

过敏性紫癜病证结合实验动物模型研究进展*

郑 茜¹, 任献青^{1,2**}

(1. 河南中医药大学儿科医学院 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院 郑州 450000)

摘要:过敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura, HSP)病证结合实验动物模型法造模时间较短、操作性强、可重复率高,更适用于中医、中西医结合研究。但目前尚存在以下不足:①缺乏模型评价标准。动物模型建立成功标准应依据何种标准,以后应与中兽医合作,以动物特有的信息结合系统生物学的理论和方法,综合基因组、蛋白质组和代谢组等各个层面开展组学研究,并通过数据的整合,制定HSP动物模型的判定标准。证候方面:现有的模型均为采用热性药物灌胃的方式造成动物瘀热证模型,但证候是否成功建立无判定标准,以后可在单纯热性药物灌胃的基础上联合乙醇、高脂饮食、脂肪乳等,并对不同联合组进行比较。证候评价方面引入四诊量化辨证体系,建立过敏性紫癜中医瘀热证候模型评价量表。②动物模型与临床实际存在差异。目前的病证结合模型集中于紫癜性肾炎,而在单纯皮肤型过敏性紫癜的动物模型构建上,动物模型的皮肤损伤(如紫癜、紫斑)率较低,以后可借鉴其他过敏性疾病的造模方法,在操作步骤中增加激发次数,以提高皮肤损伤率。③现有的HSP模型均为先造瘀热证模型,再造HSP疾病模型,但实际的疾病发生是病中有证,且证是疾病发展过程中某一阶段的病理概括,是动态变化的,以后应同时在实验动物上进行病因与证因的干预操作,以搭建出病证结合的稳定时间窗口。

关键词:过敏性紫癜 动物模型 病证结合 瘀热证

doi: 10.11842/wst.20230128005 中图分类号: S852.5*5 文献标识码: A

过敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura, HSP)是一种以皮肤紫癜、关节痛、腹痛、胃肠道出血及肾炎为主要临床表现的疾病^[1],又称IgA血管炎^[2]。本病易反复发作,复发率为31.9%^[3],其中20%-54%患儿会发展为紫癜性肾炎(Henoch-Schonlein purpura nephritis, HSPN)^[4],紫癜性肾炎患儿中又有20%发展为终末期肾病^[5],影响远期预后^[6-7]。中医药可以提高HSP缓解率、降低复发率、预防肾脏损伤、且药物副作用较少^[8-9]。关于中医药防治过敏性紫癜的实验研究也越来越多,而动物模型是实验研究的基础。HSP动物模型构建经历了从单纯复制IgA肾病病理

状态,到以HSP病因出发、病证结合,模拟人类HSP病变特点的过程,并从不同程度的皮肤改变及肾损伤证实了动物模型的可靠性,兼有疾病与证候特征,能够突出中医药辨证论治特色。但目前对HSP病证结合实验动物模型缺乏较系统的、细致的综述,故笔者从HSP病证结合实验动物模型的构建基础、构建方法及不同方法间的比较等方面进行系统综述,以发现目前研究的不足之处,在此基础上提出以后研究方向的建议,以期对HSP的实验研究提供参考和思路。

收稿日期:2023-01-28

修回日期:2023-05-08

* 国家自然科学基金委员会联合基金项目(U2004107):基于IgA1糖基化异常及Th17/Treg细胞失衡的祛风消癥方治疗过敏性紫癜的有效机制研究,负责人:任献青;河南中医药大学学科建设办公室河南省特色骨干学科中医学学科建设项目基础研究重点项目(STG-ZYXKY-2020021):基于调控PI3K/Akt/NOS通路和IgA1糖基化异常的凉血退紫方治疗过敏性紫癜血热妄行证的作用机制研究,负责人:任献青;河南中医药大学2021年度研究生科研创新类项目一般项目(2021KYCX046):基于Th1/Th2细胞和一氧化氮(NO)失衡的凉血退紫方治疗儿童HSP的有效机制研究,负责人:郑茜。

