

张俊,黄琴,肖彩芝,等. 化疗药物诱导的神经病理性疼痛动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(3): 402-409.
Zhang J, Huang Q, Xiao CZ, et al. Advances in animal models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy pain [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(3): 402-409.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.03.016

化疗药物诱导的神经病理性疼痛动物模型研究进展

张俊¹,黄琴²,肖彩芝¹,夏冬琴¹,曹杰¹,田丽娅¹,刘绍永¹,王维^{1*}
(1. 重庆大学附属肿瘤医院,重庆 400030;2. 重庆市沙坪坝区陈家桥医院中医科,重庆 401331)

【摘要】 化疗药物诱导的神经病理性疼痛(chemotherapy-induced peripheral neuropathy pain, CIPNP)严重影响癌症患者生活质量及治疗进程,但其机制不明,故缺乏有效治疗手段。动物模型是研究 CIPNP 的重要工具,在发病机制及治疗方法的研究中发挥着极其重要的作用。本文综述了近 5 年来 CIPNP 动物模型的研究现状,分析了几种常见造模方法的优缺点,并对其发病机制进行了介绍。本文旨在为今后研究者选择更为有效的动物实验模型提供参考,此外为其治疗提供新思路。

【关键词】 动物模型;化疗药物诱导的神经病理性疼痛;发病机制

【中图分类号】 Q95-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-4847 (2023) 03-0402-08

Advances in animal models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy pain

ZHANG Jun¹, HUANG Qin², XIAO Caizhi¹, XIA Dongqin¹, CAO Jie¹,
TIAN Liya¹, LIU Shaoyong¹, WANG Wei^{1*}
(1. Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China. 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Chenjiaqiao Hospital, Shapingba District, Chongqing 401331)
Corresponding author: WANG Wei. E-mail: abbystina98@163.com

【Abstract】 Chemotherapy-induced peripheral neuropathy pain (CIPNP) seriously affects quality of life and treatment of cancer patients, but its mechanism is unknown and there is no effective therapy. Animal models are important to study CIPNP and play an extremely important role in the study of pathogenesis and treatments. This article reviews the research status of CIPNP animal models in the previous 5 years, analyzes the advantages and disadvantages of several common modeling method, and introduces its pathogenesis. This review aims to provide a reference for researchers to choose more effective animal experimental models and new ideas for treatment.

【Keywords】 animal model; chemotherapy-induced peripheral neuropathy pain; pathogenesis

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

2020 年,全球有 1930 万例新发癌症病例和近 1000 万例癌症死亡,预计到 2040 年,全球癌症将新发 2840 万例,比 2020 年增长 47%^[1]。癌痛是癌症治疗过程中严重影响患者生活质量的并发症之一。据统计,约 60% ~ 90% 的晚期癌症患者曾遭受不同程度的疼痛折磨,其中约 30% 的患者曾遭受持续性剧烈疼痛的影响^[2]。相关研究证实,68% 的化疗患者,在治疗的第一个月内发生化疗相关周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN),其程度及预后与单次和累积药物剂量有关^[3]。CIPN 机制很复杂,从离子通道活性的改变到细胞内系统的变化,目前尚未完全阐释清楚^[4],

【作者简介】张俊(1994—),男,硕士,医师,研究方向:中西医结合治疗常见恶性肿瘤及其并发症。Email: 963496414@qq.com
【通信作者】王维(1980—),女,博士,主任医师,硕士生导师,研究方向:中医药防治恶性肿瘤。Email: abbystina98@163.com

其主要表现为严重的疼痛发作,然而目前镇痛药物对化疗药物诱导的神经病理性疼痛(chemotherapy-induced peripheral neuropathy pain, CIPNP)的作用十分有限,所起疗效明显低于在其他神经性疼痛中观察到的治疗效果^[5]。若限制化疗药物剂量虽能减轻疼痛,但却可能导致化疗中止。正是由于化疗过程中伴随着 CIPNP 的频繁发生,而其内在发病机制尚未明确,导致有效治疗手段的缺乏,故通过动物模型来阐明 CIPNP 的发病机制并借此找到减轻疼痛、提高癌症患者生活质量的有效方法迫在眉睫。本文就近 5 年来 CIPNP 相关动物模型、发病机制等研究进展进行综述。

1 CIPNP 动物模型的建立历史

Pacharinsak 等^[6]于 2008 年首次报道了 CIPNP 模型的造模方法,具体为:每天通过尾静脉注射的方式将长春新碱注入大鼠体内,连续造模两周,随后通过机械痛觉过敏以及热痛觉过敏等实验进行行为学测试以表明造模成功。有学者认为长春新碱在大鼠中引起的痛觉过敏为接受长春新碱作为化学治疗药物的人体试验研究提供了一个很好的模型^[7]。1999 年 Boyle 等^[8]在大鼠化疗前 24 h 给予其口服谷氨酸钠,接着将顺铂或紫杉醇通过腹腔给药到大鼠,随后通过步态障碍等实验进行行为学测试。该实验发现大鼠在口服谷氨酸钠后显著延迟步态障碍发作时间,这直接证实了谷氨酸钠对周围神经保护作用。Ling 等^[9]于 2007 年将奥沙利铂以 1、2、4 mg/kg 的剂量通过尾静脉注射给药到大鼠,每周两次,连续四周半。实验结果显示,1 mg/kg 和 2 mg/kg 奥沙利铂治疗组的临床状态保持良好,未观察到体温变化和异常体征。在最高剂量组(4 mg/kg),4 只大鼠注射累积剂量达到 32 mg/kg 时死亡,2 只大鼠在治疗结束后体重减轻。此实验对通过腹腔注射奥沙利铂进行 CIPNP 动物造模提供了安全剂量参考及相应的药理学佐证。

