

王厚融,刘志凤,于天源,等. Minor CCI 与经典 CCI 大鼠模型成模特点的比较研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10): 1-7.

Wang HR, Liu ZF, Yu TY, et al. Comparison of the characteristics of Minor and classic CCI models [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(10): 1-7.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.10.001

Minor CCI 与经典 CCI 大鼠模型成模特点的比较研究

王厚融¹, 刘志凤¹, 于天源^{1*}, 张英琦¹, 焦 谊¹, 刘 迪^{1,2}, 徐亚静¹, 官 乾¹

(1.北京中医药大学针灸推拿学院,北京 102488;2.北京中医药大学东方医院,北京 100078)

【摘要】 目的 比较研究轻度和经典方法诱导的大鼠慢性压迫性神经损伤(chronic constriction injury, CCI)模型的成模特点,为基础研究实验设计提供参考。**方法** 将 18 只 8 周龄 SD 雄性大鼠随机分为假手术组、Minor CCI 组和经典 CCI 组,每组 6 只。于坐骨神经结扎铬制可吸收外科缝线,Minor CCI 组结扎 1 根,经典 CCI 组结扎 4 根。3 组动物于造模前和造模后 7、14、21、28 d 检测机械缩足反射阈值、热缩足反射潜伏期和累积疼痛评分变化情况。透射电镜观察坐骨神经超微结构变化情况。**结果** Minor CCI 组和经典 CCI 组机械缩足反射阈值和热缩足反射潜伏期痛敏趋势一致,Minor CCI 组累积疼痛评分较经典 CCI 组低。Minor CCI 组造模后出现痛敏,造模后 14 d 进入平台期,约 10 d,各症状逐渐恢复;经典 CCI 组造模后出现痛敏,造模后 14 d 进入平台期,造模后 28 d 痛敏依然稳定甚至出现进一步敏化。Minor CCI 组和经典 CCI 组坐骨神经超微结构变化一致,均表现为髓鞘结构破坏、崩脱,形成髓鞘球、自噬体等。**结论** Minor CCI 模型更稳定,痛敏症状可维持至造模后 28 d,基本无自残现象,适用于短期实验设计,可最大程度减小实验动物的痛苦。经典 CCI 模型痛敏症状持久,造模后 28 d 依然处于平台期,但自残现象明显,适用于中、长期实验设计。

【关键词】 周围神经病理性疼痛;慢性压迫性神经损伤模型;SD 大鼠;疼痛

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 10-0001-07

Comparison of the characteristics of Minor and classic CCI models

WANG Hourong¹, LIU Zhifeng¹, YU Tianyuan^{1*}, ZHANG Yingqi¹, JIAO Yi¹, LIU Di^{1,2}, XU Yajing¹, GUAN Qian¹

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China.

2. Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078)

【Abstract】 Objective To compare the characteristics of the chronic constriction injury model in SD rats induced by Minor and classic CCI, and to provide a reference for the experimental design of basic research. **Methods** Eighteen 8-week-old SD male rats were randomly divided into sham, Minor CCI, and classic CCI groups with six animals in each group. The 1-ligature was ligated on the sciatic nerve in the Minor CCI group, and the 4-ligature was ligated in the classic CCI group. Animals in the three groups were examined before modeling and at 7, 14, 21 and 28 days after modeling for the mechanical withdrawal threshold, thermal withdrawal latency, and accumulated pain score. Ultrastructural changes of the sciatic nerve were observed by electron microscopy. **Results** Nociceptive symptoms of Minor and classic CCI groups were the same in terms of the mechanical withdrawal threshold and thermal withdrawal latency. Additionally, the accumulated pain score of the Minor CCI group was lower than that of the classic CCI group. Ultrastructural changes of the sciatic nerve in Minor and classic CCI groups were the same. Both of them showed destruction and disintegration of the myelin structure,

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82074573,81674094)。

【作者简介】 王厚融(1995—),男,在读博士研究生,研究方向:推拿治疗周围神经损伤的机理。E-mail:wanghourong@bucm.edu.cn

【通信作者】 于天源(1965—),男,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:推拿治疗周围神经损伤的机理。

E-mail:yutianyuan@sina.com

formation of myelin spheres and autophagosomes. **Conclusions** The Minor CCI model is more stable and nociceptive symptoms can be maintained for up to 28 days after modeling, basically without self-mutilation, which is suitable for short-term experimental design and minimizes the pain of experimental animals. The classic CCI model has long-lasting nociceptive symptoms that remain in the plateau period for 28 days after modeling, but the self-mutilation phenomenon is obvious, which is suitable for medium and long-term experimental designs.

