

刘书一,王正波. 非人灵长类帕金森动物模型中的行为学评估 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(11): 96-103.

Liu SY, Wang ZB. Behavioral assessment of the Parkinson's disease model in non-human primates [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(11): 96-103.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.11.013

非人灵长类帕金森动物模型中的行为学评估

刘书一¹,王正波^{1,2*}

(1.昆明理工大学灵长类转化医学研究院, 省部共建非人灵长类生物医学国家重点实验室,昆明 650500;
2.云南中科灵长类生物医学重点实验室,昆明 650500)

【摘要】 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经退行性疾病,目前发病机制不明,患者会出现与疾病相关的运动和非运动症状。啮齿类动物模型只能部分精准模拟患者的症状,导致相关的临床前研究存在局限性,非人灵长类动物模型能够较好的弥补这种缺陷,对非人灵长类 PD 模型的运动和非运动症状的量化有利于发病机制和治疗的研究,本综述中总结了不同行为学量化方式,同时对比了不同方法之间的优劣性,为进行 PD 猴模型研究提供了行为学测试的参考。

【关键词】 帕金森病;非人灵长类;评分量表;精细运动;精神障碍;认知障碍
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 11-0096-08

Behavioral assessment of the Parkinson's disease model in non-human primates

LIU Shuyi¹, WANG Zhengbo^{1,2*}

(1. State Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China. 2. Yunnan Province Key Laboratory of Primate Biomedicine, Kunming 650500)

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease. Its pathogenesis is currently unknown. Patients may present with motor and non-motor symptoms. To explore the mechanisms underlying these phenotypes, appropriate animal models are needed. Rodent models only partially recapitulate the symptoms of PD. Therefore, relevant preclinical studies are limited. Non-human primate animal models are better able to recapitulate such symptoms. Quantifying motor and non-motor symptoms in non-human primate models of PD is useful to study its pathogenesis and treatment. This review summarizes various approaches to quantifying behavioral paradigms and compares the advantages and disadvantages of the approaches. It also provides a reference for behavioral testing in PD monkey models.

【Keywords】 Parkinson's disease; non-human primate; rating scale; fine motor; mental disorders; cognitive impairment

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

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是世界第二大神经退行性疾病,主要的病理表现为中脑黑质致密部的多巴胺能神经元的丢失和脑中路易小体的形成,从而引起病人出现静息性震颤、运动迟缓、僵硬、步态障碍和姿势不稳等运动症状,以及睡眠障碍、痴呆、焦虑、抑郁和便秘等非运动症状^[1]。目前针对 PD 的药物治疗和手术治疗虽然能够在一定程度上缓解症状,但是无法阻止病情的进展^[2],动物模型对于研究帕金森病的发病机制以及治疗策略至关重要^[3-5],非人灵长类(non-human primate, NHP)帕金森动物模型可以较好的模拟该疾病,特别是在疾病早期阶段的非运动症状的描述,以及疾

【基金项目】 国家自然科学基金(31960120);云南省科技厅人才项目(202105AC160041)。

【作者简介】 刘书一(1997—),女,博士研究生,研究方向:帕金森病细胞治疗研究。E-mail:lpbrliushuyi@163.com

【通信作者】 王正波(1977—),男,副教授,硕士生导师,研究方向:帕金森动物模型构建以及干细胞治疗研究。E-mail:wangzb@lpbr.cn

病后期的运动障碍表型呈现。针对运动障碍表型的行为学评估有助于 PD 发病机制和治疗的研究。本文针对非人灵长类帕金森动物模型中涉及的行为学评估方式的研究进展进行综述,为将来 PD 行为学研究提供参考。

1 非人灵长类帕金森动物模型的行为学优势

啮齿类动物是目前应用最广泛的 PD 动物模型,啮齿类 PD 模型可以重现 PD 的部分行为症状,在此动物模型上开展的经典的行为学实验包括自发旋转实验、阿扑吗啡诱导的旋转实验、开放场实验、滚轴实验和水迷宫实验等^[6],对 PD 的发病机制和治疗的研究起到了一定的促进作用,但由于啮齿类动物在大脑结构及行为表现等方面与人类相差很大,在啮齿类 PD 模型上获得的研究结果很难进行临床转化^[7]。相比之下非人灵长类动物与人类在基因相似度和生理机能等方面有着更密切的关系,在大脑结构上和行为表现上与人高度近似。尤其是猕猴、食蟹猴等猴模型,是典型的非人灵长类动物模型^[8],它们具有精细的手部动作,可以抓取食物和操作物体。此外具有和人类类似的面部表情,以及直立姿势等进化优势,因此利用非人灵长类帕金森模型研究 PD 相关的行为症状会比啮齿类动物更加有助于效果评估和临床转化^[9]。例如结合患者的临床表现而衍生出的非人灵长类 PD 评分量表,该量表主要涉及对模型动物的总体运动能力的评估^[10],能够用来评估模型动物的疾病的严重程度。在 PD 患者中,患者的精细运动,包括抓握、书写等会随疾病进展受到损伤,啮齿类动物无法模拟这类手部的精细运动,非人灵长类动物具有与人类相似的手指,能够进行一些更高级的手部精细运动,可以对非人灵长类 PD 模型的精细运动进行测试,这一类测试则包含布林克曼板、走廊测试以及抽屉抓取实验,可以综合评估模型动物的总体和精细运动能力的变化^[11]。