CIPNP 的发生十分常见,不仅严重限制了化疗药物的耐受剂量,还可能导致化疗停止。一项研究证实,抗氧化剂或神经保护物质治疗并未能明显改善 CIPNP 患者相关症状^[10]。此外,抗氧化剂等药物还可能会干扰化疗药物的抗肿瘤作用。上述研究证实了 CIPNP 动物模型可以在一定程度上可重现 CIPNP 患者的症状,为了解 CIPNP 的发病机制、开发新药等起到重要作用。

2 近 5 年来常见 CIPNP 的造模方法

2.1 长春新碱相关 CIPNP 动物模型

长春新碱是一种植物提取物,也是一种抗肿瘤药物,它可用于急性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤以及乳腺癌等恶性肿瘤的治疗。周围神经病变是长春新碱的主要剂量限制性副作用,可导致剂量减少甚至停止治疗,并影响癌症患者的生活质量。Hu 等^[11]通过腹腔注射长春新碱到 C57BL/6J 小鼠(0.1 mg/(kg·d)),注射时间为第 0 ~ 4 天和第 7 ~ 11 天。通过机械痛觉过敏实验来观察小鼠的疼痛行为学改变以及证实造模成功,实验结果表明长春新碱治疗小鼠的脊髓中 Wnt/ β -连环蛋白表达显著上调,而进一步鞘内施用 Wnt 反应抑制剂阻断 Wnt/ β -连环蛋白信号传导可有效减轻 CIPNP。这证明 Wnt/ β -连环蛋白信号传导在长春新碱诱导的 CIPNP 中起关键作用,并为 Wnt 反应抑制剂改善 CIPNP 提供了证据。Xie 等^[12]将长春新碱腹腔注射给药到 SD 大鼠(0.1 mg/(kg·d)),给药日期为第 1 ~ 5 天和第 8 ~ 12 天,实验组同时给予葛根素口服 3 周。随后通过机械痛觉过敏及热痛觉过敏实验来观察小鼠的疼痛行为学改变以及证实造模成功。实验结果表明,葛根素改善了 CIPNP,上调了 TGF- β 、p-Smad2 和 p-Smad3 的蛋白水平在脊髓和背根神经节(Dorsal root ganglion, DRG)的表达,这证实葛根素改善长春新碱诱导 CIPNP 可能与激活 TGF- β /Smad 通路有关。Zhou 等^[13]连续 5 d 腹腔注射 ICR 小鼠长春新碱(0.1 mg/(kg·d)),注射完长春新碱后连续以 L-CDL 灌胃并以机械痛觉和热痛觉过敏实验来进行行为学测试和证实造模成功。实验结果表明,L-CDL 改善了热痛觉过敏和机械异常性疼痛,可能与上调 Nrf2/HO-1/CO 以抑制 Cx43 表达来防止神经损伤并减轻长春新碱诱导的神经炎症相关。实验还表明长春新碱注射后坐骨神经的有髓纤维,特别是大纤维严重受损。通过上述实验可以看出,通过对大鼠或小鼠连续以长春新碱 0.1 mg/kg 腹腔注射 1 ~ 2 周后即可产生机械痛觉过敏和热痛觉过敏。这说明通过恒定剂量及持续一定时间腹腔注射长春新碱可以较容易获得 CIPNP 的动物模型。但长期注射长春新碱会引起上述提到动物坐骨神经的损伤以及运动功能障碍和体重减轻,并且容易出现呼吸困难等问题^[14](表 1)。

表 1 长春新碱相关 CIPNP 动物模型造模方法

Table 1 Modeling method of vincristine related CIPNP animal model

给药方式 Route of administration	给药剂量 Administered dose	给药频次 Frequency of administration	溶剂 Solvent	动物行为表现 Animal behavior	优点 Advantage	缺点 Disadvantage
腹腔注射 ^[11] Intraperitoneal injection ^[11]	0.1 mg/(kg·d)	第 0 ~ 4 天和 第 7 ~ 11 天 Day 0 ~ 4 and Day 7 ~ 11	生理盐水 Physiological saline	机械痛觉过敏 Mechanical pain hypersensitivity	恒定剂量及持续一定时间腹腔注射长春新碱可以较容易获得 CIPNP 的动物模型 A constant dose and duration of intraperitoneal injection of vincristine can easily obtain an animal model of CIPNP	运动功能障碍、体重减轻和呼吸困难等 Motor dysfunction, weight loss and respiratory distress
腹腔注射 ^[12] Intraperitoneal injection ^[12]	0.1 mg/(kg·d)	第 1 ~ 5 天和 第 8 ~ 12 天 Day 1 ~ 5 and Day 8 ~ 12	生理盐水 Physiological saline	机械痛觉过敏、热痛觉过敏 Mechanical pain hypersensitivity, thermal pain hypersensitivity		
腹腔注射 ^[13] Intraperitoneal injection ^[13]	0.1 mg/(kg·d)	连续 5 d 5 consecutive days	生理盐水 Physiological saline	机械痛觉过敏、热痛觉过敏 Mechanical pain hypersensitivity, thermal pain hypersensitivity		