【Keywords】 peripherally induced neuropathic pain; chronic constriction injury; SD rat; pain

神经病理性疼痛是由躯体感觉系统损伤或疾病导致的疼痛^[1],基于损伤或疾病位置可分为中枢型和周围型(peripherally-induced neuropathic pain, pNP),其中 pNP 临床较常见^[2]。pNP 诊断困难、症状严重、机制复杂,现尚无有效的治疗手段,临床上 pNP 完全缓解率低于 20%^[3-4]。由于临床研究获取信息有限,pNP 的机制探索、药物研发基本全部来自于啮齿动物实验,其中慢性压迫性神经损伤模型(chronic constriction injury, CCI)是科学研究中最常应用的动物模型^[5]。但经典 CCI 模型程度重,不适合干预早期、短期干预等科学实验设计,所以演变出聚乙烯软管束缚代替结扎^[6]、硅胶环挤压代替结扎^[7]、普通非吸收缝合丝线代替铬制可吸收肠线^[8]、分级 CCI 模型(graded CCI model)^[9-10]等不同的造模方式。本实验对 SD 大鼠常用的 Minor CCI 模型和经典 CCI 模型疼痛表现和成模特点进行研究,以期不同类型的实验设计模型选择提供参考。

1 材料和方法

1.1 实验动物

8 周龄 SPF 级 SD 雄性大鼠 18 只,体重(200±10)g,购于斯贝福(北京)生物技术有限公司[SCXK(京)2019-0010],饲养于北京中医药大学实验动物中心[SYXK(京)2020-0033],3 只/笼,饲料由北京中医药大学实验动物中心提供。本实验经过北京中医药大学 IACUC 的批准(BUCM-4-2020111103-4087),并在操作过程中按照 3R 原则给予实验动物充分的人道关怀。

1.2 主要试剂与仪器

动物用异氟烷(深圳市瑞沃德生命科技有限公司,规格 R510-22-10);戊巴比妥钠(西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司,CAS:57-33-0);电镜固定液(武汉赛维尔生物科技有限公司,规格 G1102)。可吸收性外科缝线(山东博达医疗用品股份有限公司,规格铬制 4-0);电子天平(美国双杰(兄弟)集团有限公司,TCA 6 kg/1 g);电子机械测痛仪(深圳市瑞沃德生命科技有限公司,型号 BIO-EVF5);热

刺痛仪(成都泰盟软件有限公司,型号 PL-200);超薄切片机(徕卡显微系统(上海)贸易有限公司,型号 EM UC-7)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验动物适应性饲养

SD 大鼠购入后置于室温(25±1)℃,相对湿度(50±5)%的饲养室内,适应性饲养 7 d 后开始正式实验,期间每日实验人员与大鼠进行接触(daily handling),使大鼠熟悉实验人员,减少行为学应激反应,最大程度确保痛觉测试的真实性。

1.3.2 痛觉均一筛选

适应性饲养结束后,所有动物进行痛觉均一筛选,痛觉敏感或迟钝的动物从本实验排除。痛觉均一筛选使用机械缩足反射阈值和热缩足反射潜伏期两种方法进行。

机械缩足反射阈值(mechanical withdrawal threshold, MWT):评估大鼠机械痛敏变化。使用电子机械测痛仪,设置单位为 g。将刺激探头对准后足底面测试部位,开始刺激。逐渐、稳定增加刺激量,待大鼠出现缩足、舔足时,记录数值。

热缩足反射潜伏期(thermal withdrawal latency, TWL):评估大鼠温度痛敏变化。使用热刺痛仪,设置参数为 intensity 50%,cut off 30 s。将红外热源对准后足底面测试部位,开始刺激。待动物出现缩足、舔足时,记录数值。如因大鼠走动或梳理动作使记录停止,间隔 10 min 再测量一次。

