

斑秃动物模型与临床病证特点的吻合度分析*

张媛鑫, 王 雪, 郭 琳, 南 硕, 苗明三**

(河南中医药大学药学院 郑州 450046)

摘 要:本研究基于文献梳理和病证特点赋值法对现有斑秃动物模型进行系统总结,分析其临床吻合度。结果发现,与临床吻合度较高的造模方法有细胞诱导和皮损移植,吻合度高达80%;咪喹莫特乳膏和环磷酰胺药物诱发斑秃动物模型,吻合度为72%。从斑秃疾病的发病机制、致病因素和模型的可复制性、便捷性、实用性等方面考虑,模型动物以C3H/HeJ小鼠和C57BL/6小鼠为首要选择,其他SCID鼠、B6.KM-AA小鼠、SD大鼠、BALB/c小鼠可根据斑秃实验研究内容及周期进行适当选择。分析发现,现有的斑秃动物模型造模方式大多以西医为主,缺少中医致病因素,并且斑秃病证结合模型在实际应用中并不广泛。基于此,建议后续构建斑秃模型时多考虑“病证结合”动物模型,使其更贴合于临床病证特点;可以加入中医肝肾不足、血瘀毛窍、血虚血热不同证型的相关指标及七情内伤等致病因素,增添动物精神状态、饮食饮水量、行为学等表观指标,完善与中西医临床病证特点吻合度高的斑秃动物模型。

关键词:斑秃 动物模型 病证结合 临床吻合度

doi: 10.11842/wst.20221123002 中图分类号: R758.71 文献标识码: A

斑秃(Alopecia areata, AA)是一种以头皮或身体非瘢痕性脱发为特征的皮肤病,初发时皮肤出现轻度红斑,严重时可累及眉毛、腋毛、阴毛等,形成全秃或普秃。随着社会压力的增大和生活模式的改变,斑秃的发病率逐渐上升;据统计,斑秃在世界的发病率为0.1%~0.2%^[1-2],其发病机制复杂,与免疫系统、炎症反应、精神方面、微血管循环等因素密切相关。目前临床治疗以糖皮质激素、免疫抑制剂、接触致敏剂等药物为主^[3];但是近一半的斑秃患者会出现复发情况,病情可迁延数年甚至数十年,严重影响外貌,对患者的心理健康和生活质量产生极大影响。迄今为止,尚未有一种药物可完全治愈斑秃,因此及时开展斑秃病理机制研究及药物开发具有重要意义,动物模型是疾病研究的基础,斑秃动物模型的成功复制对治疗药物的开发起到关键作用。

动物模型能够诠释斑秃疾病的临床表现、治疗反应、病程预后等进程,在揭示该疾病的发病机理及评价

药物疗效方面具有积极意义。临床上已建立药物诱发和细胞诱导斑秃动物模型^[4],但其评价标准较为混乱,且模型指标大多以西医为主,中医肾虚不足、血瘀血热、情志失调等方面体现较少,与斑秃临床病证特点并不完全符合。动物模型是医学研究的重要方法和手段,模型成功与否对实验研究具有至关重要的作用;现有的斑秃模型造模方式多样,但尚无一个公认的评价方法,基于此,本研究从中西医临床病证特点出发,在总结归纳斑秃动物模型的成模指标基础上,对中西医各项诊断要点进行赋值,分析斑秃模型的造模方式和中西医临床病证的吻合情况,同时提出模型完善方向,为斑秃动物模型研究提供可靠的评价方法^[5]。

1 斑秃的病因病机

1.1 西医病因病机

斑秃是非瘢痕类以毛发脱落形成卵圆形斑为主要

收稿日期:2022-11-23

修回日期:2023-04-12

* 河南省科学技术厅重大公益专项(201300310100):豫产道地中药材资源综合利用研究,负责人:苗明三;河南省卫生健康委员会中医药科学研究专项课题(20-21ZYD02):中药外治机制及临床外用技术规范研究,负责人:苗明三。