** 通讯作者:任献青,教授,博士生导师,主要研究方向:小儿过敏性紫癜、紫癜性肾炎、肾病、慢性咳嗽等疾病的中医药临床与研究。

1 病证结合实验动物模型构建基础

1.1 中医病机

过敏性紫癜属中医“血证”范畴,病机不离“瘀”“热”二字。《小儿卫生总微论方·血溢论》云:“小儿诸溢血者,由热乘于血气也”。《血证论》言“凡物有根者,逢时必发,失血何根,瘀血即其根也,故凡复发者,其中多伏瘀血。”丁樱国医大师认为,本病的外因多为感受风热、邪毒,或进食鱼虾、辛辣等燥热腥发动风之品;内因主要为素体有热,血分伏热^[10]。张霞等^[11]对1228例过敏性紫癜患儿进行研究,发现该病的病机特点在于多热多瘀,血热妄行证占比最高,为68.9%。多项临床研究发现,HSP患儿体内血液存在高凝状态,与中医“瘀”之内涵相似^[12-13]。

1.2 西医病理

过敏性紫癜是一种以免疫复合物在受累组织小血管内皮沉积为主要特征的、多种免疫介导的系统性免疫性血管炎^[14],现代医学研究表明,过敏性紫癜发病前存在呼吸道、消化道感染导致的黏膜免疫异常^[15]。急性期免疫功能紊乱,血清中IgA水平增高,机体清除功能障碍,形成循环免疫复合物(CIC)。2010年欧洲抗风湿病联盟会议高度强调了组织活检发现IgA沉积在HSP诊断标准中重要性,表明IgA在HSP的发病中起重要作用^[16]。研究显示,HSP患儿皮肤、消化道黏膜、肾脏活检均可检出IgA1及其免疫复合物沉积。Moja等^[17]在检测HSP患者血清后发现IgA是HSP的重要抗体,田洪民等^[18]临床观察HSP患儿及HSPN患儿发现免疫球蛋白IgA1参与了疾病的发生、发展。IgA免疫复合物沉积是导致紫癜发生的直接原因。而免疫复合物可归属于中医学“伏毒热邪”范畴^[19-20]。

现代医学研究以“病”为出发点和落脚点,认为导致过敏性紫癜发生的直接因素为IgA免疫复合物沉积;传统中医以“证”为要,认为过敏性紫癜多为瘀热证。而病证结合是中西医结合的枢纽,病证结合模型是传统中医与现代医学建立沟通与联系的桥梁。因此,展开过敏性紫癜病证结合实验动物模型研究具有重要性与必要性。

2 病证结合实验动物模型构建方法

目前,HSP病证结合实验动物模型可以概括为2种:瘀热结合IgA肾病模型法和瘀热结合皮肤过敏模型法,现将其构建方法介绍如下。

2.1 瘀热结合IgA肾病模型法

过敏性紫癜和IgA肾病(IgAN)是同一疾病不同方面的临床表现,两者在临床、组织学表现、病理^[21]等方面都有相似表现。国内外研究发现HSP的发病与IgA相关,Moja等^[17]在检测HSP患者血清后发现IgA是HSP的重要抗体。故部分学者参照IgAN动物模型构建HSP动物模型进行实验研究。

2.1.1 瘀热结合麦胶蛋白复合印度墨水法

张晓强等^[22-23]基于中西医对过敏性紫癜的认识,改良IgA肾病动物造模方法,设想应首先建立中医血热证动物模型,再以麦胶蛋白作为饮食抗原刺激,复合印度墨水封闭RES系统。模型构建方法:①血热证动物模型的建立:模型SD大鼠灌胃12.5 g·mL⁻¹干姜、胡椒、萆薢(1:1:1比例)水溶液,每只0.14 g,每天2次,连续3周;②以1 mg卵白蛋白(OVA)、800 ng脂多糖(LPS)、1%伊文思蓝、0.5 mL氢氧化铝(Al(OH)₃)凝胶混合生理盐水腹腔注射,每只1 mL,每周1次,连续2周;③以1 mg OVA、800 ng LPS、0.5 mL氢氧化铝凝胶混合生理盐水,第2次腹腔注射后10 min内皮肤外涂含OVA 1 mg+氢氧化铝凝胶0.5 mL+800 ng LPS的生理盐水,每只1 mL。结果显示模型鼠出现皮肤出血点、尿红细胞、尿蛋白,肾组织病理学改变表现为轻中度的系膜细胞和基质增生,与临床患者相似。张晓强首次将“病证结合,病症统一”的思想引入HSP造模,并创造性提出过敏性紫癜的病证结合动物模型,此方法操作简单,造模时间短(5周),为后续病证结合模型的创新与改良奠定了基础。但是实验大鼠瘀点、瘀斑等皮肤损伤表现持续时间较短,仅1周,且自行缓解。