1.3.3 实验动物分组

痛觉均一筛选合格的 18 只 SD 大鼠,采用随机数组表法随机分为 3 组,假手术组、Minor CCI 组、经典 CCI 组,每组各 6 只。

1.3.4 模型建立

模型制备方法同前人所述进行^[5,9],包含一些细节变化,如下所述:SD 大鼠通过气体麻醉,待角膜反射消失;俯卧位固定在鼠板,右侧髂股交界区剃毛,碘伏消毒;右侧下肢垫一棉垫,沿右侧坐骨神经干体表投影切 2 cm 切口,钝性分离,暴露坐骨神经干;用铬制 4-0 可吸收性外科缝线松散的在坐骨神

经干上结扎,每个线结间距 1 mm;结扎力度以不影响神经外膜血流、结扎线结可在神经干上滑动、不出现腿部肌肉颤动为宜;其中假手术组仅暴露神经不结扎,Minor CCI 组在坐骨神经上结扎 1 根线结,经典 CCI 组在坐骨神经上结扎 4 根线结;逐层缝合;待大鼠苏醒后,转移至饲养室。

1.3.5 行为学检测

环境参数设置:行为学评价实验室室温及相对湿度与饲养室保持一致。

测试时间点:造模前、造模后 7、14、21、28 d。

全部测试均由同一实验人员进行以保证测试结果的准确、均一、可比。在正式测试开始前 20 min 将动物放入测试环境内。待探索行为和梳理毛发行为停止,大鼠的状态静止、放松时进行测试。每足测试 3 次,固定相同位置(图 1)进行测试,每次测试间隔 10 min,取 3 次测试的平均值。

MWT:操作见 1.3.2。

TWL:操作见 1.3.2。

累积疼痛评分(accumulated pain score, APS):评估大鼠痛觉强度。将大鼠放在测试笼内,底部为玻璃板,轻敲笼子边缘使大鼠移动,观察右后足的情况。评分标准为右后足不着地,计 2 分;右后足着地不负重,计 1 分;右后足着地且负重,计 0 分。后足部皮肤由粉变白判断为负重。

1.3.6 透射电镜观察

最后一次行为学测试结束后,大鼠称重,用 1% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉处死;为避免血液污染样本,先腹主动脉取血 5~7 mL;再取坐骨神经干段,电镜液中-4℃ 保存;经过固定、脱水、渗透、包埋、聚合后,横切 60 nm 厚片,染色后透射电镜观察。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 统计软件对所得数据进行分析处理。所有数据用平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用单因素方差分析,当 $P < 0.05$ 时,差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠行为表现变化

各组大鼠行为表现变化见表 1。假手术组大鼠精神正常;被毛顺滑、有光泽;右后足形态正常;趾甲正常(图 2A);站立、行走、休息时姿势正常;大便正常;手术切口恢复良好。

Minor CCI 组大鼠精神正常;被毛较顺滑、偶见

脱毛;右后足外翻、微屈,形成隆起;偶见啃噬趾甲现象(图 2B);站立时可见右足跟骨部负重,能维持站立姿势;行走时可见跛行;休息时右侧足不负重,偶见左侧卧位或右足尖着地;大便正常;手术切口恢复良好。

经典 CCI 组大鼠可见烦躁不安;被毛凌乱、无光泽,可见脱毛;右后足外翻、蜷缩,似“握拳”状;可见自残现象,啃噬趾甲、趾骨,局部出现红、肿、热、流血等(图 2C);不喜站立姿势,站立时右足抬起、常见跌倒,难以维持站立姿势;行走时跛行;休息时呈腰部以下左侧卧位、右足抬起不着地;可见大便色黑质干;手术切口恢复良好。

2.2 大鼠痛觉变化

2.2.1 MWT 结果

如图 3 所示,造模前,3 组大鼠结果无统计学差异($P > 0.05$),可以进行后续比较。造模后 7 d,与假手术组相比,Minor CCI 组和经典 CCI 组 MWT 显著下降($P < 0.05$),说明模型制备成功,Minor CCI 组与经典 CCI 组相比无统计学差异($P > 0.05$)。造模后 14、21、28 d,与假手术组相比,Minor CCI 组和经典 CCI 组 MWT 均显著下降($P < 0.05$),Minor CCI 组与经典 CCI 组相比均无统计学差异($P > 0.05$),说明模型制备时,Minor CCI 与经典 CCI 造模方法所形成的机械痛觉敏化趋势、程度基本一致,无差别。

