

韩壤乐,胡琼丹,王丽. 慢性肾病相关性瘙痒症的动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(3): 444-448.

Han RL, Hu QD, Wang L. Advances in animal models of pruritus associated with chronic kidney disease [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(3): 444-448.

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.03.019

慢性肾病相关性瘙痒症的动物模型研究进展

韩壤乐¹, 胡琼丹^{1,2}, 王丽^{1*}

(1. 西南医科大学附属中医医院中西医结合研究中心, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学附属中医医院肾病内科, 四川 泸州 646000)

【摘要】 慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)是各种原因引起的慢性肾结构和功能障碍(肾损害病史大于3个月)。慢性肾病相关性瘙痒症(chronic kidney disease-associated pruritus, CKD-aP)曾被称为尿毒症相关性瘙痒(uremic pruritus, UP),是全球晚期慢性肾疾病和终末期肾病患者的常见症状,透析患者的发生率为28%~70%。患者常因瘙痒而致皮肤损害、寝食难安,严重影响患者的生活质量和睡眠质量,甚至引起抑郁及自杀倾向,因此迫切需要加强CKD-aP发病机制及治疗研究。目前围绕CKD-aP相关的动物模型研究较为少见,建立一种可靠、有效的CKD-aP动物模型尤为重要。本文就CKD-aP的病因病理、相关慢性瘙痒模型及动物瘙痒行为评估展开综述。

【关键词】 慢性肾病相关性瘙痒症;尿毒症相关性瘙痒;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2022)03-0444-05

Advances in animal models of pruritus associated with chronic kidney disease

HAN Rangyue¹, HU Qiongdan^{1,2}, WANG Li^{1*}

(1. Research Center of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated Traditional Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China. 2. Department of Nephrology, the Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000)

Corresponding author: WANG Li. E-mail: wangli120@swmu.edu.cn

【Abstract】 Chronic kidney disease (CKD) is defined as a chronic structural and functional disorder of the kidney (history of kidney damage >3 months) with various causes. CKD-associated pruritus, previously known as uremic pruritus, is a common symptom in patients with advanced CKD and end-stage renal disease worldwide, with an incidence of 28% to 70% in dialysis patients. Pruritus can cause skin damage and sleep disturbances, which can in turn seriously affect patient quality of life and sleep quality, and may even lead to depression and suicidal tendencies. There is thus an urgent need to investigate the pathogenesis of and develop new treatments for CKD-associated pruritus. However, animal models of CKD-associated pruritus are rare, and a reliable and effective animal model is urgently required. In this paper, we review the etiopathology of CKD-associated pruritus, consider chronic pruritus models, and assess pruritus behavior in animals.

【Keywords】 chronic kidney disease-associated pruritus; uremia-associated pruritus; animal model

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 四川省科技厅项目(21ZDYF0348),四川省卫健委重点实验室建设项目(川卫办发[2018]53号),泸州市-西南医科大学科技战略合作平台建设项目(2021LZXNYD-P04),西南医科大学附属中医医院创新团队(2022-CXTD-03)。

Funded by Science and Technology Department of Sichuan Province (21ZDYF0348), Key Laboratory Construction Project of Health Commission of Sichuan Province ([2018]53), Luzhou-Southwest Medical University Science and Technology Strategic Cooperation Project (2021LZXNYD-P04), the Project of Southwest Medical University (2022-CXTD-03).