PD 患者中除了运动症状还存在非运动症状,这些症状不但包括从轻度认知障碍到痴呆以及精神症状和情绪障碍,而且大多都早于运动症状的出现,这些非运动症状也是导致患者生活质量差的关键因素,可以作为早期 PD 诊断的标准之一。非人灵长类有更好的社会化行为、情感表现以及睡眠节律,且具有更高级的认知能力,能够进行较为复杂的测试,从而能够进行非运动症状的评估。

认知功能障碍属于 PD 非运动症状中的一种,主要包括注意力、识别能力、工作记忆以及解决问题和执行能力下降,并且随着疾病的进程,症状逐渐加重,非人灵长类动物相对于啮齿类动物可以更好模拟 PD 患者中的认知症状,可以用于研究与该病理表现相关的病理变化和内在机制,先前研究建立了一些认知检测的测试,包括物体绕道检索任务(object detour retrieval task, ODRT),延迟反应任务以及注意力转移测试等,这些检测项目不仅可以测试模型动物记忆能力的变化,还可以对注意力以及应变能力进行测试,以评估造模和治疗对动物认知能力的影响。

随着人们对于精神疾病的认识的深入,PD 患者的精神症状也得到了更多的关注,近年来研究发现有多达 60% 的 PD 患者可以出现多种形式的精神症状,其较高的发病率和较低的诊断率使其成为诊断和治疗中的挑战性难题,目前 PD 中精神病样症状的发病机制仍然不清楚^[12],非人灵长类相比啮齿类动物具有更高级的情感,并拥有类似于人类社会的社会属性和阶级属性,因此使用非人灵长类 PD 模型评估 PD 中的精神病样行为,对于研究 PD 中精神病样行为的发病机制及其中的分子通路等研究都具有重要的现实意义,因此也建立了针对精神病样行为和认知障碍的评估包括评分量表和相关行为实验^[13]。

此外,在过去的几十年中有大量的研究对 PD 中的睡眠障碍进行了调查,PD 中睡眠障碍的患病率高达 90%,这些问题主要包括:失眠、白天过度嗜睡以及夜间睡眠觉醒等问题,非人灵长类动物具有和人类相似的睡眠节律,故非人灵长类 PD 模型能够更好的重现这些睡眠改变,例如在睡眠开始后觉醒次数增加,白天嗜睡以及快速眼动期睡眠的抑制等^[14]。

非人灵长类具有的这些优势,使量化与患者相似的运动障碍和非运动障碍特征成为可能,简化了从实验室的研究到临床的转化。因此,建立合理客观的行为学量化方式十分重要。

2 非人灵长类帕金森动物模型中的运动症状评估

2.1 帕金森病评分量表

PD 患者最为显著的运动症状包括静息性震颤、肌肉强直、运动迟缓以及姿势步态异常等。目前临床上对于 PD 患者的诊断评分量表也主要针对

这些运动症状。如前所述,非人灵长类 PD 模型可以复制这些运动症状,针对特异性 PD 症状,PD 评分量表是一种有力的评价工具。目前,针对非人灵长类 PD 模型的评分量表大多是由临床患者评分量表为基础改变而来,用来衡量非人灵长类 PD 模型的造模情况和治疗效果。

评分开始前,被测试的动物需要先熟悉录像笼子,正式开始录像的 30 min 内,测试者分别在笼子的底部和顶部给予食物,用于评估动物如何站起,站起时是否摇晃以及支撑情况;随后在笼子的中间将食物分别向左右移动,用于评估双手的使用和震颤;测试者离开前将大块的食物放在笼子里,以评估动物对物体的操控能力。录像结束后,由不同的测试者根据录像和评分量表对猴子的行为进行评分,并消除不同测试者之间的误差。目前常用的评分量表主要有 8 种,这 8 种量表虽然都是针对 PD 中的主要症状,但是在评分的细节上会有一些不同之处,表 1 将这 8 种经典评分量表进行了总结概述,并对比了其优缺点^[15-22]。