2.2 顺铂相关 CIPNP 动物模型

顺铂是一种临床常见的抗肿瘤细胞毒性药物,是治疗实体瘤的一线用药,常用于治疗肺癌、卵巢癌、宫颈癌、食管癌等。神经损害是其主要毒副作用,同样可导致剂量减少甚至停止治疗,并严重影响癌症患者的生活质量。Kuai 等^[15]通过给 SD 大鼠连续 5 周、每周 2 次腹腔注射顺铂(2 mg/kg)形成顺铂相关 CIPNP 动物模型,同时给予口服延胡索总生物碱(CSBTA),通过机械痛觉过敏及热痛觉过敏、冷痛觉过敏实验来观察大鼠的疼痛行为学改变,并以此判断癌痛模型是否造模成功。当仅 1 次腹腔注射顺铂后,大鼠冷痛觉过敏阈值即出现下降;在顺铂 3 次腹腔注射后,顺铂组平均机械痛觉过敏阈值急剧下降,并持续下降至实验结束。顺铂给药结束后大鼠出现皮毛粗糙、消瘦、走路时踮起脚尖、背部拱起。而口服 CSBTA 后机械性痛觉过敏阈值得到改善,证实 CSBTA 通过改善神经元损伤、改善表皮内神经纤维损失和抑制炎症诱导的 p38 磷酸化来阻断 TRPV1 激活进而发挥其改善顺铂诱导的 CIPNP 症状。Li 等^[16]通过对 SD 大鼠每天 1 次、连续 4 d 腹腔注射顺铂(2 mg/(kg·d))来诱导形成 CIPNP 动物模型。连续 4 d 腹腔注射顺铂后,机械缩回阈值显著下降,且这种特征性的机械异常性疼痛持续至少 21 d。在造模成功后 12 d 通过鞘内施用 PGD2 受体 DP1 和 DP2 的拮抗剂 AMG853,而 AMG853 的鞘内给药显著增加了机械缩回阈值,最后通过蛋白质印迹分析 DP1、DP2、H-PGDS 和 L-PGDS 的脊柱表达来证实了顺铂给药后通过上调脊髓中的 L-PGDS,增强的 PGD2 信号传导通过 DP2 受体导致机械性异常性疼痛,并且 DP2 受体激活的阻断可能是治疗 CIPNP 新靶点。Cataldo 等^[17]给

C3H/HeJ 小鼠连续 7 d 腹腔注射顺铂(1 mg/(kg·d)),通过机械痛觉过敏实验进行行为测试,顺铂治疗的小鼠连续 9 d 鞘内注射二价配体(MCC22)。实验结果表明,在顺铂治疗后仅 5 d 产生了机械痛觉过敏峰值,而不同剂量 MCC22 可将顺铂介导的痛觉过敏降低 19%至基线水平,这与脊髓中小胶质细胞的炎症反应减少有关,并且该药物没有吗啡等阿片类药物带来的耐药性和依赖性。整个实验中机械异常性疼痛持续 16 周,且小鼠均没有产生运动障碍及镇静等情况。以上实验说明老鼠腹腔注射顺铂可以迅速的产生 CIPNP,并且起效长久持续而易于维护。但持续顺铂给药也容易引起皮毛粗糙、消瘦等问题(表 2)。

2.3 紫杉醇相关 CIPNP 动物模型

紫杉醇是一种具有细胞毒性的天然抗肿瘤药物,临床上对于乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌有明显疗效。紫杉醇主要副作用是过敏和神经病变、骨髓抑制等,其中周围神经病变与紫杉醇药物的高剂量有关^[18],临床中常常导致剂量减少甚至中断治疗,但其确切机制尚不清楚。紫杉醇引起的 CIPNP 对阿片类药物不敏感,目前临床上尚无理想有效的治疗方法,给患者带来强烈的身心不适。Al-Mazidi 等^[19]将 SD 大鼠每隔 1 d 接受 4 次腹腔注射紫杉醇(1 mg/kg,第 1、3、5、7 天),通过机械痛觉过敏、热痛觉过敏、冷痛觉过敏实验以及自发抬足(自发性疼痛)实验来观察小鼠的疼痛行为学改变并以此判断造模是否成功,实验中大鼠出现了机械和冷过敏反应和自发性疼痛的行为迹象,但未表现热痛觉过敏行为。实验结果证实通过相关药物阻断 TNF-α、IL-1 和 MCP-1 信号传导后减轻了 CIPNP,而实验中紫杉醇治疗的大鼠均未表现出任何明显的神经异