【作者简介】 韩壤乐(1995—),女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合肾病防治。Email:1472249660@qq.com

【通信作者】 王丽(1976—),女,教授,博士生导师。Email: wangli120@swmu.edu.cn

相关研究表明,CKD-aP 与皮肤干燥、继发性甲状旁腺功能亢进、血浆组胺水平增高、皮肤中二价阳离子浓度增高、周围神经病变、促炎细胞因子升高、免疫功能障碍及内源性阿片类激素失衡相关^[1]。但有研究表明,组胺受体拮抗剂及肥大细胞稳定剂对 CKD-aP 患者的止痒效果并不明显^[2]。虽然,甲状旁腺切除术可减轻继发性甲状旁腺功能亢进患者的瘙痒^[3],但关于磷和甲状旁腺激素等常见临床实验室参数的证据也相互矛盾^[4]。故 CKD-aP 的发病机制至今尚不完全清楚,并且缺乏公认有效的手段缓解及消除瘙痒,因此建立可靠、有效的 CKD-aP 动物模型至关重要,下面就近年来的 CKD-aP 相关的动物模型展开论述。

1 皮内注射诱导模型

1.1 磷酸钙皮肤沉积模型

相关临床研究表明,尿毒症患者口服的碳酸钙或醋酸钙将通过皮肤内沉积促进瘙痒,并在表皮层中产生对瘙痒的周围敏感性^[5]。为了模拟透析患者的磷酸钙(CaP)皮肤沉积,Keshari 等^[6]将 CaP 溶解于双蒸水中,通过多次皮内注射 5 mg/mL 的 CaP 至 ICR 小鼠的背部皮肤中以诱发慢性瘙痒,同时通过计算后爪搔抓注射部位的次数来评估小鼠对 CaP 的反应。由此验证了 CaP 皮内沉积诱导的瘙痒中的信号传导通路为白介素 6-磷酸化布鲁顿酪氨酸激酶-磷酸化细胞外调节蛋白激酶(IL-6/p-BTK/p-ERK)^[6]。皮内注射 CaP 导致小鼠轻度至重度瘙痒呈现为剂量依赖性。目前在 ICR、C57BL/6 和 C57BL/6 野生型(WT)小鼠品系中均已成功制造出 CaP 皮肤沉积模型。尽管此模型模拟出皮肤内钙离子沉积,且表现出与透析患者相同的皮肤瘙痒,为人类对 CKD-aP 的机制及 CaP 沉积诱导的瘙痒信号传导的研究提供了较理想的实验模型,但该动物模型仅模拟了 CKD-aP 皮肤 CaP 的沉积,与人的 CKD-aP 发病机制并不完全一致。

1.2 β 2-微球蛋白诱发小鼠瘙痒模型

β 2-微球蛋白是体内有核细胞包括淋巴细胞、血小板、多形核白细胞产生的一种小分子球蛋白。相关研究表明, β 2-微球蛋白水平在透析患者的血浆中明显升高^[7],且皮肤组织中的 β 2-微球蛋白会随着透析时间延长而增加^[8]。在 5/6 肾切除术 NPCT 小鼠的皮肤中也明显增加^[9]。Andoh 等^[10]先将 4 ~ 8 周雄性 ICR 小鼠的颈背部毛发剔除,随后

在颈背部皮内注射 50 μ L β 2-微球蛋白可观察到小鼠搔抓行为。研究表明,通过 β 2-微球蛋白诱导的小鼠的搔抓行为呈现剂量依赖性,且可通过 TRPV1 表达的初级感觉神经元引起瘙痒相关的反应^[10]。虽然目前使用该动物模型的研究较少,可供参考的具体实验经验匮乏,但该造模方法简便,造模周期短,成功率较高,动物死亡率低,可为透析患者瘙痒症的发病及治疗研究提供较好的实验动物模型。