在对比了不同量表的优缺点后可以发现,PD Kurlan 量表^[19]对于运动和非运动症状的评价更为全面,得分描述也更为准确,从而降低了评分者之间的客观差异性和难度,但仍缺乏对于攀爬能力的评估。PD 评分量表的设计应该更加考虑向猴子行为的转化,例如对攀爬能力和对刺激反应等,同时需要更准确的分数实例标准,可用于标准化不同测试者的评分。针对这些问题,在实际应用中,可根据需要将不同量表结合使用,开发统一标准的培训练习,以缩小测试者的主观差异,这可以更好地帮助测试者定义 PD 非人灵长类动物模型症状的严重程度。

2.2 手指精细运动评价

对非人灵长类 PD 模型中精细运动的评估能够指示活动的灵巧性,针对精细运动的评估方法包括 FMS 测试、布林克曼板、手抓抽屉任务、走廊任务等。

不同的测试方法能够评估不同水平的精细运动,FMS 测试在几种测试方法中最为简单可行,常被作为非人灵长类帕金森动物模型的造模或者治疗研究中的重要行为学检测项目之一,可以描述模型猴抓取食物的能力,实验需要区分模型猴的左右手,并利用摄像机对过程进行录像,在规定的时间内进行规定次数的测试,随后对录像进行分析,记

录不同的数据,例如反应时间、拿取时间和总时间等,这些指标能客观量化猴子手部整体的抓取能力,但是 FMS 测试只能评价相对较简单的抓取运动,对更精细的手部运动的检测较不敏感^[23]。

相较于 FMS 测试,布林克曼板能够测试更精细的手部运动,该方法是 1973 年 Brikman 等^[24]在研究恒河猴中左右手大脑控制的研究中建立的,该实验中的食物颗粒,例如糖球或花生等会被放置在带有小孔的板子中(图 1),考验模型猴取食时的手部灵巧性,同时借助猴椅的帮助,可以区分左右手的灵巧程度,对于单侧 PD 猴模型的检测十分有利,布林克曼板在后期还进行了改良,出现了旋转的布林克曼板,录像记录被测试猴子取食的数量和接触时间后,通过录像数据分析可以评估实验猴左右手的精细运动和灵活性,从而量化造模或治疗恢复情况。

除了这两种经典的精细运动检测方法之外,手抓抽屉任务^[25]和走廊任务^[26]也可以评估猴子手部和综合运动能力,但是这两种测试方法由于训练难度高,硬件要求高等因素,实际应用相对较少。

在实际的实验中,FMS 测试和布林克曼板与 PD 评分量表通常结合使用,从而在一定程度上评估出实验猴在 PD 相关运动症状上的严重程度,达到互补的效果。

2.3 整体运动量变化的评价

除了 PD 评分量表和手部精细测试之外,研究者根据猴子生性好动的特性,延伸出对整体运动量变化的一套评价体系,包括针对小体型狨猴的塔式测试^[27],以及自主运动水平测试^[28],该测试应用最广泛,测试在有机玻璃建造的透明观察笼子里进行,录像机被设立在笼子的不同侧边,录像的时间一般为 20~40 min,录像完毕后将视频导入软件中对猴子活动范围和四肢活动进行圈定,以便于计算机算法可以对其活动进行计算,在分析完毕后,计算机可以自动生成猴子一定时间内在观察笼中的运动距离,以及不同运动方式所占的时间和距离。整体的运动量能够反映猴子的运动能动性 and 自主运动能力,随着疾病的进展,猴子运动的能动性降低,并伴随着运动能力的下降。

此外,利用不同的药物例如阿扑吗啡和左旋多巴也可以检测整体运动的变化,该方法只能用于单侧 PD 模型,因为单侧造模后猴子会向损毁侧自发旋转,使用一定量的多巴胺受体激动剂后,猴子会向健侧进行旋转,这种药物的处理方式也可以证明

表 1 8 种评分量表内容差异比较
Table 1 Comparison of content differences of eight rating scales