** 通讯作者:苗明三,教授,博士研究生导师,主要研究方向:中药药理学。

表1 西医诊断标准

序号	检测手段	诊断标准
1	临床症状	①突发性斑状脱发;②脱发斑多成圆形或椭圆形,大小不等;③脱发斑主要见于头发,也可累及胡须、眉毛、睫毛、阴毛、腋毛以及体毛;④部分患者可有指(趾)甲变化如甲点状凹陷、点状白甲和甲纵嵴等;⑤部分患者可并发自身免疫性或炎症性疾病,如桥本氏甲状腺炎、红斑狼疮、特应性皮炎及白癜风。
2	拉发实验	①3天内不洗发,以拇指和食指拉起一束毛发,轻轻向外拉,计数拉下的毛发数,>6根判断为活动性脱发;②毛发根部呈杵状或锥形。
3	皮肤镜检查	①脱发区域毛囊开口完好存在;②脱发区域可见感叹号样发、黑点征、黄点征、断发、锥形发(毛发近端逐渐变细);③毛干粗细不均、毳毛增多以及猪尾状发等。
4	皮损组织病理检查	①毛球部周围炎性细胞浸润,可呈“蜂拥状”;②浸润细胞以淋巴细胞为主,可伴有少量嗜酸性粒细胞和肥大细胞;③生长期毛囊减少,退行期和休止期毛囊增多;④可见毛囊微小化及营养不良的生长期毛囊。
5	实验室检查	2 甲状腺功能和甲状腺自身抗体检查、抗核抗体及血清总IgE 检查。

表2 中医辨证

序号	证型	症状
1	肝肾不足证 ^[16]	①头发焦黄或花白;②片状或弥漫性秃落;③伴有腰膝酸软;④头昏耳鸣。
2	血瘀毛窍证 ^[17]	①头发秃落前先有头痛、偏头痛或头皮刺痛;②头发斑片秃落;③伴有夜梦多,失眠等。
3	血虚血热证	①病久或体虚者,头发脱落;②唇甲色淡,面色苍白;③乏力头晕,耳鸣。

临床表现的疾病,具有反复性、难治性等特点。目前,现代医学对斑秃发病机制没有统一的定论,但大多数学者支持炎症介导假说^[6],认为是人体免疫系统的基本缺陷导致毛囊特异性抗原的免疫耐受消失,当毛囊因环境因素发生感染时,机体免疫应答就会产生炎症性表现,导致毛囊生长中断,从而产生斑秃^[7]。大量流行病学和实验研究证实^[8],斑秃发生的主要病因是遗传和环境因素,还有局部感染、神经毒物、精神抑郁、内分泌障碍性疾病、微循环改变、机械性或化学刺激等次要因素。

1.2 中医病因病机

斑秃又称“油风”“鬼剃头”,是一种突发性的斑状脱发,轻者脱发呈片状,重者可全秃或普秃。中医认为斑秃的主要机制在于气血不足和失于调达,与人体五脏中的肝、肾、脾密切相关^[9];发乃血之荣,血液流通则以滋养头发;肝藏血,主疏泄,若失疏泄则气机不畅,血不随气濡养皮肤,导致毛孔舒张而发落;肾主骨,其荣在发;脾主运化,将水谷精微上输心肺而化为气血。斑秃主要因肾虚不足,气血虚衰,继而由血瘀、血热及情志劳倦所致;患者体虚、过食用辛辣厚腻之品,加之外感风邪,则会损耗阴血,血热过盛,导致毛发失于濡养而脱落^[10-11]。

2 斑秃的中西医诊断标准

2.1 西医诊断标准

典型的斑秃根据临床表现和皮肤镜检查即可诊

断,无需进行特殊检查。部分表现不典型的患者需要与其他脱发类型进行鉴别,必要时可进行相关辅助检查。根据中国斑秃诊疗指南(2019版)^[12]和国内外斑秃诊疗共识、指南的解读与启示(2021版)^[13],总结诊断标准,具体见表1。

2.2 中医诊断标准

中医诊断标准参照《中医皮肤性病学》(2010版)^[14]和《中药新药临床研究指导原则》(2002版)^[15],将斑秃证型分为3类,肝肾不足证、血瘀毛窍证和血虚血热证(见表2)。