2.1.2 瘀热结合牛血清白蛋白(BSA)+脂多糖(LPS)+四氯化碳(CCl₄)法

张奕星等^[24]提出了瘀热复合牛血清白蛋白(BSA)+脂多糖(LPS)+四氯化碳(CCl₄)的HSP动物造模。模型构建方法:①以蒸馏水配制10%免疫原BSA,隔天灌胃400 mg·kg⁻¹(4 mL·kg⁻¹),持续8周;皮下注射蓖麻油0.3 mL+CCl₄ 0.1 mL,每周1次,持续9周;②以生理盐水混合0.025% LPS,于第6周、第8周、第10周、第12周尾静脉注射0.05 mg(0.2 mL);③瘀热模型的建立:于第9周开始隔天灌服25%干姜水2.5 g·kg⁻¹(10 mL·kg⁻¹);建模期间将室温调节至30℃。此方法改良了黄华等^[25]的IgAN模型,并首次引入环境调控,

模型鼠造模后75%出现肉眼血尿,尿红细胞、24 h尿蛋白量明显增加,肾脏病理符合HSPN病理变化,且无实验动物死亡情况。但是操作复杂,造模时间长(12周),且皮下紫斑出现率低,模型组仅2例出现少量皮下紫斑。

2.1.3 瘀热结合牛血清白蛋白(BSA)+葡萄球菌肠毒素B(SEB)法

付芸芸等^[26]参照张晓强等^[23]的研制思路,综合牛血清白蛋白(BSA)+葡萄球菌肠毒素B(SEB)的IgA肾病模型与瘀热证动物模型,复合成为HSPN动物模型。模型构建方法:①以蒸馏水配10%BSA,模型动物4 mL·kg⁻¹灌胃,2天1次,持续8周;②以生理盐水配制0.025% SEB,于第6、8、10、12周尾静脉注射0.2 mL;③同时选用热性药物干姜灌胃造就瘀热模型,建模期间调室温至30℃。结果显示模型组24 h尿蛋白量增加,肾组织电镜下改变达到临床微小病变型肾病病理诊断标准。该法造模时间较长(12周),未涉及皮肤表现,更倾向于过敏性紫癜的肾脏表现。

2.2 瘀热结合皮肤过敏模型法

2.2.1 瘀热结合经典皮肤过敏法

刘品莉等^[27]在2011年提出采用瘀热结合经典皮肤过敏模型方法构建过敏性紫癜模型,认为致敏原进入黏膜免疫系统激发变态过敏反应是HSP的主要发病机制,故建议先用干姜、胡椒、萆薢等热性药物灌胃3周后,腹腔注射卵白蛋白氢氧化铝混合液(生理盐水1 mL+OVA 1 mg+Al(OH)₃ 10 mg)1次,2周后再颈外静脉注射卵白蛋白生理盐水水溶液(15 mg·kg⁻¹)。并建议采集SD大鼠体温、粪便颜色和硬软度、尿颜色和气味等一般状况信息,进行血液指标测定和光镜、免疫荧光等病理组织观察来进行模型验证。此方法造模流程简单易行、操作容易、时间较短,并且规范模型验证方法,是对HSP造模的一次新的尝试,为后来者进行HSP造模提供了新的思路。