2.2.2 TWL 结果

如图 4 所示,造模前,3 组大鼠结果无统计学差异($P > 0.05$),可以进行后续比较。造模后 7 d,与假手术组相比,Minor CCI 组和经典 CCI 组 TWL 显著下降($P < 0.05$),说明模型制备成功,Minor CCI 组与经典 CCI 组相比无统计学差异($P > 0.05$)。造模后 14、21 d,与假手术组相比,Minor CCI 组和经典 CCI 组 TWL 均显著下降($P < 0.05$),Minor CCI 组与经典 CCI 组相比均无统计学差异($P > 0.05$)。造模后 28 d,

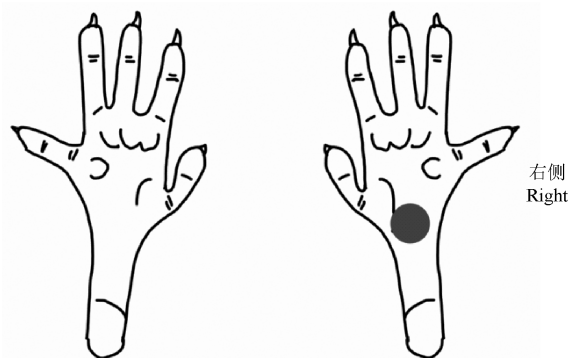
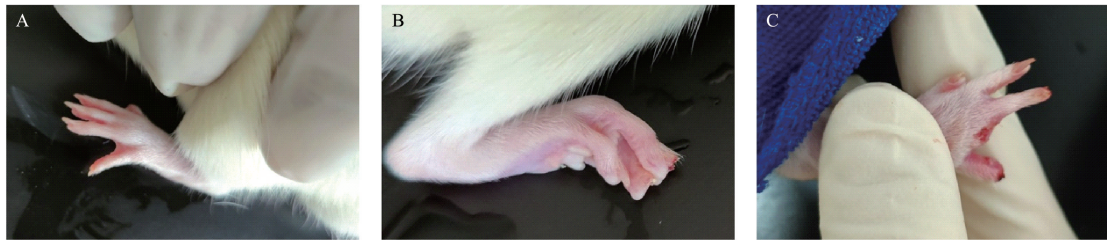


图 1 行为学测定点

Figure 1 Behavioral measurement site

表 1 各组大鼠行为表现变化
Table 1 Behavioral performance changes in each group

组别 Groups	精神状态 Mental state	被毛 Hair	右后足形态 Right hind paw posture	右后足趾甲 Right hind paw claw	站立姿势 Standing posture	行走姿势 Walking posture	休息姿势 Resting posture	大便 Feces
假手术组 Sham group	正常 Normal	顺滑、有光泽 Smooth, glossy	正常 Normal	正常 Normal	正常 Normal	正常 Normal	正常 Normal	正常 Normal
Minor CCI 组 Minor CCI group	正常 Normal	偶见脱毛 Occasional hair loss	外翻、微屈 Everted, slightly bent	偶见啃噬 Occasional gnawed	能维持 Able to sustain	跛行 Limping	不负重 No weight bearing	正常 Normal
经典 CCI 组 Classic CCI group	烦躁不安 Dysphoria	脱毛、凌乱、无光泽 Hair loss, messy, lusterless	外翻、蜷缩 Everted, clenched	啃噬 Gnawed	常跌倒 Frequently fall down	跛行 Limping	左侧卧位 Left lateral position	色黑质干 Dark, dry

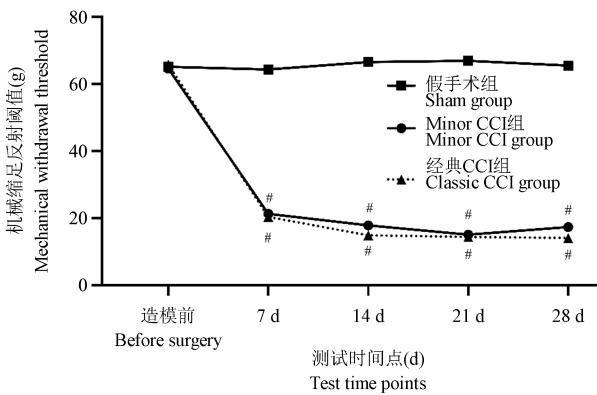


注: A: 假手术组; B: Minor CCI 组; C: 经典 CCI 组。

图 2 右后足自残现象

Note. A, Sham group. B, Minor CCI group. C, Classic CCI group.