表 2 顺铂相关 CIPNP 动物模型造模方法

Table 2 Modeling method of cisplatin related CIPNP animal model

给药方式 Route of administration	给药剂量 Administered dose	给药频次 Frequency of administration	溶剂 Solvent	动物行为表现 Animal behavior	优点 Advantage	缺点 Disadvantage
腹腔注射 ^[15] Intraperitoneal injection ^[15]	2 mg/(kg·d)	连续 5 周、每周两次 Twice a week for 5 consecutive weeks	生理盐水 Physiological saline	机械痛觉过敏、热痛觉过敏、冷痛觉过敏 Mechanical pain hypersensitivity, thermal pain hypersensitivity, cold pain hypersensitivity	起效长久持续而易于维护 Long lasting and easy to maintain	皮毛粗糙、消瘦 Rough coat, thinning
腹腔注射 ^[16] Intraperitoneal injection ^[16]	2 mg/(kg·d)	连续 4 d 4 consecutive days	二甲基亚砜 Dimethyl sulfoxide	机械痛觉过敏 Mechanical pain hypersensitivity		
腹腔注射 ^[17] Intraperitoneal injection ^[17]	1 mg/(kg·d)	连续 7 d 7 consecutive days	生理盐水 Physiological saline	机械痛觉过敏 Mechanical pain hypersensitivity		

常或任何自残行为或自体切除的迹象,与注射载体的大鼠相比,它们都表现出正常的姿势、梳理和运动行为,并且体重正常增加,都不需要早期安乐死。Yang 等^[20]通过腹腔注射紫杉醇到 CD1 小鼠,剂量以 4 mg/kg,每隔 1 d,连续 8 d。通过机械痛觉过敏、热痛觉过敏、冷痛觉过敏实验来观察小鼠的疼痛行为学改变以及证实造模成功。该实验产生了强烈且持久疼痛超敏反应,首次在紫杉醇注射后的第 7 天,并持续至少 21 d。实验表明紫杉醇的全身给药显著且时间依赖性地增加了 DRG 神经元中环 AMP 反应元件结合蛋白(CREB)的水平,通过 DRG 显微注射 Creb siRNA 降低 CREB 水平进而减弱了紫杉醇诱导的机械、热和冷伤害性过敏反应。Ilari 等^[21]通过对 SD 大鼠注射紫杉醇(2 mg/kg),每隔 3 d 注射 1 次,直至第 15 天,实验组同时在注射紫杉

醇前 15 min 给予佛手柑多酚成分(BPF),通过机械痛觉过敏和热痛觉过敏实验进行行为学测试。痛觉过敏在第 7 天开始出现,并在第 15 天达到最低水平。实验结果证实腹腔注射 BPF 可能通过抑制参与氧化应激的关键蛋白质的硝化,改善紫杉醇引起的疼痛行为,缓解机械性异常性疼痛、热痛觉过敏,从而防止化疗引起的神经性疼痛的发展。以上实验表明,紫杉醇相关 CIPNP 动物模型,在整个实验过程中实验动物保持较好的健康状态,且可迅速产生 CIPNP 并且持续时间长。紫杉醇大鼠模型已被众多研究人员验证为成熟的 CIPNP 模型,其周围神经病变症状与接受化疗的人类患者的症状相似^[22-23],但也有一些局限性,如紫杉醇诱发的 CIPNP 动物模型中热痛觉过敏非常轻微或不存在(表 3)。

表 3 紫杉醇相关 CIPNP 动物模型造模方法

Table 3 Modeling method of paclitaxel related CIPNP animal model

给药方式 Route of administration	给药剂量 Administered dose	给药频次 Frequency of administration	溶剂 Solvent	动物行为表现 Animal behavior	优点 Advantage	缺点 Disadvantage
腹腔注射 ^[19] Intraperitoneal injection ^[19]	1 mg/(kg·d)	第 1、3、5、7 天 Day 1, 3, 5, 7	二甲基亚砜 Dimethyl sulfoxide	机械、冷过敏反应和自发性疼痛 Mechanical pain hypersensitivity, cold pain hypersensitivity, spontaneous pain		
腹腔注射 ^[20] Intraperitoneal injection ^[20]	4 mg/(kg·d)	每隔 1 d,连续 8 d Every other day, for 8 consecutive days	50%乙醇 50% ethanol	机械痛觉过敏、热痛觉过敏、冷痛觉过敏 Mechanical pain hypersensitivity, thermal pain hypersensitivity, cold pain hypersensitivity	较好保持健康状态、造模迅速、持续时间长 Better health maintenance, rapid mold making, and long duration	热痛觉过敏非常轻微或不存在 Very mild or non-existent thermal pain hypersensitivity
腹腔注射 ^[21] Intraperitoneal injection ^[21]	2 mg/(kg·d)	第 0、3、5、7、10、12、15 天 Day 0, 3, 5, 7, 10, 12, 15	95%脱水乙醇 95% dehydrated ethanol	机械痛觉过敏、热痛觉过敏 Mechanical pain hypersensitivity, thermal pain hypersensitivity		