3 临床常见斑秃动物模型

3.1 材料与方法

以“斑秃”“动物实验”“动物模型”“Alopecia areata”“Animal models”中一个或两个为主题词,在中国知网、万方、维普、PubMed数据库进行检索,纳入有关斑秃动物模型的相关文献,按照模型动物、造模方法、成模标准、指标检测等进行录入处理,建立斑秃动物模型数据库。

3.2 造模动物的选择

C3H/HeJ小鼠是斑秃相关实验中使用时间较长、经验丰富、资料最齐备的动物种属,由C3H/HeJ小鼠构建的模型是目前公认的斑秃模型,无论是外在表型还是组织结构或免疫方面均与人类临床有极其相似

表3 现有动物模型分析

动物模型		动物品种	造模方法	模型特征	临床吻合度
自发性斑秃动物模型		C3H/HeJ 小鼠、DEBR 大鼠 ^[20] 、B6.KM-AA 小鼠 ^[22] 、杂交猎犬 ^[23]	动物自然发生的病理性脱发。	优点:发生自然,可重观察遗传因素在斑秃发生中的作用;缺点:自发成功率较低,斑秃发生部位和时间参差不齐,难以标准化。	症状符合西医诊断标准中的1中的①②③④,2中的②,3中的①②③和4中的①②③④;符合中医诊断标准1中的①②③,2中的①②③,3中的①②。临床吻合度最高,高达92%。
诱发性斑秃动物模型	咪喹莫特乳膏诱发模型	C3H/HeJ 小鼠、BALB/c 小鼠、129 小鼠、C57BL/6 小鼠	棉签蘸取咪喹莫特膏体约0.05 g,均匀涂敷至局部项部皮肤,涂抹范围约1.5 cm×1.5 cm,给药30~60天,给药部位形成>1 cm×1 cm面积大小的斑秃,制备模型成功。	优点:与人类斑秃症状相似,方法简单。缺点:咪喹莫特是免疫修饰剂,动物模型根据个体差异可能会出现红肿现象等副作用。	症状符合西医诊断标准中的1中的①②③⑤,2中的①②,3中的①②③和4中的①②③④;符合中医诊断标准1中的①②,2中的①②,3中的①。临床吻合度为72%。
	环磷酰胺诱发模型	C57BL/6 小鼠、C57BL/6 小鼠、SD 大鼠 ^[23] 、KM 小鼠 ^[24]	将小鼠麻醉,按1:1比例混合松香和石蜡,加热融化后涂于背部,凝固变硬后揭去,脱毛处理,8~9天鼠背部皮肤生长期毛囊产生时,腹腔注射环磷酰胺150 mg·kg ⁻¹ ,注射4~5天,小鼠头、背毛发开始出现脱落,成功诱导严重的毛发脱落。	优点:制备出生长期秃发动物模型,持续20天;缺点:是化疗药物产生的副作用秃发,限制了斑秃的研究机制范围。	症状符合西医诊断标准中的1中的①②③④,2中的①②,3中的①②③和4中的①②③④;符合中医诊断标准1中的①②,2中的①②,3中的①。临床吻合度为72%。
	干扰素-γ (IFN-γ) 诱发模型	C3H/HeJ 小鼠	用脱毛术先使C3H/HeJ小鼠毛囊进入生长期,之后进行尾静脉注射IFN-γ 2×10 ⁴ U·mL ⁻¹ 的稀释液0.1 mL,连续注射3天,休息7天,连续2个月。实验3天出现块状脱毛,42天新生毛发出,52天新生毛发再脱落,且呈进行性发展,小鼠腹部毛发全部脱光,背部也有小块脱毛区出现。	优点:模型类似人类进展性斑秃发病表现,并且可持续时间长;缺点:制备周期长,且IFN-γ 价格较贵,其质量、用量与模型的形成密切相关。	症状符合西医诊断标准中的1中的①②③,2中的①②,3中的①②③和4中的①②③④;符合中医诊断标准1中的①②③,2中的①②,3中的①。临床吻合度为72%。
细胞诱导动物模型 ^[27]		C3H/HeJ 小鼠、SCID 鼠	从斑秃小鼠中分离淋巴样细胞或人皮损部位T淋巴细胞,注射到鼠中建立模型。	优点:与临床患者病理特征相似,方法可重复性强且成模率高。缺点:要求技术高,可操作性不强。	症状符合西医诊断标准中的1中的①②③④,2中的①②,3中的①②③和4中的①②③④;符合中医诊断标准1中的①②③,2中的①②③,3中的①。临床吻合度为80%。
皮损移植动物模型		C3H/HeJ 小鼠	将已斑秃的C3H/HeJ小鼠皮损移植至正常小鼠。	缺点:依赖于自发斑秃小鼠,操作复杂,移植失败可能性大,不适合大规模应用。	症状符合西医诊断标准中的1中的①②③,2中的①②,3中的①②③,4中的①②③④和5中的①;符合中医诊断标准1中的①②③,2中的①②,3中的①③。临床吻合度为80%。