Figure 2 Self-mutilation phenomenon of the right hind paw



注: 与假手术组比, $^{\#}P < 0.05$ 。

图 3 机械缩足反射阈值结果

Note. Compared with the sham group, $^{\#}P < 0.05$.

Figure 3 Results of mechanical withdrawal threshold

与假手术组相比, Minor CCI 组和经典 CCI 组 TWL 显著下降 ($P < 0.05$), Minor CCI 组与经典 CCI 组相比有统计学差异 ($P < 0.05$), 说明模型制备时, Minor CCI 与经典 CCI 造模方法所形成的温度痛觉敏化程度基本一致, 无差别, 但在造模后 28 d 时, Minor CCI 组呈现恢复趋势。

2.2.3 APS 结果

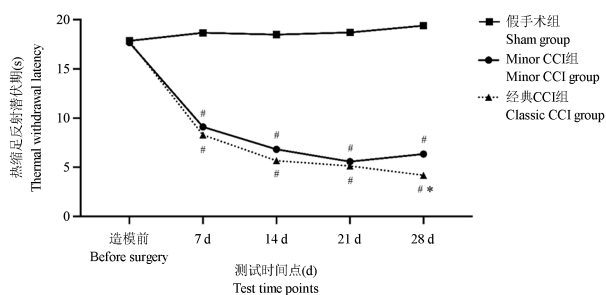
如图 5 所示, 造模前, 3 组大鼠结果无统计学差

异 ($P > 0.05$), 可以进行后续比较。造模后 7 d, 与假手术组相比, Minor CCI 组和经典 CCI 组 APS 显著下降 ($P < 0.05$), 说明模型制备成功, Minor CCI 组与经典 CCI 组相比有统计学差异 ($P < 0.05$)。造模后 14 d, 与假手术组相比, Minor CCI 组和经典 CCI 组 APS 显著下降 ($P < 0.05$), Minor CCI 组与经典 CCI 组相比无统计学差异 ($P > 0.05$)。造模后 21、28 d, 与假手术组相比, Minor CCI 组和经典 CCI 组 APS 均显著下降 ($P < 0.05$), Minor CCI 组与经典 CCI 组相比有统计学差异 ($P < 0.05$), 说明模型制备时, Minor CCI 与经典 CCI 造模方法所形成的疼痛强度趋势基本一致, 但 Minor CCI 组较经典 CCI 组轻。

2.3 坐骨神经超微结构变化

Minor CCI 组 (图 6A、图 6B): 可见坐骨神经干大部分髓鞘结构已经破坏, 出现中度、重度崩脱, 扭曲形成漩涡状或髓鞘球。板层间隙疏松, 轴索萎缩, 线粒体呈空泡样变, 可见少量自噬体形成。

经典 CCI 组 (图 6C、图 6D): 可见坐骨神经干大部分髓鞘结构已经破坏, 出现重度崩脱, 扭曲形成漩涡状或髓鞘球, 甚至空泡样变性。板层间隙疏松, 偶见絮状细胞骨架, 轴索萎缩, 线粒体呈空泡样变, 可见自噬体形成。

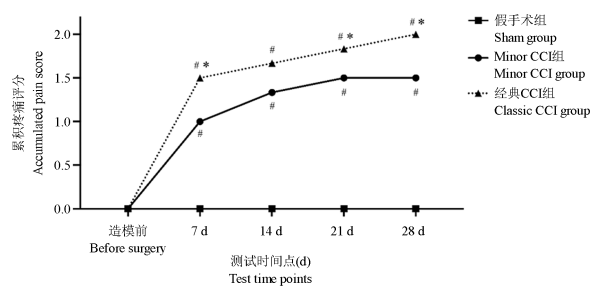


注:与假手术组比, $^{\#}P<0.05$;与 Minor CCI 组比, $^{*}P<0.05$ 。

图 4 热缩足反射潜伏期结果

Note. Compared with the sham group, $^{\#}P<0.05$. Compared with the Minor CCI group, $^{*}P<0.05$.