2.4 奥沙利铂相关 CIPNP 动物模型

奥沙利铂是新一代铂类化疗药物,主要用于大肠癌晚期一、二线治疗及术后辅助治疗以及不适合手术切除或局部治疗的局部晚期和转移的肝细胞癌的治疗,另外对卵巢癌、乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌等均有效,其不良反应包括胃肠道反应、神经系统毒性、骨髓抑制等,其中神经系统毒性为该药物的剂量限制性毒性,一般为可蓄积的、可逆的周围神经毒性,停药后逐渐缓解。周围神经毒性是奥沙利铂最为影响患者生活质量的因素,这不得不导致医生减少药物剂量或停止治疗^[24]。在奥沙利铂相关动物模型中,Recalde 等^[25]通过腹腔注射奥沙利铂到 SD 大鼠(2 mg/(kg·d)),隔日 3 次注射(第 0、2、4 天),实验组同时接受每日口服白藜芦醇(RESV),通过机械痛觉过敏和冷痛觉过敏实验进行行为学测试。实验刚开始时接受奥沙利铂注射的大鼠即表现出后爪机械缩回阈值显著降低以及对冷刺激疼痛阳性反应显著增加,并且持续整个实验周期。整个实验期间,大鼠都没有观察到立毛或明显的后肢无力并且姿势及外观没有任何变化,而实验组大鼠没有表现出异常疼痛。这可能与 RESV 早期和持续给药可防止 NFKB、TNFα、ATF3 和 c-fos 上调,同时增加 Nrf2、NQO-1、HO-1 和 SIRT1 的表达有关。Ni 等^[26]向 SD 大鼠腹腔注射奥沙利铂(2.5 mg/(kg·d)),连续 4 d 以诱导 CIPNP,并在最后一

次注射奥沙利铂后连续 21 d,实验组每天向大鼠腹腔注射小檗碱。通过机械痛觉过敏实验和冷痛觉过敏实验、热痛觉过敏实验进行行为学测试。整个实验过程中,机械异常性疼痛、冷异常性疼痛和热痛觉过敏持续存在。与载体治疗的大鼠相比,奥沙利铂治疗的大鼠的运动功能显著受损。而行为分析结果表明,小檗碱的累积给药可防止奥沙利铂诱导的 CIPNP,这种预防作用与 p65 磷酸化降低和促炎细胞因子 IL-6 和 TNF-α 水平降低有关。Braden 等^[27]对 CD-1 小鼠腹腔注射奥沙利铂(3 mg/(kg·d)),在第 0~4 天和第 10~14 天均连续 5 d。对于预防实验,194(小分子化合物 194,是 DRG 神经元中电压门控钠通道(NaV1.7)电流的强效和选择性抑制剂)与奥沙利铂同时给药;对于逆转实验,在实验第 25 天口服 194。通过机械痛觉过敏实验进行行为学测试。整个实验中,小鼠表现出正常的姿势、梳理毛发以及运动行为,皮毛正常、没有竖毛等迹象。实验结果证实 194 可预防及缓解机械性异常性疼痛,其潜在机制可能是通过抑制受影响的 DRG 神经元中的 NaV1.7 来介导的。从以上实验可以看出,奥沙利铂相关 CIPNP 动物模型的优点在于造模迅速、持续时间长、模型的痛觉敏化较为稳定,同时实验动物能保持较好健康状态。但长期给药也可能导致运动功能障碍、肢体麻木等,可能干扰疼痛相关行为学测试(表 4)。

表 4 奥沙利铂相关 CIPNP 动物模型造模方法

Table 4 Modeling method of oxaliplatin related CIPNP animal model

给药方式 Route of administration	给药剂量 Administered dose	给药频次 Frequency of administration	溶剂 Solvent	动物行为表现 Animal behavior	优点 Advantage	缺点 Disadvantage
腹腔注射 ^[25] Intraperitoneal injection ^[25]	2 mg/(kg·d)	第 0、2、4 天 Day 0, 2, 4	生理盐水 Physiological saline	机械、冷过敏反应 Mechanical pain hypersensitivity, cold pain hypersensitivity		可导致运动功能障碍、肢体麻木等,可能干扰疼痛相关行为学测试
腹腔注射 ^[26] Intraperitoneal injection ^[26]	2.5 mg/(kg·d)	连续 4 d 4 consecutive days	生理盐水 Physiological saline	机械痛觉过敏、热痛觉过敏、冷痛觉过敏 Mechanical pain hypersensitivity, thermal pain hypersensitivity, cold pain hypersensitivity	造模迅速、持续时间长、模型的痛觉敏化较为稳定 Rapid modeling, long duration, and stable nociceptive sensitization of the model	It causes motor dysfunction, limb numbness, and may interfere with pain-related behavioral tests
腹腔注射 ^[27] Intraperitoneal injection ^[27]	3 mg/(kg·d)	第 0~4 天和第 10~14 天 Day 0~4 and day 10~14	5%葡萄糖溶液 5% dextrose solution	机械痛觉过敏 Mechanical pain hypersensitivity		