表4 动物成模指标

模型指标	造模成功的标志
表观指标	①毛发片状脱落,单发或多发;②斑秃区皮色正常;③斑秃皮肤未见萎缩及瘢痕;④脱毛区皮肤颜色变化及所用时间 ^[28] ;⑤外观形体消瘦,饮水次数减少 ^[29] 。
病理指标	取斑秃区的皮肤组织,HE染色,镜检下可观察到:①真皮浅层新生毛囊和成熟毛囊数目减少;②毛囊萎缩;③真皮浅层毛细血管数减少;④皮下组织厚度。
生化指标	①CD4 ⁺ T、CD8 ⁺ T细胞的浸润数目增多;②干扰素IFN- γ 、肿瘤坏死因子(TNF- α)等含量升高;③细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、内皮细胞-白细胞黏附分子-1(ELAM-1)表达水平上升 ^[30] 。

注:模型标准参照《斑秃动物模型制备规范(草案)》(苗明三)^[31]。

的特征,常用于研究AA发病机制中起关键作用的免疫细胞和细胞因子以及新型治疗方案的探索^[18];C57BL/6小鼠繁殖能力强,寿命长,有“过度舔毛导致毛发缺失”的特征,此种小鼠可产生介导毛囊破坏的CD8⁺T淋巴细胞,在AA疾病早期过度表达干扰素 γ 和IL-17^[19],加快疾病进展。Dundee实验性脱毛大鼠(DEBR鼠)^[20]是发生渐进性斑状脱毛BDIX大鼠与Wistar大鼠杂交产生的,其毛囊损伤,大量单核细胞、T淋巴细胞浸润,可用作AA模型,但由于获取及饲养困难、生育能力差,实验中并未通用;将AA患者脱发斑处皮片移植到SCID小鼠上^[21],建立人源化的AA小鼠模型,此模型证明了抑制炎症可使头发恢复生长,且证明干扰素在其中发挥关键作用;B6.KM-AA小鼠是C57BL/6和同基因异系的AA^j小鼠之间反复回交/交叉杂交得到的,其证明了AA的发生与T细胞诱导的免疫系统功能异常、发育迟缓密切相关^[22];其他的AA模型动物,如BALB/c小鼠、129小鼠、SD大鼠^[23]、KM小鼠^[24]等,可根据实验要求及实验周期的长短适当选择。犬斑秃模型临床和组织病理学特征与人类较一致,但自发性斑秃成功率较低,目前只有1篇文献记载^[25]。实验鼠性别并未有明确要求,可以雌雄各半,也可单一性别。

3.3 造模方法及吻合度分析

对现有斑秃动物模型的造模方法,模型特征,临床吻合度进行总结评价。将表1、表2中的每一项诊断标准赋值为4分,临床吻合度按100%计算。由于实验动物与人类在临床表现上存在较大差异,在评判与西医临床吻合度时,实验动物出现西医诊断标准的1中的①症状,即为中医临床诊断1中的①②,2中的①②,3中的①;实验动物出现西医诊断标准的1中的④症状,即为中医临床诊断2中的②等等^[26]。具体见表3。

