特异的抗体反应以及软骨和骨骼的破坏依赖于 Toll 样受体(toll - like receptor, TLR4)通路,急性炎症阶段,链球菌也可以通过 TLR2 通路直接激活巨噬细胞,导致针对链球菌片段的先天免疫反应;在慢性期,链球菌首先启动特异性 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞反应的发生,接着激活适应性免疫反应^[18]。

本模型在制备时将链球菌细胞壁成分肽聚糖多聚糖水悬液单独腹腔注射于易感品系体内,24h 即出现急性期关节肿胀,2 周左右出现慢性炎性反应,关节肿胀逐渐加重,至 4 周时趋于稳定,并持续数月,成为严重的侵蚀性关节炎。现研究认为急性期是胸腺非依赖性的炎性反应,而慢性期则是一种胸腺依赖性的特异性免疫应答过程,并且这种特征性的波动期与 RA 患者相似。这个慢性阶段与在受累关节高水平的炎性细胞因子、生长因子、金属蛋白酶、循环氧化酶及氧化氮的产生有关^[19]。链球菌细胞壁诱导的关节炎(streptococcal cell wall arthritis, SCWIA)模型组织学和放射学结果显示有一段时间的急性渗出期,随后是侵蚀性滑膜炎,炎症严重程度与 T 淋巴细胞、B

淋巴细胞和单核细胞的激活状态有关。与人 RA 比较,该模型滑膜增殖、炎性细胞渗透、对称关节受累和复发性炎症表现相似,但该模型缺乏高滴度的类风湿因子(rheumatoid factor, RF),而且没有类风湿结节的形成^[20]。此外,该模型对治疗人类 RA 的药物金制剂和青霉素的反应差。因此该模型用于研究 RA 仍有一定欠缺。

在动物选择方面,大鼠 SCWIA 模型的易感性与激素的分泌有关,其中雌性 LEW 大鼠的 SCWIA 发生率几乎为 100%,而雄性 LEW 大鼠、MHC 相容雄性、雌性 Fisher(F344/N)、WKY、BUF 和其他品系相对耐药,在暴露于链球菌细胞壁后不会发展为较严重的疾病^[21]。小鼠 SCWIA 模型常用 BALB/c、DBA/1 品系小鼠在膝关节内一次或多次注射链球菌细胞壁碎片使关节敏感,首先出现急性关节炎,1 周内痊愈,经反复注射导致慢性关节炎。

四、软骨寡聚基质蛋白诱导关节炎模型

软骨寡聚基质蛋白(cartilage oligomeric matrix protein, COMP)是一种五聚体糖蛋白,主要存在于软骨、肌腱、滑膜、气管、半月板关节软骨中,与软骨蛋白结合的抗体存在于早期 RA 患者的血液和滑液中,因此利用该蛋白可诱发高发生率的严重关节炎,同时伴有强烈的自身抗体反应,并确保只涉及自身免疫过程^[22]。

本模型在制备时用天然和变性的 COMP 在 IFA(不完全弗氏佐剂)中免疫可诱导大鼠的严重关节炎,溶解的 COMP 制剂用等量的 IFA 乳化,在大鼠尾巴底部进行皮内注射。在严重关节炎的情况下,COMP 在组织侵蚀期间从软骨中释放出来。这是 COMP 的一个有趣的特征,这使它成为 RA 中关节炎的生物学标志物。慢性关节炎的大鼠在用低分子量佐剂降植烷的诱导下也会释放 COMP,血清中的水平与侵蚀性关节炎的发生密切相关^[23]。与 CIA 模型比较,COMP 诱导关节炎模型具有一定的优势,关节炎的发病是突然的,其特征是出现红斑和前后爪肿胀。在脚趾关节远端观察到关节炎,并在几天内同时在脚踝/腕关节发作。在严重的情况下,可以看到其扩散到跖骨/掌骨区域以及关节和脚趾。

在动物选择方面,大鼠 COMP 诱发关节炎模型构建时,主要易感品系是 DA 和 LEW;COMP 诱发小鼠关节炎模型时常用 C57BL/6 小鼠,发病与 MCH II 类肽识别有关,T 淋巴细胞对非自身 COMP 的反应促进了关节炎的诱导^[24]。与人 RA 比较,用 COMP 诱导

的 RA 模型有利于研究关节炎的慢性发展和自身免疫反应的表位扩散和骨侵蚀,可作为研究关节炎发病机制的替代模型。

五、降植烷诱导关节炎模型

降植烷(pristane)诱发的关节炎是通过刺激 B 淋巴细胞合成 IgM、IgA 型 RF,同时 RF 与降植烷形成免疫复合物被吞噬细胞吞噬,转变为炎性细胞浸润滑膜,这种受到 T 淋巴细胞和 MHC 基因调节的慢性特异性关节炎的模式使得 PIA 模型成为研究炎症性关节炎疾病机制的重要工具^[25]。