1.3 组胺诱发小鼠瘙痒模型

组胺存在于肥大细胞和嗜碱性粒细胞内,是介导瘙痒的重要物质之一。Stockenhuber 等^[11]通过临床研究发现,与没有瘙痒的透析患者相比:瘙痒患者的血浆组胺水平明显升高。推测组胺水平的增高与尿毒症患者皮肤柱状细胞数量增加有关。具体造模方法为:首先剔除小鼠颈背部毛发,暴露约 2 cm \times 2 cm 皮肤,然后再在小鼠的脱毛部位皮下注射组胺。组胺在小鼠中引起的搔抓行为为剂量依赖性^[12]。相对于其他品系的小鼠,ICR 小鼠对组胺引起瘙痒更为敏感^[13]。在使用相同剂量的组胺时,D75 小鼠比 D45 小鼠搔抓时间更长,由此推测不同年龄组的小鼠对组胺诱导的瘙痒感存在不同的感知水平^[14]。但此模型的瘙痒持续时间过短,故多用于急性瘙痒动物模型。尽管抗组胺药物可在一定程度上缓解 CKD-aP 患者瘙痒,但相关临床研究发现 CKD-aP 与血浆组胺浓度并无相关性^[15]。

1.4 磷酸氯喹诱发小鼠瘙痒模型

磷酸氯喹(CQ)是一种抗疟药,已知对人和动物有瘙痒的副作用。CQ 通过其对分子受体 Mas 相关 G 蛋白偶联受体 C11(MrgprC11)的作用引起严重瘙痒^[16],这与组胺诱发的瘙痒中涉及的组胺 H1 和 H4 受体不同。该模型常用于诱导非组胺依赖型瘙痒。Aman 等^[17]将 CQ 稀释至生理盐水中(3.2 mg/mL),并以 32 mg/Kg 的剂量注射到雌性 BALB/c 小鼠皮下诱发瘙痒。研究表明,在治疗人类疟疾过程中发现氯喹导致瘙痒的严重程度与患者年龄呈正相关,即老年患者比年轻患者瘙痒更频繁、更严重^[18],但这一观点尚未在动物实验中得到证实。CQ 诱发的瘙痒和慢性肾病相关性瘙痒均有内源性阿片类受体参与^[19],由此猜测两者间有共同的病理生理机制。但氯喹所致瘙痒是一种急性瘙痒,通常仅能维持 2 ~ 7 d。

2 物理介导

CKD 患者通常伴有皮肤干燥的现象,且皮肤干

燥与瘙痒的发生率存在显著的相关性^[20]。2002 年 Miyamoto 等^[21]首次采用丙酮/乙醚-蒸馏水 (acetone-ether-water, AEW) 贯序涂抹法制备小鼠皮肤干燥症瘙痒模型。在造模 3 d 前需将 ICR 小鼠背部毛发剔除, 随后将丙酮和乙醚 (1:1) 的混合物涂抹于 ICR 小鼠背部已脱毛的特定区域 (约 15 mm × 15 mm) 15 s, 然后立即用蒸馏水浸泡 30 s, 每天 2 次, 共 8 d。丙酮/乙醚可有效破坏皮肤的脂质屏障, 蒸馏水浸泡可使水分随着有机溶剂的挥发进一步减少, 从而模拟人类皮肤干燥症瘙痒。相对于其他品系的小鼠, C57BL/6 小鼠更易诱发出搔抓行为^[22]。根据相关研究报道, 使用 AEW 处理后的小鼠搔抓行为至少会持续 2 周^[23], 当经 AEW 处理后皮肤出现角化过度、表皮明显增厚时即提示干性皮肤瘙痒模型造模成功^[22]。Miyamoto 等^[21]分别将阿片类受体拮抗剂纳洛酮和纳曲酮皮下注射于 AEW 处理 5 d 的 ICR 小鼠后发现其自发性搔抓明显减少, 由此证实了 AEW 小鼠的抓挠是由瘙痒导致的。目前皮肤干燥症瘙痒的机制尚不完全清楚。研究表明, AEW 使缺乏肥大细胞小鼠和正常小鼠均增加了自发抓挠, 由此认为肥大细胞可能并不参与 AEW 处理后的自发性瘙痒^[21], 这与临床观察中, H1 组胺受体拮抗剂通常对皮肤干燥症瘙痒无效一致。使用 AEW 贯序涂抹法能高效地制造慢性皮肤干燥症瘙痒模型, 虽然该造模方法较为繁琐, 但实验药品易获得, 成功率高, 可为慢性皮肤干燥症瘙痒症的发病及治疗研究提供较好的疾病动物模型。