3.4 成模指标

动物的表观毛发脱落情况是模型成功标准的直

接判定指标,最具斑秃疾病特点;皮肤病理指标是直接依据;生化指标是部分斑秃动物模型的指标,属间接相关指标。具体见表4。

4 讨论及思考

目前,斑秃动物模型可分为自发性斑秃动物模型、诱发性斑秃动物模型(咪喹莫特乳膏诱发、环磷酰胺诱发、干扰素- γ (IFN- γ)诱发)、细胞诱导模型、皮损移植动物模型。实验最常用的是诱发性动物模型,其中咪喹莫特乳膏外用以每周3次颈部给药的方式最佳,可良好诱导C3H/HeJ小鼠斑秃模型的建立,其在皮损特点、临床经过和组织特征等与临床斑秃特征基本相似,其基本机理可能与诱导毛囊周围细胞高表达IFN- γ 和促进毛周CD4⁺T、CD8⁺T细胞的浸润增多有关^[32];抗肿瘤药环磷酰胺诱导制备斑秃模型的机理在于药物在攻击癌细胞的同时,也可导致毛囊细胞的凋亡,提高小鼠血清和局部毛囊内ICAM-1和ELAM-1的水平,发生化疗性秃发^[33];干扰素- γ (IFN- γ)诱发斑秃模型的机理在于IFN- γ 表达增加可上调细胞表面的MHC-I(主要组织相容性复合体)分子,进而增强毛囊角质形成细胞对自身抗原的提呈过程,使生长期毛囊失去免疫赦免,受到攻击时会出现斑秃现象^[34]。自发性动物模型可着重观察遗传因素在斑秃发生过程的作用,但是鼠自发的成功率均较低,且斑秃发生部位和时间参差不齐,难以标准化。细胞诱导模型和皮损移植动物模型的制作都是以已斑秃的C3H/HeJ小鼠为基础,不适合大规模的应用,并且操作技术要求高、价格昂贵。

对现有的动物模型进行临床吻合度评价,发现除较少采用的自发性斑秃动物模型与临床吻合度较高外,诱发性动物模型与临床吻合度高达72%且在研究中常用,该模型持续时间长,可维持17-60天,在一定程度上可模拟斑秃发病的病因病机。细胞诱导模型

和皮损移植动物模型与临床吻合度最高,达80%,模型特征与临床斑秃患者病理特征相似,但制备方法繁琐、费用昂贵、要求高,所以这两种模型并未普及。总结分析发现,诱发性斑秃动物模型适用于肝肾不足证、血瘀毛窍证、血虚血热证,细胞诱导动物模型适用于血瘀毛窍证、血虚血热证,皮肤移植动物模型适用于肝肾不足证、血瘀毛窍证。现有的模型成功标准大多以体现西医临床诊断标准指标为主,观察表观毛发、病理切片、生化指标等,只有少部分反映中医形体消瘦、爪甲发紫、饮水次数减少等整体表现的,模型的结局指标并不全面,并且,病证结合动物模型构建时大部分涉及到不同证型的混合症状,缺少对中医单一证候的区分^[35]。基于此,建议构建病证结合动物模型时,可以先通过咪喹莫特乳膏、环磷酰胺、细胞诱导等方式建立“斑秃疾病”模型,再根据中医病因病机叠加“相应”的证候干预因素,使动物模型同时具有西医疾病和中医单一证候的双重特征^[36];例如,以“恐伤肾、肾主藏精、郁久伤肝”等中医理论为主,通过反吊荡水形成惊恐、皮肤烧伤^[37]、孤养、慢性应激^[38]、注射中药提取物(如雷公藤多苷溶液)等方式建立肝肾不足斑秃模型;以“阴伤致瘀、血溢致瘀、凝聚为瘀”为主,通过水环境小平台法剥夺睡眠、线栓法结合多因素老龄、高脂饮食、低氧等方法复合模拟血瘀症模型^[39];以“血液耗损过度、生成不足、热毒炽盛”为病因,通过失血法、营养性饥饿法、腹腔注射内毒素、皮下注射干酵母等多重手段构造血虚血热模型^[40-41]。病证结合动物模型既可先病后证,亦可病证同造,主要是从病证结合的简单外部造模手段向病证本质的内在联系发展,更多