Figure 4 Results of thermal withdrawal latency

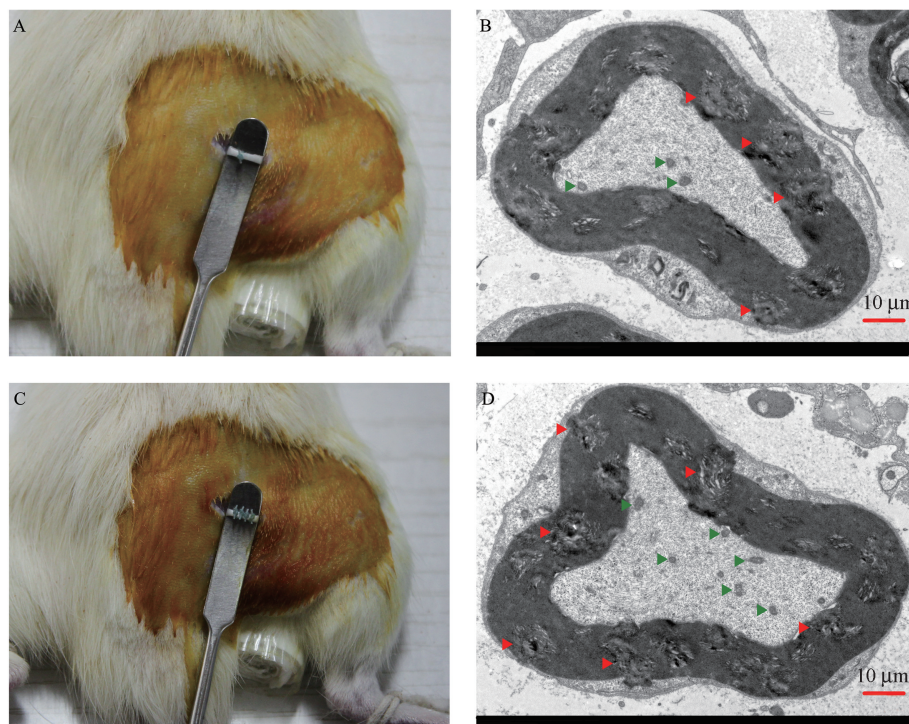


注:与假手术组比, $^{\#}P<0.05$;与 Minor CCI 组比, $^{*}P<0.05$ 。

图 5 累积疼痛评分结果

Note. Compared with the sham group, $^{\#}P<0.05$. Compared with the Minor CCI group, $^{*}P<0.05$.

Figure 5 Results of accumulated pain score



注: A/B, Minor CCI 组; C/D, 经典 CCI 组。绿色箭头: 自噬体; 红色箭头: 髓鞘球。

图 6 坐骨神经慢性结扎与超微结构变化

Note. A/B, Minor CCI group. C/D, Classic CCI group. Green arrows, Autophagosome. Red arrows, Myelin sphere.

Figure 6 Sciatic nerve chronic gut ligation and ultrastructural changes

3 讨论

不同干预手段、不同实验周期应选择相应的 pNP 动物模型。近年来,国内外对于 pNP 动物模型的研究有诸多报道,研究发现不同部位、方法、力度等因素对成模程度、症状持续时间、行为指标等有较大影响^[11]。因此,对于科研人员而言,针对不同干预手段、不同实验周期选择适合的 pNP 动物模

型,了解不同模型的成模特点、症状表现规律对于减少实验偏倚、得出真实结论有重要的辅助意义。

本研究比较了 Minor CCI 模型和经典 CCI 模型的成模特点及疼痛表现情况,除坐骨神经结扎铬制可吸收外科缝线数量不同外,其余研究因素均相同。经典 CCI 模型是 1988 年,由 Bennett 等^[5]创立发明的一种神经病理性痛和炎性痛的复合疼痛模型,此造模方法能在不损伤神经完整性的情况下较