3 自发病变

3.1 ICR 源性肾小球肾炎小鼠模型 (ICGN 小鼠)

ICGN 小鼠是一种涉及张力蛋白 2 基因突变并具有遗传性肾病综合征的近交系小鼠^[24], 因其在幼年时表现出蛋白尿, 随后出现低蛋白血症、高脂血症、贫血和全身水肿^[25], 所以是研究特发性肾病综合征的良好模型。Miyamoto 等^[26]发现, ICGN 小鼠在 21 周或 27 周时即可出现持续或间歇性搔抓, 伴随部分小鼠肌酐明显升高, 故考虑 ICGN 小鼠的搔抓行为也许与肾功能障碍相关。由此认为小鼠肌酐升高是 ICGN 小鼠瘙痒模型成功的关键。相关研究表明, 雄性 ICGN 小鼠的肌酐值升高得更为显著^[27]。ICGN 小鼠在后期可出现促红细胞生成素代谢紊乱、肾性贫血、肾间质纤维化等与人类慢性肾病相似的病理表现^[28]。该模型造模时间较长, 产生

搔抓行为具有一定不确定性, 且到目前为止无关于使用 ICGN 小鼠瘙痒的研究报告, 故该模型应用于 CKD-aP 的研究还应开展进一步研究。

3.2 MRL/lpr 小鼠瘙痒模型

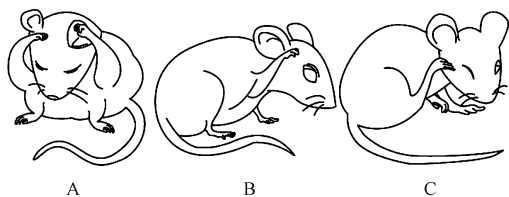
MRL/lpr 小鼠是携带 Fas 缺失突变基因 lpr 的 MRL/Mp 小鼠^[29], 能自发地发展出各种自身免疫性疾病, 包括肾小球肾炎、系统性红斑狼疮、多动脉炎、关节炎和唾液腺炎等^[30]。常用于研究类似于人类狼疮性肾炎的免疫复合物肾小球肾炎。Umeuchi 等^[31]发现 18 ~ 20 周的 MRL/lpr 小鼠在无病原体环境中自发持续搔抓行为, 由此猜测, 此类抓挠行为与人类自身免疫性疾病相关瘙痒类似。其搔抓行为会随着小鼠年龄的增长而增加。MRL/lpr 小鼠中出现 IgG3 抗体是导致自发性肾小球破坏和功能障碍原因之一^[32]。此模型的优势在于演绎了慢性肾病相关性瘙痒症的免疫机制, 但其具体机制有待进一步研究。

4 CKD-aP 动物模型中搔抓行为的评估

人类感受到瘙痒刺激时会引起两种反应, 一种是与感觉有关, 如用语言表达出“我感受到了轻微的瘙痒”, 另一种是对瘙痒的反应, 即用动作来缓解或消除瘙痒 (例如抓挠)。因此, 痒通常被定义为一种令人不快的感觉, 并引起抓挠的欲望^[33]。梳理毛发是小鼠用于清洁皮肤或皮毛的常见行为, 其动作常常与搔抓反应非常相似 (见图 1A)。同时, 不同种类的动物、性别及诱导瘙痒介质的剂量均对动物的搔抓反应具有不同影响^[34]。如 Klein 等^[35]发现, 在 SD 大鼠的颈背部注射组胺后并未引起明显的后肢抓挠。在 SLIGRL-NH2 诱导的瘙痒中, 雌性小鼠的抓挠次数明显高于雄性小鼠^[36]。除此之外, Yu 等^[37]研究表明小鼠的搔抓行为与人类打哈欠类似, 均具有传染性, 即小鼠在观察到同种搔抓行为后会出现模仿性抓挠。由此可见, 建立准确评估动物搔抓行为机制尤为重要。