本模型在制备时注射降植烷在动物腹膜或皮内,2~3 周内炎症局限于关节,大鼠 6~8 周成为慢性复发性疾病;小鼠 2~10 个月才开始发生关节炎。PIA 模型造模过程虽然较长,但关节炎症呈慢性反复进行性加重,病理变化包括滑膜增殖、中性粒细胞浸润、骨膜炎、软骨侵蚀和进行性边缘侵蚀,血清方面也可检测到 RF、抗热休克蛋白抗体以及 II 型胶原,这些改变与人 RA 较为接近,因此,该模型非常适合应用于慢性复发性炎症的长期研究以及治疗干预,尤其是 T 淋巴细胞活化相关途径导致的关节炎。

在动物选择方面,大鼠降植烷诱导关节炎(pristane induced arthritis, PIA)模型常用 LEW 大鼠,发生率较高,红肿最为明显,但模型发病时间相对较晚,且不同的个体造模结果差异较大,但在急性期,血清还可检测到 RF 和 IL-6,与人 RA 十分相似,但炎症消退后病情仍反复发作^[26]。小鼠 PIA 模型常用 BALB/c 小鼠,以慢性发展为特点,关节炎症肿胀程度较轻,一般经初次注射后还需再次注射等量降植烷后,10 天左右才出现关节炎,70 天左右才能观察到关节肿胀^[27]。

需要说明的是,每一种啮齿类动物 RA 模型在发病机制、临床表现仅可模拟人 RA 疾病的一部分,并不能还原人 RA 发病的整个概况。模型的选择取决于待研究疾病的阶段和待解决的问题。合适的动物模型在构建时需根据研究的目的、动物的遗传背景、刺激剂等方面进行选择,以保证动物模型发病特点贴合研究目的,为 RA 的研究提供良好的实验工具。

参考文献

- 1 Tanaka Y. Rheumatoid arthritis [J]. *Inflamm Regen*, 2020, 40(1): 20-28
- 2 Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2020, 110: e102400
- 3 Guo J, Zhang T, Cao H, *et al.* Sequencing of the MHC region defines HLA-DQA1 as the major genetic risk for seropositive rheumatoid arthritis in Han Chinese population [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78

(6): 773 – 780

- 4 Wysocki T, Olesińska M, Paradowska Gorycka A. Current understanding of an emerging role of HLA – DRB1 gene in rheumatoid arthritis from research to clinical practice [J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1127 – 1158
- 5 于坤, 徐枝芳, 余楠楠, 等. 佐剂性和胶原诱导性关节炎模型比较分析[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(1): 106 – 109
- 6 戴丽, 黄慧伟, 彭丰平. 自身免疫性疾病动物模型—佐剂性关节炎的制备[J]. *交通医学*, 2001, 6: 616 – 617
- 7 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
- 8 卜永士. II 型胶原蛋白分子结构特征与免疫耐受特性关系的研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2017
- 9 Di Sante G, Tolusso B, Fedele AL, *et al.* Collagen specific T cell repertoire and HLA – DR alleles: biomarkers of active refractory rheumatoid arthritis [J]. *EBio Med*, 2015, 2(12): 2037 – 2045
- 10 Rao DA. T cells that help B cells in chronically inflamed tissues [J]. *Front Immunol*, 2018, 23(9): 1924 – 1937
- 11 Seeuws S, Jacques P, Van Praet J, *et al.* A multiparameter approach to monitor disease activity in collagen – induced arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(4): R160
- 12 管晓龙, 王海永, 周莹, 等. 类风湿关节炎血清免疫复合物的质谱鉴定与差异蛋白分析[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(5): 495 – 501
- 13 王凯涛, 谭荃荃, 周凡琦, 等. 啮齿类动物类风湿性关节炎模型制备方法统计分析[J]. *广西中医药大学学报*, 2020, 23(3): 123 – 126
- 14 朱玉芳. 四种 Wistar 大鼠类风湿关节炎动物模型比较[D]. 唐山: 华北理工大学, 2016
- 15 Luan J, Hu Z, Cheng J, *et al.* Applicability and implementation of the collagen – induced arthritis mouse model, including protocols (review) [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3): 939 – 949
- 16 Miyoshi M, Liu S. Collagen – induced arthritis models[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1868: 3 – 7
- 17 Shan S, Zhou Y, Yu J, *et al.* Therapeutic treatment of a novel selec-

tive JAK3/JAK1/TBK1 inhibitor, CS12192, in rat and mouse models of rheumatoid arthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: e105914