好的模拟临床 pNP, 得到科研人员的认可, 广泛用于 pNP 的科学研究中。经典 CCI 模型制备原理是使用 4 根规格 4-0 铬制可吸收性外科缝线在坐骨神经干进行结扎, 每根线结间隔 1 mm。结扎对神经干产生持续性、慢性的压迫和束缚, 同时线结逐渐膨胀, 导致坐骨神经内水肿, 水肿的神经进一步与线结产生对抗, 逐渐形成神经自我缩窄, 结扎远端神经纤维出现脱髓鞘改变, 部分变性、坏死, 形成神经病理性疼痛。

不同材质线材诱导的疼痛特点不同。由于铬制可吸收外科缝线线材硬度高、产量减小^[12]等因素出现造模时结扎力度不均等不良影响, 在科研实践中逐渐演变出多种线材替代方案。部分研究人员使用普通医用丝线代替铬制线, 但普通丝线无膨胀系数, 不能对神经干产生持续、过度压迫, 虽能诱发与铬制线相同的机械痛敏症状, 但温度痛敏程度较铬制可吸收外科缝线低^[8,13]。聚乙烯软管在造模过程中使用方便, 造模耗时最短, 最初为诱导标准化 pNP 而发明^[6]。但聚乙烯软管在实际应用过程中容易脱落或半脱落导致造模失败, 同时聚乙烯软管对神经的压迫力度不如普通丝线和铬制线, 痛敏程度较低。铬制可吸收外科缝线制作过程使用铬溶液, 提高了线材的强度、韧性和抗机体吸收能力^[14]。同时, 铬溶液含有多种外源性致炎因子, 分解时需要蛋白水解酶参与, 可在局部形成类似“敏化-炎症鸡尾酒”微环境^[15], 形成炎症病理性疼痛。与坐骨神经缩窄出现的神经病理性疼痛结合, 诱导机械痛敏、温度痛敏等与临床 pNP 相似的自发性疼痛、痛敏、超敏、触诱发痛等症状。因此, 经典 CCI 模型的这类造模方法结合铬制可吸收线材是最佳模拟临床 pNP 的动物模型制备方法。

Minor CCI 模型和经典 CCI 模型是最常用的分级 CCI 模型。分级 CCI 模型是从经典 CCI 模型发展而来^[9], 保留了经典 CCI 模型的优点, 将结扎数量分为 1 根、2 根、3 根等, 其中 Minor CCI 模型结扎 1 根、经典 CCI 模型结扎 4 根。经典 CCI 模型造模方法对于结扎力度的描述包括“松散地绑”“神经直径几乎没有收缩”“不阻碍神经外膜血管系统循环”“有时在周围肌肉中产生一个小而短暂的抽搐”等。结合文献报道和前期实验经验, 结扎紧、力度中会引起周围肌肉的颤动和抽搐, 进而导致成模后期动物自残行为增加, 造模侧肢体麻木, 影响行为学指

标的准确性^[13]。因此, 本研究要求在结扎过程中不出现任何周围肌肉颤动。

本研究中虽已经保证结扎操作过程中未出现结扎过度、周围肌肉颤动情况, 但经典 CCI 组动物仍表现出部分肢体自残现象, 包括啃噬足趾, 轻者啃噬趾甲, 重者部分足趾或半足缺失, 导致造模侧后足皮肤色红、局部肿胀、皮温升高、活动后出血。MWT 用于评估大鼠的机械触觉痛敏变化情况, TWL 用于评估大鼠温度觉痛敏变化情况, APS 用于评估大鼠的痛觉强度、站立姿势、休息姿势等变化情况。刘永达等^[16]按照经典 CCI 造模方法建立模型, 通过 MWT 测试发现造模后出现痛敏表现, 造模后 3 d 模型建立成功, 至造模后 7 d 痛敏程度持续增加。本研究中造模后经典 CCI 组出现痛觉过敏表现, 测试过程极难进入安静、放松状态, 测试稳定性较差。MWT、TWL 均降低, APS 评分升高。造模后 7 d 成模, 造模后 14 d 进入痛敏症状平台期, 稳定至造模后 28 d, 其中 TWL 和 APS 表现出敏化程度加重趋势。坐骨神经超电镜观察到髓鞘结构破坏, 髓鞘球形形成, 轴索萎缩、线粒体空泡样变, 自噬体形成等。均与文献报道一致^[16-18]。Minor CCI 组仅少数动物出现啃噬指甲现象, 但无一例流血, 造模侧足皮肤颜色正常。行为学测试方面, Minor CCI 组造模后出现痛觉过敏表现, 动物能较快进入静止、放松的状态。MWT、TWL 均降低, 与经典 CCI 组痛敏症状程度相当, Minor CCI 组 APS 评分升高, 但程度较经典 CCI 组低。造模后 7 d 成模, 造模后 14 d 进入平台期, 约 10 d 后, 各项痛敏症状开始逐渐恢复。Minor CCI 组与经典 CCI 组的坐骨神经超微结构表现无差异, 观察到相似改变。