2.2.2 瘀热结合卵白蛋白(OVA)法

李彦红等^[28]对复合瘀热证与卵白蛋白的皮肤过敏反应建立HSP模型,模型构建方法:①热性药物喂饮:将干姜、胡椒、萆薢混合,比例为1:1:1,制成浓度为15 g·100 mL⁻¹的水溶液,模型兔口服给药,每次1 mL,模型大鼠灌胃给药,每次0.5 mL,每日1次,连续3周;②将卵白蛋白10 mg溶于0.5 mL生理盐水,再与弗氏完全佐剂以1:1比例混合后制成乳化溶液腹腔注射,

模型组兔1 mL,大鼠注射0.5 mL,每周1次,连续3周;③模型组兔耳缘静脉注射10 mg·mL⁻¹的卵白蛋白生理盐水0.5 mL,模型大鼠尾静脉注射0.25 mL,同时背部皮内注射0.3%卵白蛋白生理盐水1 mL,分5点注射,每点0.2 mL。对照组在同样时间和同样方法给予同样剂量的生理盐水。造模时间6周。结果发现模型大鼠和兔均出现瘀斑,病理及血液学指标与人类患者相似。不同的是,模型组兔的发病症状较大鼠重,并且出现症状比例高。本次实验为首次选取新西兰大耳白兔作为实验动物,丰富了过敏性紫癜模型动物的选择。另外,此种造模方法可复制性较高^[29-31],模型组症状持续3周左右,为实验研究提供了充裕时间,可作为HSP模型的选择方案之一。

3 HSP病证结合实验动物模型比较

①不同热性药物灌服法造模:在中医证候模型构建上,均采用了热性药物灌服法造模,不同的是瘀热结合IgA肾病模型法在调整环境温度为30℃的基础上以干姜水灌胃,瘀热结合皮肤过敏模型法增加了热性药物胡椒、萆薢制为干姜、胡椒、萆薢水溶液。②采用化学制品造模:在西医疾病模型构建上,都采用化学制品造成实验动物病理改变,不同的是采用瘀热结合IgA肾病模型法的实验动物最终多表现出紫癜性肾炎的病理改变,瘀热结合皮肤过敏模型法造模后的皮肤损伤(如紫癜、紫斑)表现优于瘀热结合IgA肾病模型法。③选择不同实验动物造模:SD大鼠、新西兰大耳白兔作为对照参考等。④造模时间:瘀热结合麦胶蛋白复合印度墨水法与瘀热结合经典皮肤过敏法所需时间仅5周,瘀热结合卵白蛋白法所需时间为6周,瘀热结合BSA+LPS+CCl₄法与付瘀热结合BSA+SEB法所需时间长达12周。⑤在模型验证:以下面3个方面为主:一般症状及体征:精神状态、体温、进食水量、体质量、皮肤、毛发、结膜、粪便颜色、尿量及气味、粪便颜色及软硬度等;实验室指标:血常规、尿常规、24 h尿蛋白定量等;病理检测:肾脏及皮肤病理组织HE染色及IgA免疫荧光等。

4 评述

目前,不同HSP病证结合动物模型之间各有优缺点(见表1)。总体来说,HSP病证结合实验动物模型法造模时间较短、操作性强、可重复率高,更适用于中

医、中西医结合研究,对HSP发病机制及中药作用机制研究提供了帮助,但尚存在以下两方面问题。

(1)缺乏模型评价标准。病证结合动物模型如何科学评价是目前中医药实验动物模型研究的难点。HSP的病证结合实验动物模型尚无评价标准。疾病方面:人类过敏性紫癜的症状表现为皮肤紫癜,高出皮面的紫红色瘀点或呈渗出性红斑、水肿,可有色素沉着,伴有胃肠道、关节症状,严重者会发生肾脏损害。典型皮肤病理改变为白细胞碎裂性血管炎,血管周围有炎症变化,中性粒细胞和嗜酸粒细胞浸润等。免疫荧光可见IgA、C3、纤维蛋白、IgM沉积。诊断标准^[32]为:可触性(必要条件)皮疹伴如下任何一条:①弥漫性腹痛;②任何部位活检示IgA沉积;③关节炎/关节痛;④肾脏受损表现[血尿和(或)蛋白尿]。动物模型建立成功的标准应依据何种标准,人类HSP诊断标准是否有参考意义。可与中兽医合作,以动物特有的信息结合系统生物学的理论和方法,综合基因组、蛋白质组和代谢组等各个层面开展组学研究,并通过数据的整合,制定HSP动物模型的判定标准。证候方面:现有的模型均为采用热性药物灌胃的方式造成动