辣椒素和组胺通常分别被作为致痛剂与致痒剂用于小鼠。Shimada 等^[38]通过相关实验表明, 小鼠对脸颊疼痛刺激表现为前肢擦拭面部 (见图 1B), 而小鼠通过后肢搔抓脸颊 (见图 1C) 通常表明小鼠瘙痒所致行为。同时他们发现, 当在雄性 CD-1 小鼠的脸颊分别注射辣椒素和组胺时, 小鼠分别表现出用前肢擦拭脸颊和用后肢搔抓脸颊, 但当在小鼠的颈背部分别注射辣椒素和组胺时, 小鼠均表现

为后肢搔抓。故相对于颈背部皮肤注射,脸颊的注射更有利于区分小鼠的瘙痒和疼痛。所以,在造模时,除了要谨慎选择造模方法,更要严格选择合适的致痒部位以将实验误差降到最低。通常将一次搔抓行为定义为:小鼠后肢从抬起到着地或放嘴里之间的搔抓为一次搔抓,无论在此期间小鼠搔抓多少次^[39]。目前常用的评估小鼠瘙痒的方法包括肉眼观察、声学检测和搔抓运动产生的感应电流检测^[40-42]。但是肉眼观察费时费力,而声学检测及感应电流检测方法需要专业设备与分析软件。最近, Kobayashi 等^[43]研究出的一种卷积递归神经网络(CRNN)可以精确检测出小鼠的抓挠,并且准确地区分动物的搔抓与梳理毛发行为。



注:A:小鼠因清洁皮肤而产生的梳理毛发的行为;B:小鼠因脸颊局部疼痛而用前肢擦拭面部;C:小鼠因瘙痒而用后肢搔抓面部。

图1 小鼠梳理毛发、疼痛及瘙痒的行为

Note. A. Mice grooming behavior due to clean skin. B. Mice rubbing their faces with their forelimbs due to localized pain in the cheeks. C. Mice scratching their faces with their hindlimbs due to itching.

Figure 1 Grooming, painful and itchy behavior in mice

5 总结与展望

慢性肾病相关性瘙痒症的发病机制在近 20 年的研究中得到越来越多的证实,但其动物模型建立仍然面临极大的挑战与困难。慢性肾病相关性瘙痒症是由多方面因素导致,但目前的动物模型均采用单一的致痒因素建立,未能综合反应慢性肾疾病的病理过程。同时,不同种类的动物、性别及致痒介质的剂量均对动物的搔抓反应具有不同影响。鉴于当前的 CKD-aP 发病机制的主要假设,建立一个免疫系统功能障碍和内源性阿片类激素失衡的动物模型也许能更完善地开展相关研究。除此之外,在慢性肾病的动物模型上再加以多种致痒因素共同致痒也许更为适用。

参考文献(References)

[1] Manenti L, Tansinda P, Vaglio A. Uraemic pruritus: clinical characteristics, pathophysiology and treatment [J]. *Drugs*, 2009, 69(3): 251-263.
[2] Shirazian S, Aina O, Park Y, et al. Chronic kidney disease-

associated pruritus: impact on quality of life and current management challenges [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2017, 10: 11-26.