考虑病与证的结合点,从而获取与临床吻合度更高的动物模型^[42]。

本文对斑秃动物模型的现状及病证特点进行分析,发现4处问题有待完善:①脱发模型与斑秃模型分界线不明确。脱发主要包括雄激素性脱发、斑秃、生长期脱发等^[43],斑秃是常见类型之一,属于病理性脱发,临床构建模型时应凸显斑秃疾病的特点,突发性脱发且有明显卵圆形斑痕。②结合现代技术。利用新技术,多方面多角度观察斑秃动物模型的状况,例如一种新的基于毛发镜检查的工具 Predictive Score^[44],用于预测斑片状斑秃动物模型的治疗结果,能更好的评价药物疗效。③成模动物范围窄。现有斑秃模型以 C3H/HeJ 小鼠、C57BL/6 小鼠为主,范围较窄,后续可逐步摸索 SCID 小鼠、B6.KM-AA 小鼠、豚鼠、兔、ICR 小鼠^[45]等动物的成模率与造模有效方法,推广实用的 AA 模型动物。④成模指标有待增加。成模标准可添加小鼠行为学、饮食饮水量、毛色变化等表观指标^[46]。

目前,斑秃的发病机制尚未彻底明确,治疗方法有限,缺乏理想药物,其中最重要的原因之一是缺少行之有效的动物模型。迄今为止,有关斑秃动物模型的研究很少,医学技术和科技手段的高度发展与动物模型研究的严重落后形成了鲜明对比,因此,建立较为稳定,更符合中西医临床病证特点的动物模型是当前需要解决的主要问题^[47]。本研究通过总结分析现有斑秃动物模型,比较各种造模方法的优缺点,进行临床吻合度分析,以便更好地研究斑秃发病机制及病理变化,为下步药物筛选及新药研发提供理论依据。

参考文献

- 1 陈东宇,杨晓雨,樊文龙,等. 1990—2019年全球斑秃疾病负担的流行病学分析. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(7):763-768.
- 2 刘俐伶,麻继臣,齐艳宁,等. 火针治疗多发性斑秃的临床疗效及对T淋巴细胞亚群的影响. 河北中医, 2021, 43(4):666-669.
- 3 Strazzulla L C, Wang E H C, Avila L, et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(1):15-24.
- 4 王赛,白明,苗明三. 基于中西医临床病症特点的脱发动物模型分析. 中药药理与临床, 2020, 36(1):231-234.
- 5 于嘉莹,张会永,王凤,等. 九种血瘀证动物模型造模方法研究进展与评述. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(12):4855-4864.
- 6 杨今言,杨敏,陈赵慧,等. 复方甘草酸苷片配合米诺地尔酊治疗斑秃的效果及对血清细胞因子 Anti-TPOAb 和 Anti-TGAb 水平的影响. 中国美容医学, 2021, 30(12):93-97.
- 7 吴巧云,郑敏. 斑秃发病机制的实验研究进展. 国际皮肤性病学杂志, 2006, 32(6):365-367.
- 8 谢珊,管连城,杨凡,等. 斑秃发病机制的中西医比较与探析. 贵阳中医学院学报, 2019, 41(5):23-27.
- 9 钟良,杨志波,徐静,等. 杨志波运用中医内外联合疗法治疗斑秃经验. 湖南中医杂志, 2022, 38(9):55-57.
- 10 王常明,王雪颖,姜睿斌,等. 不同剂量当归对硫化钠致小鼠斑秃模型的影响. 中华中医药学刊, 2020, 38(5):60-63.
- 11 黄南,杨鑫源,杨欢,等. 基于络病理论探讨脱发的中医证治. 江苏中医药, 2022, 54(9):47-50.