物瘀热证模型,但证候是否成功建立无判定标准,以后可在单纯热性药物灌胃的基础上联合乙醇、高脂饮食、脂肪乳等,并对不同联合组进行比较。证候评价方面引入方肇勤^[33-35]的四诊量化辨证体系,结合《中医诊断学》^[36]建立过敏性紫癜中医瘀热证候模型评价量表。

(2)动物模型与临床实际存在较大差异,可复制性低:目前的病证结合模型集中于紫癜性肾炎,而在单纯皮肤型过敏性紫癜的动物模型构建上,动物模型的皮肤损伤(如紫癜、紫斑)率较低,以后可借鉴其他过敏性疾病的造模方法,在操作步骤中增加激发次数,以提高皮肤损伤率。

(3)现有的HSP模型均为先造瘀热证模型,再造HSP疾病模型,但实际的疾病发生是病中有证,且证是疾病发展过程中某一阶段的病理概括^[36],是动态变化的,以后应同时在实验动物上进行病因与证因的干预操作,以搭建出病证结合的稳定时间窗口。

综上所述,目前的过敏性紫癜病证结合实验动物模型尚无法完全模拟HSP发病机制及疾病变化过程。需要进一步探索既能表现出中医特色,又能体现病理变化和诊断标准的病证结合动物模型。

表1 HSP病证结合实验动物模型比较

动物模型	造模方法	优缺点
瘀热结合麦胶蛋白复合印度墨水法	干姜、胡椒、萆薢水溶液灌胃;OVA+LPS+伊文思蓝+氢氧化铝腹腔注射;OVA+LPS+氢氧化铝凝胶皮肤外涂	优点:操作简单,造模时间短;缺点:皮肤损伤表现持续时间较短
瘀热结合BSA+LPS+CCl ₄ 法	BSA灌胃,蓖麻油+CCl ₄ 皮下注射;LPS尾静脉注射;干姜水灌胃	优点:更倾向于HSPN表现;缺点:操作复杂,造模时间长,皮损出现率低
瘀热结合BSA+SEB法	BSA灌胃;SEB尾静脉注射;热性药物干姜灌胃	优点:更倾向于HSPN表现;缺点:造模时间较长,未涉及皮肤表现
瘀热结合经典皮肤过敏法	干姜、胡椒、萆薢水溶液灌胃;卵白蛋白氢氧化铝混合液腹腔注射;卵白蛋白生理盐水溶液静脉注射	优点:造模流程简单易行,操作容易,造模时间较短;缺点:皮损出现率低
瘀热结合OVA法	干姜、胡椒、萆薢水溶液灌胃;卵白蛋白乳剂液腹腔注射;卵白蛋白生理盐水溶液尾静脉注射,卵白蛋白生理盐水溶液皮内注射	优点:造模方法可复制性较高,症状持续时间长;缺点:皮损出现率低

参考文献

- Louie C Y, Gomez A J, Sibley R K, et al. Histologic features of gastrointestinal tract biopsies in IgA vasculitis (henoch-schönlein Purpura). *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(4):529-533.
- Jennette J C, Falk R J, Bacon P A, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(1):1-11.
- Gardner-Medwin J M, Dolezalova P, Cummins C, et al. Incidence of henoch-schönlein purpura, kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet*, 2002, 360(9341): 1197-1202.
- Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, et al. Henoch-schönlein purpura in northern spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine*, 2014, 93(2):106-113.
- Gulati S. Henoch-schönlein purpura. *Pediatr Rheumatol*, 2016: 3958 [*Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology*]