评分量表作者 Scoring range author	是否广泛使用 Widely used	分数范围 Rating scale	是否评估帕金森运动症状 Assess Parkinson's motor symptoms	是否评估帕金森非运动症状 Assess Parkinson's non-motor symptoms	是否区分上下肢的运动能力 Distinguish the motor capacity of the upper and lower limbs
运动会帕金森病评定量表专责小组 ^[15]	是	0~28	部分,评估震颤、僵直、姿势不稳、步态异常,但对肢体运动评分标准不明确。	部分,仅提及面部表情缺乏。	否
Movement disorder society task force on rating scales for Parkinson's disease	Yes	0~28	Partially, tremor, rigidity, postural instability and abnormal gait were assessed, but it is not clear how to score the body movement.	Partially, only the lack of facial expression was assessed.	No
Imbert C 等 ^[16]	是	0~39	部分,评估震颤、上肢运动能力、运动和步态等,但对运动迟缓和僵直未进行评估。	是,评估面部表情和对刺激反应,但只评定有/无,不准确。	否
Imbert C,et al	Yes	0~39	Partially, tremor, rigidity, upper limb motor ability, movement and gait were assessed, bradykinesia and rigidity were not assessed.	Yes, assess facial expressions and responses to stimuli, but only rated yes/no is inaccurate.	No
Benazzouz A 等 ^[17]	否	0~20	部分,评估震颤、运动和姿势障碍等典型症状,但描述词“轻微、中等、严重”定义不明确。	否	否
Benazzouz A,et al	No	0~20	Partially, tremors, movement and postural disturbances were assessed, but the descriptors “mild, moderate, severe” are not well defined.	No	No
Gomez-Mancilla B 等 ^[18]	否	0~10	部分,评估姿势、步态、震颤等,但评分方式无法对症状严重程度准确分级。	部分,评估了社会性互动,但评估标准过于模糊。	否
Gomez-Mancilla B,et al	No	0~10	Partially, posture, gait and tremor were assessed, but could not accurately grade the severity of symptoms.	Partially, social interaction was assessed, but the criteria are vague.	No
Kurlan R 等 ^[19]	是	0~29	是,评估震颤、姿势、步态、运动迟缓、平衡和上下肢等,对症状描述能准确分级。	是,评估了面部表情和防御反应。	是
Kurlan R,et al	Yes	0~29	Yes, tremor, posture, gait, bradykinesia, balance, and upper and lower limbs accurately graded symptom descriptions were assessed, the description of symptoms can be accurately graded.	Yes, facial expressions and defensive responses were assessed.	Yes
Papa SM 等 ^[20]	否	0~20	部分,评估震颤、姿势、步态、攀爬能力,但对平衡和下肢能力未进行评估。	部分,评估了饮食和社交互动,但对饮食异常定义不明确。	否
Papa SM,et al	No	0~20	Partially, tremor, posture, gait, and climbing ability were assessed, but balance and lower limb ability were not assessed.	Partially, diet and social interaction were assessed, the definition of dietary abnormalities is not clear.	No
Schneider JS 等 ^[21]	否	0~24	部分,评估上下肢和震颤、运动障碍未评估步态、平衡,但分级不明确。	否	是
Schneider JS,et al	No	0~24	Partially, upper and lower limbs and tremors, dyskinesia were not assessed gait, balance were assessed, but classification ambiguity.	No	Yes
Smith RD 等 ^[22]	是	0~20	是,评估震颤、姿势、步态、运动迟缓、平衡和上下肢等,对症状描述能准确分级。	部分,评估了防御能力。	是
Smith RD,et al	Yes	0~20	Yes, upper and lower limbs and tremors, dyskinesia were not assessed gait, balance were assessed, the description of symptoms can be accurately graded.	Partially, defense capability was assessed.	Yes

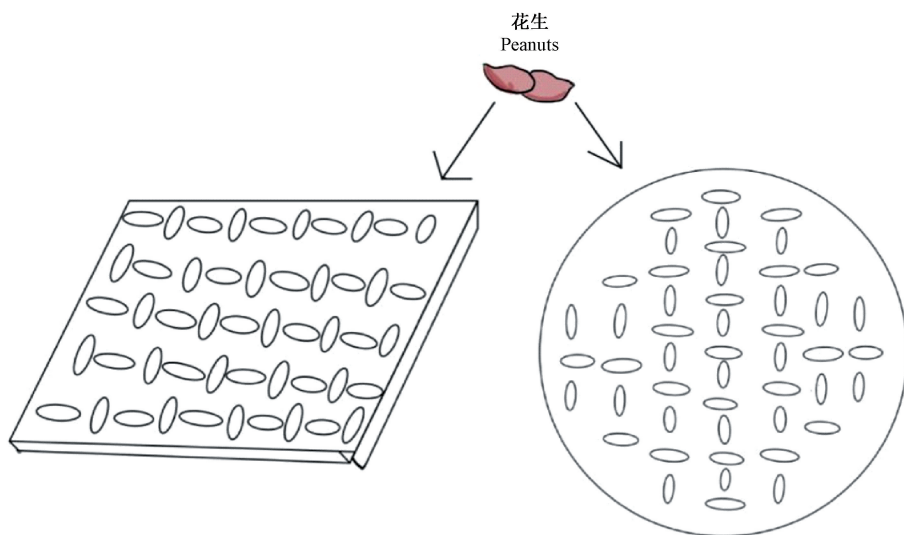


图 1 静止和旋转的布林克曼板示意图

Figure 1 Schematic of a Brinkmann plate at rest and rotating

造模的程度和治疗的效果^[29]。该测试一般是对比给药前后 30 min 的转圈次数,从而指示疾病的严重程度。

上述三类测试方法可以对 PD 猴模型的运动症状进行评价,包括粗运动和精细运动以及总体运动量,测试者需要将以上评价方式结合使用,才能得到客观准确、全面细致的数据,这对实验的可信性至关重要,单一的评价方式会导致实验结果主观性过强,失去评价的意义。