- 12 中华医学会皮肤性病学分会毛发学组. 中国斑秃诊疗指南(2019). 临床皮肤科杂志, 2020, 49(2):69-72.
- 13 章星琪. 国内外斑秃诊疗共识、指南的解读与启示. 皮肤性病诊疗学杂志, 2021, 28(6):431-436.
- 14 范瑞强, 邓丙成, 杨志波. 中医皮肤性病学: 临床版. 北京: 科学技术文献出版社, 2010:79-86.
- 15 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- 16 安佳旭, 王雅清, 张洲, 等. 斑秃发病机制及治疗的研究进展. 疾病监测与控制, 2020, 14(4):333-336.
- 17 龙雪, 傅灿熹. 养血生发丸合首乌神应丹治疗斑秃69例观察. 实用中医药杂志, 2015, 31(5):385.
- 18 Sun J, Silva K A, McElwee K J, *et al.* The C3H/HeJ mouse and DEBR rat models for alopecia areata: Review of preclinical drug screening approaches and results. *Exp Dermatol.*, 2008, 17(10):793-805.
- 19 Alli R, Nguyen P, Boyd K, *et al.* A mouse model of clonal CD8+ T lymphocyte-mediated alopecia areata progressing to alopecia universalis. *J Immunol*, 2012, 188(1):477-486.
- 20 陈柏孚, 李翔倩, 王晨, 等. 斑秃动物模型研究的现状与进展. 临床皮肤科杂志, 2023, 52(3):183-186.
- 21 Gilhar A, Ullmann Y, Berkutzi T, *et al.* Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T lymphocytes to human scalp explants on SCID mice. *J Clin Invest*, 1998, 101(1):62-67.
- 22 Gu M E, Song X M, Zhu C F, *et al.* Breeding and preliminarily phenotyping of a congenic mouse model with alopecia areata. *Dongwuxue Yanjiu*, 2014, 35(4):249-55.
- 23 王海棠. 松针提取液促脱发模型大鼠毛发生长及其对血清睾酮/雌二醇平衡调节影响的研究. 吉林医学, 2019, 40(7):1421-1422.
- 24 王常明. 当归不同剂量对便秘/斑秃模型小鼠的通便与生发效应研究. 西安: 中国人民解放军空军军医大学硕士学位论文, 2019.
- 25 Ginel P J, Blanco B, Pérez-Aranda M, *et al.* Alopecia areata universalis in a dog. *Vet Dermatol*, 2015, 26(5):379-e87.
- 26 祝红, 黄胜楠, 苗明三. 口腔溃疡动物模型造模方法及临床吻合度分析. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(5):1750-1756.
- 27 Hashimoto K, Yamada Y, Sekiguchi K, *et al.* Induction of alopecia areata in C3H/HeJ mice using cryopreserved lymphocytes. *J Dermatol Sci*, 2021, 102(3):177-183.
- 28 王月莹, 李婵婵, 谢君, 等. 当归多糖对C57BL/6小鼠毛囊及毛发生长的影响. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37(5):319-323.
- 29 余琳静, 谢逸轩, 刘茜茜, 等. 基于中西医临床病症特点的慢性咽炎动物模型分析. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7):118-123.
- 30 黄云英, 张德芹, 沈丽, 等. 骨碎补外用对环磷酸胺致小鼠斑秃模型的影响. 天津中医药, 2012, 29(4):375-377.
- 31 中华中医药学会中药实验药理专业委员会. 斑秃动物模型制备规范(草案). 中药新药与临床药理, 2018, 29(1):42-46.
- 32 钱丽. 斑秃患者外周血中Tregs、CD39⁺Tregs及IL-2水平的检测及意义. 郑州: 郑州大学硕士学位论文, 2020.
- 33 揭宝池. 灵丹片联合308 nm紫外线光疗治疗斑秃的临床疗效观察. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2022.
- 34 罗莉. TSLP/OX40L/IL-13通路在重型斑秃及其在DPCP治疗的观察研究. 泸州: 西南医科大学硕士学位论文, 2018.
- 35 宫欢欢, 许伟, 祝红, 等. 基于中西医临床病症特点的矽肺动物模型分析. 中药药理与临床: 1-12[2023-04-12]. DOI: 10.13412/j.cnki.zyy1.20220719.005.
- 36 赵梦洁, 赵琼, 胡天成, 等. 基于中西医临床病症特点的抽动障碍动物模型评价分析. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(7):2562-2569.
- 37 杜江, 李楠, 王和鸣. 肾虚模型造模方法及相关指标. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(50):9433-9436.
- 38 周兴, 周青, 赖永金. 肾虚肝郁证迟发性性功能减退症大鼠模型的建立与评价. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(3):30-35.
- 39 陈常莲, 舒韵, 程娜, 等. 血瘀证动物模型研究现状及评价分析. 江西中医药大学学报, 2020, 32(6):116-120.
- 40 段红福, 荣春蕾, 张文峰, 等. 复合因素造模法建立血热出血大鼠模型及初步评价. 中华中医药杂志, 2015, 30(1):259-263.
- 41 钱宏梁, 潘志强. 中医血虚证及其动物模型制备方法评析. 广州中医药大学学报, 2018, 35(1):176-181.
- 42 孟岩, 李威莹, 吴威, 等. 寒湿证动物模型的研究现状与评述. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(7):2579-2587.
- 43 孙位军, 甘大莉, 王张, 等. 脱毛动物模型造模要素和药物防治的数据挖掘研究. 中药与临床, 2017, 8(6):57-61.
- 44 Waskiel-Burnat A, Rakowska A, Sikora M, *et al.* Alopecia areata predictive score: A new trichoscopy-based tool to predict treatment outcome in patients with patchy alopecia areata. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(3):746-751.
- 45 孟驿佳, 康乐, 狄培琰, 等. 基于中西医临床病症特点的肺结核动物模型分析. 中药药理与临床: 1-13[2023-04-12]. DOI: 10.13412/j.cnki.zyy1.20220719.002.
- 46 左英奇. 中医五行音乐疗法治疗肝气郁滞型(抑郁)斑秃的研究. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2015.
- 47 秦格, 张亚楠, 惠香香, 等. 基于中西医临床病症特点的胆囊炎动物模型分析. 中药药理与临床: 1-14[2023-04-12]. DOI: 10.13412/j.cnki.zyy1.20220921.001.