- 441-450.
- 6 Wang K, Sun X M, Cao Y, *et al.* Risk factors for renal involvement and severe kidney disease in 2731 chinese children with henoch-schönlein purpura: a retrospective study. *Medicine*, 2018, 97(38):E12520.
 - 7 Kurnia B. Henoch-schonlein purpura in children: the role of corticosteroids. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(11):1812-1814.
 - 8 孙凤, 金丹, 邹鹏, 等. 凉血止血法治疗儿童血热风盛型紫癜风 83 例临床疗效分析. *时珍国医国药*, 2016, 27(11):2681-2683.
 - 9 张森, 杨燕, 赵菁. 青紫合剂治疗儿童热毒血瘀型过敏性紫癜的临床疗效观察. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4):1822-1824.
 - 10 任献青, 郑贵珍, 管志伟, 等. 丁樱教授从热、瘀、虚辨治小儿过敏性紫癜性肾炎经验. *中华中医药杂志*, 2013, 28(12):3586-3588.
 - 11 张霞, 徐向宇, 于文静, 等. 1228 例过敏性紫癜儿童中医证候分布规律研究. *中医杂志*, 2013, 54(18):1577-1579.
 - 12 梁玉华, 姜建阁, 霍晶, 等. 中西医结合治疗过敏性紫癜的疗效及对微循环与血液流变学的影响. *中国皮肤性病杂志*, 2005, 19(12):725-726.
 - 13 施蕾, 庞礴, 许琳洁, 等. 中医药治疗儿童过敏性紫癜性肾炎的研究进展. *中华中医药杂志*, 2019, 34(2):708-710.
 - 14 尹薇, 陈晶. 儿童过敏性紫癜免疫机制研究. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(21):1604-1607.
 - 15 Davin J C, Coppo R. Henoch-schönlein purpura nephritis in children. *Natrev Rev Nephrol*, 2014, 10(10):563-573.
 - 16 Tan Y, Li J, Lee B, *et al.* Nanostring analysis of skin biopsies from patients with henoch-schönlein purpura reveals genes associated with pathology and heterogeneity in the disease process. *Acta Derm Venereol*, 2018, 98(9):896-897.
 - 17 Moja P, Quesnel A, Resseguier V, *et al.* Is there iga from gut mucosal origin in the serum of children with henoch-schönlein purpura? *Clin Immunol Immunopathol*, 1998, 86(3):290-297.
 - 18 田洪民, 王淑屏, 王鸿雁. 过敏性紫癜患儿及紫癜性肾炎患儿血清炎症因子水平变化及意义. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(15):2189-2192.
 - 19 任献青, 张凯, 张博, 等. 基于伏邪理论探讨小儿过敏性紫癜的发病特点. *中医杂志*, 2019, 60(8):660-663.
 - 20 唐宽裕, 于俊生. 从伏毒论治过敏性紫癜性肾炎初探. *中华中医药杂志*, 2013, 28(6):1779-1781.
 - 21 Meadow S R, Scott D G. Berger disease: henoch-schönlein syndrome without the rash. *J Pediatr*, 1985, 106(1):27-32.
 - 22 张晓强, 刘品莉, 李孟芳, 等. 过敏性紫癜动物模型的研制思路. *中华中医药杂志*, 2011, 26(10):2319-2321.
 - 23 张晓强, 王娟, 刘品莉, 等. 基于中西医结合方法的大鼠过敏性紫癜模型的建立. *陕西中医*, 2014, 35(8):1093-1096.
 - 24 张奕星, 袁斌, 周立华, 等. 过敏性紫癜性肾炎动物模型的探讨. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2):548-550.
 - 25 黄华, 马丽杰, 李寅如. 固本培元化痰颗粒对紫癜性肾炎的实验研究. *内蒙古中医药*, 2013, 32(35):47-49.
 - 26 付芸芸, 袁斌, 周立华, 等. 丹芍颗粒 III 号诱导 AKT 磷酸化在治疗大鼠紫癜性肾炎中的作用. *中华中医药杂志*, 2017, 32(1):285-288.
 - 27 刘品莉, 张晓强, 赵剑锋, 等. 中西医结合建立过敏性紫癜动物模型的思考. *山西中医*, 2011, 27(3):61-62.
 - 28 李彦红, 黄澜, 朱华, 等. 血液免疫学指标在过敏性紫癜大鼠和兔模型及患儿体内的比较. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(1):62-67.
 - 29 陈柏谕, 任少敏, 庄蒙丽, 等. 尿皮质素对过敏性紫癜兔模型血管内皮细胞细胞间黏附分子-1 表达的影响. *解剖学研究*, 2020, 42(3):237-240.
 - 30 李彦红, 朱华, 徐艳峰, 等. 过敏性紫癜兔模型的免疫学改变及机制初探. *中国实验动物学报*, 2013, 21(6):65-69.
 - 31 Li Y H, Sui X L, Zhu H, *et al.* Histopathological and immunological changes during the acute and recovery phase in henoch-schönlein purpura rabbit model. *Arch Dermatol Res*, 2017, 309(1):21-30.
 - 32 中华医学会儿科学分会免疫学组《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议. *中华儿科杂志*, 2013, 51(7):1-25.
 - 33 方肇勤, 潘志强, 卢文丽, 等. 大鼠、小鼠辨证的思路与方法. *中国比较医学杂志*, 2009, 19(10):53-59.
 - 34 方肇勤, 潘志强, 卢文丽, 等. 大鼠、小鼠常见证候计量化辨证方法的建立及其评价. *中国中医基础医学杂志*, 2007, 13(7):502-505.
 - 35 方肇勤. 辨证论治实验方法学: 实验小鼠诊疗与辨证. 上海: 上海科学技术出版社, 2006:132-208.
 - 36 李灿东. 中医诊断学. 北京: 中国中医药出版社, 2016:5-7.