3 非人灵长类帕金森模型中的抑郁水平评价

3.1 情感和社会行为相关的抑郁评价

近期有很多临床前研究常聚焦于 PD 中的抑郁症状^[30],快感缺失被认为是抑郁症的核心症状之一,研究者们利用非人灵长类动物对于糖水的天然偏好性,设计出了糖水偏好实验,以评估快感缺失情况^[31],实验时同时给被测试猴一瓶糖水和一瓶纯净水,对比其对于糖水和纯净水的摄取量,通过对比不同时间的糖水饮用量的变化,评估其抑郁表型,糖水偏好实验在很多的被用于评估抑郁中的快感缺失,也证明了其可靠性。

对非人灵长类 PD 模型的情绪障碍和社会行为相关的抑郁表现的评价主要是对比自身的一些典型行为,例如情绪障碍中典型的焦虑起搏、自损行为、刻板行为、拥挤姿势等^[32],这类行为以有/无来量化,通常以造模前为参照,抗抑郁药处理后以上行为的变化,也可以反映 PD 猴模型抑郁症状的存在^[33]。

此外,非人灵长类动物与人类一样具有社会属性,它们有社会组织机制,并且有明确稳定的等级制度,研究表明等级较低的猴子在种群中具有更强的警惕性,独处的时间更多,压力相对更大,这类动物更容易观察到抑郁相关的社会行为,且这类行为通常先于运动症状出现^[34-35],因此研究抑郁行为时,动物的选择也是重要的一环。

3.2 睡眠障碍评价

先前的研究表明,临床 PD 病人中的睡眠障碍的患病率高达 90%,包括失眠、白天过度嗜睡、快速眼动期睡眠障碍、夜间睡眠惊醒行为,通常与抑郁并存^[36]。非人灵长类和人类具有相似的睡眠节律,例如晚上睡眠稳定,白天会有一些小睡等,适合用于研究 PD 中的睡眠障碍^[37]。对睡眠的监测方式包括脑电图、肌电图以及眼电图等侵入性策略,以及佩戴头圈,录像后人工分析等非侵入性策略^[38],需要关注的睡眠变化包括:

- (1) 在睡眠开始后醒来的频率增加;
- (2) 白天更容易进行长时间的睡眠;
- (3) 快速眼动期睡眠被急性抑制^[39]。

4 非人灵长类帕金森模型中的精神障碍和认知障碍

4.1 精神病样行为评分

使用非人灵长类帕金森精神病样行为评分量表(表 2)可以对非人灵长类动物的精神状态进行评估,在实验的过程中对实验动物进行 2 h 的录像,录像后由测试人员对于视频进行分析量化^[40]。

对精神病样行为的评估有利于寻找可能的分

子机制和通路,为寻找 PD 的早期发病机制提供有力的帮助。

4.2 帕金森相关的认知障碍

导致认知障碍的细胞和分子机制是未知的,有研究认为这种障碍可能与线粒体功能障碍相关^[41],但仍需要进一步验证,相关的行为学研究方式包括一些演化而来的检索任务和视觉任务^[42]。

在检索任务中,ODRT 能够检测动物对执行任务的应变能力^[43],其类似于啮齿类动物行为检测中的水迷宫或 Y 迷宫实验,该实验中的任务在奖励信息和错误信息之间存在冲突性,动物需要依靠绕道来获取食物,这种能力是衡量其推理能力、积极能动性和解决问题能力的指标,所以可以用于衡量认知能力。

与之类似的是可变延迟反应任务 (variable delay response task, VDR)^[44]和修改延迟反应任务 (modify the delayed response task, MDR)^[45],VDR 任务主要可以测试猴子的短期记忆的能力,短期记忆能力也是认知能力中很重要的一部分,该任务是由针对患者的经典测试威斯康辛卡片分类测试 (wisconsin card sorting test, WCST) 演变而来^[46],在这项任务中包含有几个不同的子测试,使得刺激的特征不断发生改变,这就要求动物始终保持适当的反应策略,从而衡量动物的执行力和变通力。

PD 中的非运动症状虽然不如运动症状那样典型,但是患者上的研究显示其能够指征早期的 PD 症状,目前有很多 PD 动物模型在尝试从病因角度造模,从而模拟早期的 PD 进程,因此使用相关的行