- 18 Lin Ye, Hu Mingyue, Zhang Feng, *et al.* Systematic review of robust experimental models of rheumatoid arthritis for basic research [J]. *Digital Chinese Med*, 2021, 4(4): 262 – 272
- 19 胡吴斌, 胡玲, 唐照亮, 等. 类风湿关节炎实验动物模型研究与评述[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(9): 1290 – 1294
- 20 Fischer A, Abdollahi – Roodsaz S, Böhm C, *et al.* The involvement of Toll – like receptor 9 in the pathogenesis of erosive autoimmune arthritis [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4399 – 4409
- 21 Wu BJ, Ong KL, Shrestha S, *et al.* Inhibition of arthritis in the Lewis rat by apolipoprotein A – I and reconstituted high density lipoproteins [J]. *Arterioscl, Thromb, and Vascular Biol*, 2014, 34(3): 543 – 551
- 22 Posey KL, Coustry F, Hecht JT. Cartilage oligomeric matrix protein: COMPopathies and beyond [J]. *Matrix Biol*, 2018, 71 – 72: 161 – 173
- 23 Choudhary N, Bhatt LK, Prabhavalkar KS. Experimental animal models for rheumatoid arthritis [J]. *Immunopharm Immunotoxic*, 2018, 40(3): 193 – 200
- 24 Carlsen S, Nandakumar KS, Backlund J, *et al.* Cartilage oligomeric matrix protein induction of chronic arthritis in mice [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(7): 2000 – 2011
- 25 Shatha H Ali, Ali A Kasim. The effect of prophylactic inhibition of inducible nitric oxide synthase by aminoguanidine on serum levels of some adipocytokines in pristane – induced [J]. *Arthritis Rats*, 2015, 7(12): 178 – 183
- 26 Correa MA, Borrego A, Jensen JR, *et al.* Mice selected for acute inflammation present altered immune response during pristane – induced arthritis progression [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: e1267038
- 27 任妮娜, 凌益, 姚血明, 等. 类风湿关节炎动物模型研究进展[J]. *风湿病与关节炎*, 2019, 8(10): 62 – 67

(收稿日期: 2022 – 03 – 17)
(修回日期: 2022 – 04 – 17)

(上接第 43 页)

- 3 刘忠强, 屈玲玲, 邹琴, 等. 吡格列酮调控 β – 连环蛋白表达延缓糖尿病大鼠肾脏纤维化的组织和细胞实验研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(7): 529 – 536
- 4 Fukudaa M, Nakamura T, Kataokaa K, *et al.* Potentiation by candesartan of protective effects of pioglitazone against type 2 diabetic cardiovascular and renal complications in obese mice [J]. *J Hypertens*, 2010, 28(2): 340 – 352
- 5 Sarafidi PA, Stafylas PC, Georgianos PI, *et al.* Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a Meta – analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(5): 835 – 847
- 6 喻荷淋. 噻唑烷二酮类药物治疗糖尿病肾病的可能机制探讨[J]. *华西医学*, 2011, 26(1): 125 – 127
- 7 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. *上海中医药杂志*, 2007, 41(7): 7 – 8
- 8 王少亭, 胡晓舟. 吡格列酮联合替米沙坦治疗 III ~ IV 期糖尿病肾病的临床疗效分析[J]. *中国实用医刊*, 2014, 36(7): 3433 – 3437
- 9 吴静. 探讨吡格列酮联合厄贝沙坦治疗早期 2 型糖尿病肾病的临床疗效[J]. *糖尿病新世界*, 2019, 13(2): 118 – 119
- 10 曾富元, 史晓腾. 吡格列酮联合替米沙坦对糖尿病肾病患者血清 TGF – β_1 , MMP – 9, TIMP – 1 水平及肾功能的影响[J]. *临床合理用药*, 2021, 14(2): 20 – 22
- 11 赵东波, 魏祥安. 吡格列酮联合厄贝沙坦治疗早期 2 型糖尿病肾病的临床疗效观察[J]. *疑难病杂志*, 2011, 10(2): 96 – 98

- 12 郑涛. 吡格列酮联合厄贝沙坦治疗 2 型糖尿病肾病 55 例疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2011, 9(14): 90 – 91
- 13 陈继文, 赵士禄, 王浩, 等. 坎地沙坦联合吡格列酮对早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. *医学信息*, 2009, 1(7): 20 – 21
- 14 林长茂. 替米沙坦联合吡格列酮在 2 型糖尿病肾病患者中的疗效观察[DB/OL]. *万方数据*, 2017, 1(2): 401 – 402
- 15 Jin HM, Pan Y. Renoprotection provided by losartan in combination with pioglitazone is superior to renoprotection provided by losartan alone in patients with type 2 diabetic nephropathy [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2007, 30: 203 – 211
- 16 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1032
- 17 罗德惠, 万翔, 刘际明, 等. 如何实现从样本量、中位数、极值或四分位数到均数与标准差的转换[M]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(11): 1350 – 1356
- 18 唐洁. 药物治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 16(49): 197
- 19 刘慧铭, 刘玲玲, 周星丞, 等. 吡格列酮改善糖尿病肾脏疾病肾小管间质纤维化病变的动物实验研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(1): 56 – 61
- 20 黄建皓. 吡格列酮治疗糖尿病肾病的系统评价[D]. 南宁: 广西医科大学, 2011

(收稿日期: 2022 – 01 – 10)

(修回日期: 2022 – 03 – 22)