Analysis of the Anastomosis between the Animal Model of Alopecia Areata and the Characteristics of Clinical Disease

Zhang Yuanxin, Wang Xue, Guo Lin, Nan Shuo, Miao Mingsan
(School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: In this study, the existing animal models of alopecia areata were systematically summarized based on literature review and disease and syndrome characteristics assignment method, and the clinical anastomosis was analyzed. The results showed that cell induction and skin transplantation had a high anastomosis with the clinic, and the anastomosis was as high as 80%. The anastomosis between imiquimod cream and cyclophosphamide induced alopecia areata was 72%. C3H/HeJ mice and C57BL/6 mice were selected as the first choice in terms of the pathogenesis of alopecia areata disease, pathogenic factors, replicability, convenience and practicability of the model. Other SCID mice, B6.KM-AA mice, SD rats and BALB/c mice can be selected appropriately according to the content and period of the experimental study of alopecia areata. It is found that the existing models of alopecia areata mainly rely on Western medicine, lack of pathogenic factors of traditional Chinese medicine, and the model of combining disease and syndrome of alopecia areata is not widely used in practice. Based on this, it is suggested that the animal model of "combination of disease and syndrome" should be considered in the subsequent construction of alopecia areata model to make it more suitable for clinical characteristics of disease and syndrome. We can add the relevant indicators of different syndrome types of liver and kidney insufficiency, blood stasis and maoqiao, blood deficiency and blood heat and other pathogenic factors, and add the apparent indicators of animal mental state, diet and water intake, behavior, etc., to improve the animal model of alopecia areata which is highly consistent with the clinical characteristics of traditional Chinese and western medicine.

Keywords: Alopecia areata, Animal model, Combination of disease and syndrome, Clinical anastomosis

(责任编辑: 李青)