为评估策略,对在非人灵长类 PD 模型中的早期的疾病诊断、生物标志物的筛选,早期神经保护药物的开发,基因治疗策略的检测等都是不可缺少的工具。

5 非人灵长类帕金森模型中行为学相关深层指标

对于非人灵长类 PD 模型的评估,除了以上介绍的行为学指标,还可以结合一些深层指标一起进行分析,包括影像学检查、代谢物分析和病理学分析等。影像学检查主要包括核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)^[47]、单光子发射计算机断层扫描 (single photon emission computed tomography, SPECT)^[48]和正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 等,可以对脑结构、功能和分子变化等进行成像,结合行为学结果,可以评估出脑内结构等变化与行为之间的联系^[49]。此外,脑脊液或血液中的一些物质的变化,也被认为可以作为生物标记物来确认 PD 的存在,其中包括在脑脊液 (CSF)、血液中的 α -突触核蛋白 (α -syn) 总量及寡聚体量^[50],相关外泌体^[51]、microRNA^[52]和炎症相关标志物^[53]等。其中一些生物标志物结合影像学检查以及行为学检测,可以对 PD 有较高的诊断性和预测价值。

以上的检测方法可以在活体动物上实现对 PD 的诊断,病理学检测则可以在组织学层面对 PD 的一些指标进行检测,经典的病理学检测包括:黑质和纹状体位置的多巴胺能神经元数量;脑中尤其是黑质和纹状体的病理性 α -syn 炎症反应等^[54]。病

表 2 非人灵长类帕金森精神病样行为评分量表
Table 2 Nonhuman primate psychopathic-like behavior scale

行为	评分标准	有/无
Behavior	Standrd of scoring	Yes/No
焦虑	a. 运动亢进;快速驱动性、向不同方向机械性跑动;b. 发出声音 (>10 s/min)	
Anxiety	a. Hyperkinesia; fast driving, mechanical running in different directions;b. Sound (>10 s/min)	0/1
幻觉样反应	a. 对非明显刺激的跟随 (>10 s/min);b. 凝视:保持静止,长时间观察同一个方向 (>10 s/min)	
Fantasy-like reaction	a. Following of non-obvious stimuli (> 10 s/min);b. Gaze: keep still and observe the same direction for a long time (> 10 s/min)	0/1
强迫性梳理	反复抓挠/梳理(>每分钟 2 次)	
Compulsive grooming	Repeated scratching/combing (> 2 times/min)	0/1
刻板行为	a. 左右跳跃;快速跳跃(>每分钟 2 次);b. 头部动作:左右快速摆动,幅度较大(>每分钟 3 次);c. 无目的绕圈跳跃(>每分钟 2 次);d. 重复抓杆上下攀爬(>每分钟 2 次)	
Stereotyped behavior	a. Jump left and right: quick jump (> 2 times/min);b. Head movement: left and right rapid swing, large amplitude (> 3 times/min);c. Aimless circle jump (> 2 times/min);d. Climb up and down repeatedly (> 2 times/min)	0/1

理学检测的指标来源于患者尸检的结果,能够对于疾病进程进行更准确的预测,同时结合行为检测结果,可以帮助挖掘一些非运动症状背后的病理机制^[55]。

6 结语

本综述总结了在非人灵长类 PD 模型中,针对运动症状和非运动症状被广泛应用的测试方式,选择不同的测试方法,能够帮助研究者对不同方向进行表型和机理结合的测试,这对于在非人灵长类动物模型上进行 PD 研究的研究者是十分有力的工具。

参考文献:

- [1] Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease [J]. J Neurochem, 2016, 139(Suppl 1): 318-324.
- [2] 李光英, 庄乾兴, 李斌, 等. 底丘脑核: 从环路、功能到深部脑刺激治疗帕金森病的靶点[J]. 生理学报, 2017, 69(5): 611-622.
- [3] van Laar AD, van Laar VS, San Sebastian W, et al. An update on gene therapy approaches for Parkinson's disease: restoration of dopaminergic function [J]. J Parkinsons Dis, 2021, 11(2): S173-S182.
- [4] Niu W, Zang T, Wang LL, et al. Phenotypic reprogramming of striatal neurons into dopaminergic neuron-like cells in the adult mouse brain [J]. Stem Cell Reports, 2018, 11(5): 1156-1170.
- [5] Rivetti di Val Cervo P, Romanov RA, Spigolon G, et al. Induction of functional dopamine neurons from human astrocytes *in vitro* and mouse astrocytes in a Parkinson's disease model [J]. Nat Biotechnol, 2017, 35(5): 444-452.
- [6] Kim SU, Lee HJ, Kim YB. Neural stem cell-based treatment for neurodegenerative diseases [J]. Neuropathology, 2013, 33(5): 491-504.
- [7] Grow DA, McCarrey JR, Navara CS. Advantages of nonhuman Primates as preclinical models for evaluating stem cell-based therapies for Parkinson's disease [J]. Stem Cell Res, 2016, 17(2): 352-366.
- [8] Cenci MA, Björklund A. Animal models for preclinical Parkinson's research: an update and critical appraisal [M]. Amsterdam: Progress in Brain Research Elsevier; 2020.
- [9] Didier ES, MacLean AG, Mohan M, et al. Contributions of nonhuman Primates to research on aging [J]. Vet Pathol, 2016, 53(2): 277-290.
- [10] Fox SH, Johnston TH, Li Q, et al. A critique of available scales and presentation of the Non-Human Primate Dyskinesia Rating Scale [J]. Mov Disord, 2012, 27(11): 1373-1378.
- [11] Schmidlin E, Kaeser M, Gindrat AD, et al. Behavioral assessment of manual dexterity in non-human Primates [J]. J Vis Exp, 2011(57): 3258.
- [12] Chang A, Fox SH. Psychosis in Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology, and management [J]. Drugs, 2016, 76(11): 1093-1118.
- [13] Tao Y, Vermilyea SC, Zammit M, et al. Autologous transplant therapy alleviates motor and depressive behaviors in parkinsonian monkeys [J]. Nat Med, 2021, 27(4): 632-639.
- [14] Palmeri R, Buono VL, Bonanno L, et al. Potential predictors of quality of life in Parkinson's Disease: sleep and mood disorders [J]. J Clin Neurosci, 2019, 70: 113-117.
- [15] Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations [J]. Mov Disord, 2003, 18(7): 738-750.
- [16] Imbert C, Bezard E, Gross CE. A new rating scale for the assessment of MPTP-induced parkinsonism in monkeys [J]. Fr Soc Neurosci Bordeaux, 1997, 3: 212.
- [17] Benazzouz A, Boraud T, Dubédut P, et al. Riluzole prevents MPTP-induced Parkinsonism in the Rhesus monkey: a pilot study [J]. Eur J Pharmacol, 1995, 284(3): 299-307.
- [18] Gomez-Mancilla B, Bedard PJ. Effect of nondopaminergic drugs on L-DOPA-induced dyskinesias in MPTP-treated monkeys [J]. Clin Neuropharmacol, 1993, 16(5): 418-427.
- [19] Kurlan R, Kim MH, Gash DM. Oral levodopa dose-response study in MPTP-induced hemiparkinsonian monkeys: assessment with a new rating scale for monkey Parkinsonism [J]. Mov Disord, 1991, 6(2): 111-118.
- [20] Papa SM, Chase TN. Levodopa-induced dyskinesias improved by a glutamate antagonist in Parkinsonian monkeys [J]. Ann Neurol, 1996, 39(5): 574-578.
- [21] Schneider JS, Lidsky TI, Hawks T, et al. Differential recovery of volitional motor function, lateralized cognitive function, dopamine agonist-induced rotation and dopaminergic parameters in monkeys made hemi-parkinsonian by intracarotid MPTP infusion [J]. Brain Res, 1995, 672(1-2): 112-117.
- [22] Smith RD, Zhang Z, Kurlan R, et al. Developing a stable bilateral model of Parkinsonism in rhesus monkeys [J]. Neuroscience, 1993, 52(1): 7-16.
- [23] Gash DM, Zhang Z, Umberger G, et al. An automated movement assessment panel for upper limb motor functions in rhesus monkeys and humans [J]. J Neurosci Methods, 1999, 89(2): 111-117.
- [24] Brinkman J, Kuypers HG. Cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements in the split-brain Rhesus monkey [J]. Brain, 1973, 96(4): 653-674.
- [25] Kazennikov O, Wicki U, Corboz M, et al. Temporal structure of a bimanual goal-directed movement sequence in monkeys [J]. Eur J Neurosci, 1994, 6(2): 203-210.
- [26] Campos-Romo A, Ojeda-Flores R, Moreno-Briseño P, et al. Quantitative evaluation of MPTP-treated nonhuman parkinsonian Primates in the HALLWAY task [J]. J Neurosci Methods, 2009, 177(2): 361-368.