- [3] Zhang Y, Lu Y, Feng S, et al. Evaluation of laboratory parameters and symptoms after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 921-929.
[4] Rayner HC, Larkina M, Wang M, et al. International comparisons of prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12): 2000-2007.
[5] Momose A, Kudo S, Sato M, et al. Calcium ions are abnormally distributed in the skin of haemodialysis patients with uraemic pruritus [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(8): 2061-2066.
[6] Keshari S, Sipayung AD, Hsieh CC, et al. IL-6/p-BTK/p-ERK signaling mediates calcium phosphate-induced pruritus [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12036-12046.
[7] Teruel-Briones JL, Fernández-Lucas M, Rivera-Gorin M, et al. Progression of residual renal function with an increase in dialysis: haemodialysis versus peritoneal dialysis [J]. *Nefrologia*, 2013, 33(5): 640-649.
[8] Spiegel DM, Costante N, Janiga AM, et al. Deposition and removal of cutaneous β 2-microglobulin [J]. *Am J Nephrol*, 1992, 12(5): 330-335.
[9] Li S, Andoh T, Zhang Q, et al. β 2-microglobulin, interleukin-31, and arachidonic acid metabolites (leukotriene B4 and thromboxane A2) are involved in chronic renal failure-associated itch-associated responses in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 847: 19-25.
[10] Andoh T, Maki T, Li S, et al. β 2-microglobulin elicits itch-related responses in mice through the direct activation of primary afferent neurons expressing transient receptor potential vanilloid 1 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 810: 134-140.
[11] Stockenhuber F, Sunder-Plassmann G, Balcke P. Increased plasma histamine levels in chronic renal failure [J]. *N Engl J Med*, 1987, 317(6): 386.
[12] Akiyama T, Merrill AW, Zanotto K, et al. Scratching behavior and Fos expression in superficial dorsal horn elicited by protease-activated receptor agonists and other itch mediators in mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 329(3): 945-951.
[13] Inagaki N, Nagao M, Igeta K, et al. Scratching behavior in various strains of mice [J]. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2001, 14(2): 87-96.
[14] Ji Y, Jang Y, Lee WJ, et al. Different perception levels of histamine-induced itch sensation in young adult mice [J]. *Physiol Behav*, 2018, 188: 188-193.
[15] De Filippi C, Regazzini R, Piazza V, et al. Uraemic pruritus is not related to plasma histamine concentrations [J]. *Clin Exp Dermatol*, 1995, 20(4): 294-296.
[16] Liu Q, Tang Z, Surdenikova L, et al. Sensory neuron-specific GPCR Mrgpr8a are itch receptors mediating chloroquine-induced