2.5 其他药物相关 CIPNP 动物模型

近年来 CIPNP 涉及化疗药物主要是长春新碱、紫杉醇、顺铂、奥沙利铂等,其他涉及到的还有硼替

佐米、表柔比星和多西他赛等。硼替佐米是一种广泛用于血液系统恶性肿瘤化疗的第一代蛋白酶体抑制剂,具有抗癌活性,但常引起严重的周围神经

病变,且是剂量限制性毒性,而目前尚没有推荐的治疗方法来预防或治疗^[28]。Ludman 等^[29]对 ICR 小鼠连续 5 d 腹腔注射硼替佐米($0.2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$),后通过机械痛觉过敏实验进行行为测试。该实验结果表明硼替佐米增强了糖酵解,同时抑制了小鼠感觉神经元中的氧化磷酸化进而形成 CIPNP 相关动物模型。Duggett 等^[30]对 SD 大鼠腹腔注射硼替佐米($0.1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$),具体为在第 0、3、7、10 天进行注射。随后使用多种行为测试方法:机械超敏反应、冷异常性疼痛、热超敏反应、运动协调以及挖洞和自愿轮跑。在整个研究过程中,所有大鼠保持较好健康状态,均未出现脱发、腹泻或运动障碍迹象。机械超敏反应长达 80 d,而只有短期冷异常性疼痛。Matta 等^[31]通过先对 SD 大鼠腹腔注射表柔比星($1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot 2 \text{ d})$),从第 0 ~ 7 天,接着从第 7 ~ 21 天,对大鼠注射腹腔多西他赛($2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot 2 \text{ d})$),共 8 次,在第 0、7、21、35 天通过机械痛觉过敏实验和热痛觉过敏、冷痛觉过敏实验进行行为学测试。该实验首次涉及对表柔比星和多西他赛相关 CIPNP 进行复合建模,对化疗联合方案引起的 CIPNP 造模具有启发作用。

3 CIPNP 的可能发病机制

CIPNP 的发病机制复杂,常见的机制包括离子通道改变、神经胶质细胞活化、外周敏化、中枢敏化、下行抑制系统功能降低等。目前研究主要集中在 DRG 感觉神经元的损伤,包括线粒体功能障碍、微丝和微管损伤、免疫-炎症反应和离子通道功能障碍等,这种损伤类型会导致异位放电,进一步促进 CIPNP^[32]。

不同的化疗药物对神经系统的影响有所不同,这取决于各药物的物理、化学特性以及剂量^[33]。动物模型对研究上述相关发病机制十分重要,以紫杉醇为例:一项研究证实,对小鼠腹腔注射紫杉醇形成 CIPNP 模型后,坐骨神经内的雪旺细胞(一种外周神经系统中的髓鞘神经胶质细胞,通过与轴突的相互作用参与维持外周神经功能)中半乳糖凝集素-3(galectin-3)水平升高,但在其他外周器官或表达 galectin-3 的细胞中没有升高。研究进一步向小鼠的坐骨神经周围施用 galectin-3,发现其可诱导巨噬细胞浸润到坐骨神经并产生机械超敏反应等^[34]。以上结果表明雪旺细胞衍生的 galectin-3 是紫杉醇给药后巨噬细胞浸润到周围感觉神经进而产生

CIPNP 的重要因素。有研究通过对 SD 大鼠腹腔注射紫杉醇形成 CIPNP 动物模型,并且实验前 1 d 开始给与米诺环素,证实其预防 CIPNP 的机制可能是通过抑制大鼠表皮内神经纤维(intraepidermal nerve fibers, IENF)的丢失以及 DRG 中巨噬细胞的浸润和激活转录因子 3(signal transducer and activator of Transcription3, STAT3)的上调^[35]。一项研究通过检测紫杉醇治疗前后 CIPNP 大鼠体内 24 种细胞因子的血浆水平变化并观察阻断其中一些细胞因子的信号传导是否会逆转或减弱 CIPNP。实验结果表明:与对照大鼠相比,紫杉醇治疗大鼠中关键促炎细胞因子(IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 INF- γ)显著上调;当阻断了其中两种 TNF- α 和 IL-1 β 的信号传导,显著减弱 CIPNP^[19]。而研究证实 DRG 是 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 等细胞因子血浆水平升高的来源之一^[36]。从以上实验可以看出,动物模型对研究 CIPNP 相关发病机制,特别是 DRG 感觉神经元的损伤等目前研究热点起到十分重要作用。

4 讨论

度洛西汀是目前临床唯一公认可改善 CIPNP 的药物^[37],但其疗效有限还会产生中枢神经系统和消化系统等不良反应。此外,较常用药物还有加巴喷丁、乙酰基左旋肉碱等^[38]。微创介入治疗、物理治疗和训练以及针灸等外治方法也用于治疗 CIPNP^[39-40]。总的来说,目前 CIPNP 治疗效果非常有限。从以上论述可以看出,目前常见 CIPNP 动物模型相关药物有长春新碱、顺铂、紫杉醇、奥沙利铂等,其动物模型具有造模迅速、可重复性好、操作经济、简单以及持续时间久、痛觉敏化较为稳定等优点,目前已广泛应用于药物筛选及发病机制等研究中。CIPNP 动物模型也存在相应不足,如所使用的药物种类以及所选择的剂量和给药途径、动物种类、行为测试标准等高度可变性带来了对药理学和行为学研究的相应争议。同时,目前的动物模型也存在引起运动功能障碍和体重减轻等干扰实验分析等问题。故而今后 CIPNP 动物模型可对化疗药物的种类、剂量、给药途径、动物选择以及行为学测定方法以及减少实验偏倚等进行更标准化实验操作流程制定,以期对 DRG 感觉神经元的损伤、离子通道功能改变等目前发病机制研究热点及新的治疗方法更好的深入探析。