Research Progress of Henoch-Schonlein Purpura Experimental Animal Model Based on the Combination of Disease and Syndrome

Zheng Qian¹, Ren Xianqing^{1,2}

(1. School of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: Henoch-Schonlein purpura (HSP) combination of disease and syndrome model has short modeling time,

strong operability and high repeatability, which is more suitable for the research of TCM and integrated traditional Chinese and Western medicine. However, there are still the following deficiencies: ①Lack of model evaluation criteria. What criteria should be used to establish successful animal models and whether the diagnostic criteria for human HSP are of reference significance? In the future, we should cooperate with Chinese veterinary medicine to carry out omics studies at various levels including genome, proteome and metabolome by combining the unique information of animals with the theories and methods of systems biology, and formulate the criteria for determining HSP animal models through data integration. In terms of syndrome: all the existing models are the model of animal stasis and heat syndrome caused by gavage of heat-induced drugs, but there is no criterion for the successful establishment of syndrome. In the future, it can be combined with ethanol, high-fat diet and fatty milk on the basis of simple heat-induced drug gavage, and compare different combination groups. In the aspect of syndrome evaluation, the four-diagnosis quantitative syndrome differentiation system was introduced to establish the TCM syndrome model evaluation scale of Henoch-Schonlein Purpura's stasis and heat. ② There are great differences between animal model and clinical practice, and the reproducibility is low. At present, the combined models of disease and syndrome focus on purpura nephritis, and in the establishment of the animal model of pure dermal allergic purpura, the skin damage rate of the animal model (such as purpura, purpura) is low. In the future, we can learn from the modeling method of other allergic diseases, and increase the excitation times in the operation steps, in order to improve the skin damage rate. ③All the existing HSP models are the syndrome model of blood stasis and heat first, and the disease model of HSP is reconstructed. However, the actual disease occurrence is the syndrome in the disease, and the syndrome is the pathological summary at a certain stage in the development of the disease, which is dynamic. In the future, the intervention operation of the etiology and syndrome should be carried out on experimental animals at the same time, so as to build a stable time window for the combination of disease and syndrome.

Keywords: Henoch-Schonlein purpura, Animal model, Combination of disease and syndrome, Syndrome of stasis and heat

(责任编辑: 刘玥辰)