- [27] Verhave PS, Vanwersch RA, van Helden HP, et al. Two new test methods to quantify motor deficits in a marmoset model for Parkinson's disease [J]. Behav Brain Res, 2009, 200(1): 214–219.
- [28] Kikuchi T, Morizane A, Doi D, et al. Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model [J]. Nature, 2017, 548(7669): 592–596.
- [29] Caiola M, Pittard D, Wichmann T, et al. Quantification of movement in normal and parkinsonian macaques using video analysis [J]. J Neurosci Methods, 2019, 322: 96–102.
- [30] Rodríguez-Violante M, Zerón-Martínez R, Cervantes-Arriaga A, et al. Who can diagnose Parkinson's disease first? role of pre-motor symptoms [J]. Arch Med Res, 2017, 48(3): 221–227.
- [31] Paul IA, English JA, Halaris A. Sucrose and quinine intake by maternally-deprived and control rhesus monkeys [J]. Behav Brain Res, 2000, 112(1–2): 127–134.
- [32] Qin D, Chu X, Feng X, et al. The first observation of seasonal affective disorder symptoms in *Rhesus* macaque [J]. Behav Brain Res, 2015, 292: 463–469.
- [33] Chu X. Preliminary validation of natural depression in macaques with acute treatments of the fast-acting antidepressant ketamine [J]. Behav Brain Res, 2019, 360: 60–68.
- [34] Shively CA, Register TC, Friedman DP, et al. Social stress-associated depression in adult female cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) [J]. Biol Psychol, 2005, 69(1): 67–84.
- [35] Durand E, Petit O, Tremblay L, et al. Social behavioral changes in MPTP-treated monkey model of Parkinson's disease [J]. Front Behav Neurosci, 2015, 9: 42.
- [36] Li M, Cui J, Xu B, et al. Sleep disturbances and depression are co-morbid conditions: insights from animal models, especially non-human primate model [J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 827541.
- [37] Fifel K, Piggins H, Deboer T. Modeling sleep alterations in Parkinson's disease: how close are we to valid translational animal models? [J]. Sleep Med Rev, 2016, 25: 95–111.
- [38] Choudhury GR, Daadi MM. Charting the onset of Parkinson-like motor and non-motor symptoms in nonhuman primate model of Parkinson's disease [J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0202770.
- [39] Barraud Q, Lambrecq V, Forni C, et al. Sleep disorders in Parkinson's disease: the contribution of the MPTP non-human primate model [J]. Exp Neurol, 2009, 219(2): 574–582.
- [40] Visanji NP, Gomez-Ramirez J, Johnston TH, et al. Pharmacological characterization of psychosis-like behavior in the MPTP-lesioned nonhuman primate model of Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2006, 21(11): 1879–1891.
- [41] Das NR, Sharma SS. Cognitive impairment associated with Parkinson's disease: role of mitochondria [J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(6): 584–592.
- [42] Solari N, Bonito-Oliva A, Fisone G, et al. Understanding cognitive deficits in Parkinson's disease: lessons from preclinical animal models [J]. Learn Mem, 2013, 20(10): 592–600.
- [43] Schneider JS, van Velson M, Menzaghi F, et al. Effects of the nicotinic acetylcholine receptor agonist SIB-1508Y on object retrieval performance in MPTP-treated monkeys: comparison with levodopa treatment [J]. Ann Neurol, 1998, 43(3): 311–317.
- [44] Schneider JS, Tinker JP, van Velson M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor agonist SIB-1508Y improves cognitive functioning in chronic low-dose MPTP-treated monkeys [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1999, 290(2): 731–739.
- [45] Decamp E, Schneider JS. Attention and executive function deficits in chronic low-dose MPTP-treated non-human Primates [J]. Eur J Neurosci, 2004, 20(5): 1371–1378.
- [46] Decamp E, Tinker JP, Schneider JS. Attentional cueing reverses deficits in spatial working memory task performance in chronic low dose MPTP-treated monkeys [J]. Behav Brain Res, 2004, 152(2): 259–262.
- [47] Bidesi N, Andersen I, Windhorst A, et al. The role of neuroimaging in Parkinson's disease [J]. J Neurochem, 2021, 159: 660–689.
- [48] Suwijn SR, van Boheemen CJ, de Haan RJ, et al. The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain Parkinsonism: a systematic review [J]. EJNMMI Res, 2015, 5: 12.
- [49] Wing YK, Lam SP, Zhang J, et al. Reduced striatal dopamine transmission in REM sleep behavior disorder comorbid with depression [J]. Neurology, 2015, 84(5): 516–522.
- [50] Kang UJ, Boehme AK, Fairfoul G, et al. Comparative study of cerebrospinal fluid α -synuclein seeding aggregation assays for diagnosis of Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2019, 34(4): 536–544.
- [51] Wang S, Kojima K, Mobley JA, et al. Proteomic analysis of urinary extracellular vesicles reveal biomarkers for neurologic disease [J]. EBioMedicine, 2019, 45: 351–361.
- [52] Schulz J, Takousis P, Wohlers I, et al. Meta-analyses identify differentially expressed micromas in Parkinson's disease [J]. Ann Neurol, 2019, 85(6): 835–851.
- [53] Dutta D, Jana M, Majumder M, et al. Selective targeting of the TLR2/MyD88/NF- κ B pathway reduces α -synuclein spreading *in vitro* and *in vivo* [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5382.
- [54] Chu Y, Muller S, Tavares A, et al. Intrastriatal α -synuclein fibrils in monkeys: spreading, imaging and neuropathological changes [J]. Brain, 2019, 142(11): 3565–3579.
- [55] Zhang Y, Roy DS, Zhu Y, et al. Targeting thalamic circuits rescues motor and mood deficits in PD mice [J]. Nature, 2022, 607(7918): 321–329.