参 考 文 献(References)

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics

- 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] Turabi A, Plunkett AR. The application of genomic and molecular data in the treatment of chronic cancer pain [J]. J Surg Oncol, 2012, 105(5): 494–501.
- [3] Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10: 174.
- [4] Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? [J]. Pain, 2019, 160(1): S1–S10.
- [5] Sałat K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: part 1-current state of knowledge and perspectives for pharmacotherapy [J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(3): 486–507.
- [6] Pacharinsak C, Beitz A. Animal models of cancer pain [J]. Comp Med, 2008, 58(3): 220–233.
- [7] Aley KO, Reichling DB, Levine JD. Vincristine hyperalgesia in the rat: a model of painful vincristine neuropathy in humans [J]. Neuroscience, 1996, 73(1): 259–265.
- [8] Boyle FM, Wheeler HR, Shenfield GM. Amelioration of experimental cisplatin and paclitaxel neuropathy with glutamate [J]. J Neurooncol, 1999, 41(2): 107–116.
- [9] Ling B, Authier N, Balayssac D, et al. Behavioral and pharmacological description of oxaliplatin-induced painful neuropathy in rat [J]. Pain, 2007, 128(3): 225–234.
- [10] Sisignano M, Angioni C, Park CK, et al. Targeting CYP2J to reduce paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(44): 12544–12549.
- [11] Hu C, Zhao YT, Cui YB, et al. Wnt/ β -catenin signaling contributes to vincristine-induced neuropathic pain [J]. Physiol Res, 2020, 69(4): 701–710.
- [12] Xie H, Chen Y, Du K, et al. Puerarin alleviates vincristine-induced neuropathic pain and neuroinflammation via inhibition of nuclear factor- κ B and activation of the TGF- β /Smad pathway in rats [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89: 107060.
- [13] Zhou L, Ao L, Yan Y, et al. Levo-corydalmine attenuates vincristine-induced neuropathic pain in mice by upregulating the Nrf2/HO-1/CO pathway to inhibit connexin 43 expression [J]. Neurotherapeutics, 2020, 17(1): 340–355.
- [14] Nozaki-Taguchi N, Chaplan SR, Higuera ES, et al. Vincristine-induced allodynia in the rat [J]. Pain, 2001, 93(1): 69–76.
- [15] Kuai CP, Ju LJ, Hu PP, et al. *Corydalis saxicola* alkaloids attenuate cisplatin-induced neuropathic pain by reducing loss of IENF and blocking TRPV1 activation [J]. Am J Chin Med, 2020, 48(2): 407–428.
- [16] Li Y, Kim WM, Kim SH, et al. Prostaglandin D₂ contributes to cisplatin-induced neuropathic pain in rats via DP2 receptor in the spinal cord [J]. Korean J Pain, 2021, 34(1): 27–34.
- [17] Cataldo G, Erb SJ, Lunzer MM, et al. The bivalent ligand MCC22 potently attenuates hyperalgesia in a mouse model of cisplatin-evoked neuropathic pain without tolerance or reward [J]. Neuropharmacology, 2019, 158: 107598.
- [18] Abu Samaan TM, Samec M, Liskova A, et al. Paclitaxel's mechanistic and clinical effects on breast cancer [J]. Biomolecules, 2019, 9(12): 789.
- [19] Al-Mazidi S, Alotaibi M, Nedjadi T, et al. Blocking of cytokines signalling attenuates evoked and spontaneous neuropathic pain behaviours in the paclitaxel rat model of chemotherapy-induced neuropathy [J]. Eur J Pain, 2018, 22(4): 810–821.
- [20] Yang Y, Wen J, Zheng B, et al. CREB participates in paclitaxel-induced neuropathic pain genesis through transcriptional activation of Dnmt3a in primary sensory neurons [J]. Neurotherapeutics, 2021, 18(1): 586–600.
- [21] Ilari S, Lauro F, Giancotti LA, et al. The protective effect of bergamot polyphenolic fraction (BPF) on chemotherapy-induced neuropathic pain [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(10): 975.
- [22] Authier N, Balayssac D, Marchand F, et al. Animal models of chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathies [J]. Neurotherapeutics, 2009, 6(4): 620–629.
- [23] Bennett GJ. Pathophysiology and animal models of cancer-related painful peripheral neuropathy [J]. Oncologist, 2010, 15(2): 9–12.
- [24] Staff NP, Cavaletti G, Islam B, et al. Platinum-induced peripheral neurotoxicity: from pathogenesis to treatment [J]. J Peripher Nerv Syst, 2019, 24(2): S26–S39.
- [25] Recalde MD, Miguel CA, Noya-Riobó MV, et al. Resveratrol exerts anti-oxidant and anti-inflammatory actions and prevents oxaliplatin-induced mechanical and thermal allodynia [J]. Brain Res, 2020, 1748: 147079.
- [26] Ni W, Zheng X, Hu L, et al. Preventing oxaliplatin-induced neuropathic pain: using berberine to inhibit the activation of NF- κ B and release of pro-inflammatory cytokines in dorsal root ganglions in rats [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(2): 135.
- [27] Braden K, Stratton HJ, Salvemini D, et al. Small molecule targeting NaV_{1.7} via inhibition of the CRMP2-Ubc9 interaction reduces and prevents pain chronification in a mouse model of oxaliplatin-induced neuropathic pain [J]. Neurobiol Pain, 2022, 11: 100082.
- [28] Yamamoto S, Egashira N. Pathological mechanisms of bortezomib-induced peripheral neuropathy [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 888.
- [29] Ludman T, Melemedjian OK. Bortezomib-induced aerobic glycolysis contributes to chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy [J]. Mol Pain, 2019, 15: 1744806919837429.
- [30] Duggett NA, Flatters SJL. Characterization of a rat model of bortezomib-induced painful neuropathy [J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(24): 4812–4825.
- [31] Matta C, Meyer L, Mensah-Nyagan AG, et al. Behavioral, electrophysiological, and histological characterization of a new rat model for neoadjuvant chemotherapy-induced neuropathic pain: therapeutic potential of duloxetine and allopregnanolone concomitant treatment [J]. Neurotox Res, 2020, 38(1): 145–162.
- [32] Wang X, Zhang B, Li X, et al. Mechanisms underlying gastrodin