- pruritus [J]. *Cell*, 2009, 139(7): 1353–1365.
- [17] Aman N, Rauf K, Khan SA, et al. Effect of commercial and green synthesized ZnO NPs in murine model of chloroquine-induced pruritus [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 3103–3110.
- [18] Ajayi AA, Oluokun A, Sofowora O, et al. Epidemiology of antimalarial-induced pruritus in Africans [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1989, 37(5): 539–540.
- [19] Hercz D, Jiang SH, Webster AC. Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 12(12): Cd011393.
- [20] Hu TH, Wang B, Liao XH, et al. Clinical features and risk factors of pruritus in patients with chronic renal failure [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(2): 964–971.
- [21] Miyamoto T, Nojima H, Shinkado T, et al. Itch-associated response induced by experimental dry skin in mice [J]. *Jpn J Pharmacol*, 2002, 88(3): 285–292.
- [22] 金锦花, 李科岩, 王玉慧, 等. 皮肤干燥症瘙痒小鼠模型的建立 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(3): 246–249.
- Jin JH, Li KY, Wang YH, et al. Establishment of xerosis-itch mice models [J]. *J Chin Prac Diagn Ther*, 2020, 34(3): 246–249.
- [23] Akiyama T, Carstens MI, Carstens E. Enhanced responses of lumbar superficial dorsal horn neurons to intradermal PAR-2 agonist but not histamine in a mouse hindpaw dry skin itch model [J]. *J Neurophysiol*, 2011, 105(6): 2811–2817.
- [24] Nagasu H, Sogawa Y, Kidokoro K, et al. Bardoxolone methyl analog attenuates proteinuria-induced tubular damage by modulating mitochondrial function [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12253–12263.
- [25] Tatsumi H, Satoh S, Okamoto M, et al. Morphological studies on the kidney of the spontaneous nephrotic (ICGN) mice in the late stage [J]. *Kaibogaku Zasshi*, 1995, 70(2): 96–106.
- [26] Miyamoto Y, Umeuchi H, Kurokawa T, et al. Scratching behavior of ICR-derived glomerulonephritis (ICGN) mice [J]. *J Vet Med Sci*, 2010, 72(9): 1243–1245.
- [27] Ogura A, Asano T, Matsuda J, et al. Characteristics of mutant mice (ICGN) with spontaneous renal lesions: a new model for human nephrotic syndrome [J]. *Lab Anim*, 1989, 23(2): 169–174.
- [28] Miyamoto Y, Myomoto A, Sakaguchi Y, et al. Localization of tissue transglutaminase (tTG) in kidney of ICR-derived glomerulonephritis (ICGN) mice [J]. *Exp Anim*, 2009, 58(4): 375–382.
- [29] Okamoto M, Takagi M, Kutsuna M, et al. High expression of interleukin-1 β in the corneal epithelium of MRL/lpr mice is under the control of their genetic background [J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136(2): 239–244.
- [30] Sharma J, Collins TD, Roach T, et al. Suppressor of cytokine signaling-1 mimetic peptides attenuate lymphocyte activation in the MRL/lpr mouse autoimmune model [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6354.
- [31] Umeuchi H, Kawashima Y, Aoki CA, et al. Spontaneous scratching behavior in MRL/lpr mice, a possible model for pruritus in autoimmune diseases, and antipruritic activity of a novel kappa-opioid receptor agonist nalfurafine hydrochloride [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 518(2–3): 133–139.
- [32] Greenspan NS, Lu MA, Shipley JW, et al. IgG3 deficiency extends lifespan and attenuates progression of glomerulonephritis in MRL/lpr mice [J]. *Biol Direct*, 2012, 7: 3.
- [33] LaMotte RH, Shimada SG, Sikand P. Mouse models of acute, chemical itch and pain in humans [J]. *Exp Dermatol*, 2011, 20(10): 778–782.
- [34] Green AD, Young KK, Lehto SG, et al. Influence of genotype, dose and sex on pruritogen-induced scratching behavior in the mouse [J]. *Pain*, 2006, 124(1–2): 50–58.
- [35] Klein A, Carstens MI, Carstens E. Facial injections of pruritogens or algogens elicit distinct behavior responses in rats and excite overlapping populations of primary sensory and trigeminal subnucleus caudalis neurons [J]. *J Neurophysiol*, 2011, 106(3): 1078–1088.
- [36] Yamaura K, Tomono A, Suwa E, et al. Sex-related differences in SLIGRL-induced pruritus in mice [J]. *Life Sci*, 2014, 94(1): 54–57.
- [37] Yu YQ, Barry DM, Hao Y, et al. Molecular and neural basis of contagious itch behavior in mice [J]. *Science*, 2017, 355(6329): 1072–1076.
- [38] Shimada SG, LaMotte RH. Behavioral differentiation between itch and pain in mouse [J]. *Pain*, 2008, 139(3): 681–687.
- [39] Yamanoi Y, Kittaka H, Tominaga M. Cheek injection model for simultaneous measurement of Pain and itch-related behaviors [J]. *J Vis Exp*, 2019, 151: e58943.
- [40] Inagaki N, Igeta K, Kim JF, et al. Involvement of unique mechanisms in the induction of scratching behavior in BALB/c mice by compound 48/80 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 448(2–3): 175–183.
- [41] Inagaki N, Igeta K, Shiraishi N, et al. Evaluation and characterization of mouse scratching behavior by a new apparatus, MicroAct [J]. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2003, 16(3): 165–175.
- [42] Elliott P, G' Sell M, Snyder LM, et al. Automated acoustic detection of mouse scratching [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0179662.
- [43] Kobayashi K, Matsushita S, Shimizu N, et al. Automated detection of mouse scratching behaviour using convolutional recurrent neural network [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 658.