综上所述, Minor CCI 造模方法能更好的模拟临床 pNP 症状表现, 同时成模更稳定, 实验动物受到的痛苦更少, 适合短期的科研实验设计。经典 CCI 造模方法成模程度较重, 行为学结果稳定性偏低, 适合中长期的科研实验设计。本研究为 pNP 等慢性疼痛疾病科学实验设计中, 选择符合实验动物福利规范的、稳定且可重复的、与临床相似且可调整的动物模型提供参考依据。

参考文献:

- [1] 周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(5): 321-328.

- [2] Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations [J]. Arch Neurol, 2003, 60 (11): 1524-1534.
- [3] 唐谦, 王林, 朱焱. 2016 年贵阳市社区中老年人慢性疼痛流行病学特征分析 [J]. 现代预防医学, 2017, 44(18): 3330-3333.
- [4] Hales CM, Martin CB, Gu Q. Prevalence of prescription pain medication use among adults: United States, 2015-2018 [J]. NCHS Data Brief, 2020, 369: 1-8.
- [5] Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man [J]. Pain, 1988, 33(1): 87-107.
- [6] Mosconi T, Kruger L. Fixed-diameter polyethylene cuffs applied to the rat sciatic nerve induce a painful neuropathy: ultrastructural morphometric analysis of axonal alterations [J]. Pain, 1996, 64(1): 37-57.
- [7] O'Brien JP, Mackinnon SE, MacLean AR, et al. A model of chronic nerve compression in the rat [J]. Ann Plast Surg, 1987, 19(5): 430-435.
- [8] 王维, 冯泽国, 马涛, 等. 铬制肠线与丝线制作 CCI 模型效果比较 [J]. 军医进修学院学报, 2010, 31(5): 480-482.
- [9] Grace PM, Hutchinson MR, Manavis J, et al. A novel animal model of graded neuropathic pain: utility to investigate mechanisms of population heterogeneity [J]. J Neurosci Methods, 2010, 193(1): 47-53.
- [10] Staikopoulos V, Qiao S, Liu J, et al. Graded peripheral nerve injury creates mechanical allodynia proportional to the progression and severity of microglial activity within the spinal cord of male mice [J]. Brain Behav Immun, 2021, 91: 568-577.
- [11] Jaggi AS, Jain V, Singh N. Animal models of neuropathic pain [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2011, 25(1): 1-28.
- [12] 《针灸技术操作规范 第 10 部分: 穴位埋线》项目组. 中华人民共和国国家标准(GB/T 21709.10-2008) 针灸技术操作规范 第 10 部分: 穴位埋线 [J]. 中国针灸, 2009, 29(5): 405-406.
- [13] 马骋, 李翠贤, 易建良, 等. 不同材料制备大鼠神经病理性疼痛 CCI 模型的比较 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(4): 555-557.
- [14] 刘慧敏. 聚乙丙交酯新型埋线材料与羊肠线的临床应用比较 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(38): 7185-7192.
- [15] Maves TJ, Pechman PS, Gebhart GF, et al. Possible chemical contribution from chronic gut sutures produces disorders of pain sensation like those seen in man [J]. Pain, 1993, 54(1): 57-69.
- [16] 刘永达, 韩光, 王志彬, 等. 两种不同神经病理性疼痛模型中自噬的改变 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(7): 489-493.
- [17] 刘巍, 陈佳, 唐晓婷, 等. 大鼠坐骨神经损伤后早期脊髓背角小胶质细胞活化状态和活化类型的变化规律 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(12): 37-41, 105.
- [18] 李明珠, 王文萍, 金圣博. 奥沙利铂诱导的神经病理性疼痛大鼠模型研究及其在中医方面应用进展 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(2): 278-285.

[收稿日期] 2022-04-29