alleviating vincristine-induced peripheral neuropathic pain [J]. Front Pharmacol, 2021, 12; 744663.

[33] Banach M, Juranek JK, Zygulska AL. Chemotherapy-induced neuropathies-a growing problem for patients and health care providers [J]. Brain Behav, 2017, 7(1): e00558.

[34] Koyanagi M, Imai S, Matsumoto M, et al. Pronociceptive roles of schwann cell-derived galectin-3 in taxane-induced peripheral neuropathy [J]. Cancer Res, 2021, 81(8): 2207-2219.

[35] Liu CC, Lu N, Cui Y, et al. Prevention of paclitaxel-induced allodynia by minocycline: effect on loss of peripheral nerve fibers and infiltration of macrophages in rats [J]. Mol Pain, 2010, 6; 76.

[36] Alé A, Bruna J, Morell M, et al. Treatment with anti-TNF alpha protects against the neuropathy induced by the proteasome inhibitor bortezomib in a mouse model [J]. Exp Neurol, 2014, 253; 165-173.

[37] Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on

pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2013, 309 (13): 1359-1367.

[38] Chiechio S, Copani A, Nicoletti F, et al. L-acetylcarnitine: a proposed therapeutic agent for painful peripheral neuropathies [J]. Curr Neuropharmacol, 2006, 4(3): 233-237.

[39] Streckmann F, Balke M, Lehmann HC, et al. The preventive effect of sensorimotor- and vibration exercises on the onset of Oxaliplatin- or vinca-alkaloid induced peripheral neuropathies-STOP [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 62.

[40] Hou S, Huh B, Kim HK, et al. Treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: systematic review and recommendations [J]. Pain Physician, 2018, 21(6): 571-592.

[收稿日期] 2022-09-03

《中国实验动物学报》再次入编《中文核心期刊要目总览》

依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,《中国实验动物学报》再次入编《中文核心期刊要目总览》2020 年版(即第 9 版)生物科学类的核心期刊!

《中文核心期刊要目总览》采用定量评价和定性评的学术水平和学术影响进行综合评价,受到学术界的广泛认同。

目前,本刊为中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

感谢编委、专家们的帮助与支持,感谢广大作者和读者朋友们的厚爱与信任。本刊编辑部将始终坚守办刊宗旨,不忘初心,严谨办刊,开拓进取,不断创新,向世界一流期刊看齐。



北京大学图书馆
PEKING UNIVERSITY LIBRARY

《中文核心期刊要目总览》入编通知

《中国实验动物学报》主编先生/女士:

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,贵刊《中国实验动物学报》入编《中文核心期刊要目总览》2020年版(即第9版)生物科学类的核心期刊。该书由北京大学出版社出版。书中按《中国图书分类法》的学科体系,列出了74个学科的核心期刊,并逐一对该核心期刊进行了著录。著录项目包括:刊名、并列刊名、主办单位、出版年、出版频率、中图分类号、ISSN号、CN号、邮发代号、编辑部地址、电话、网址、内容简介等。

评选核心期刊的工作是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院文献情报中心、重庆维普资讯有限公司、中国人民大学报刊资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国科学技术信息研究所、北京万方数据股份有限公司、国家图书馆和北京世纪超星信息技术发展有限责任公司等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

项目组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被摘量(全文、摘要)、被摘率(全文、摘要)、被引量、他引量(期刊、博士论文)、影响因子、论文被引指数、互引指数、获奖或被重要检索系统收录、基金论文比(国家级、省部级)、Web下载量、Web下载率16个评价指标。选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达48种,统计到的文献数量共计143亿余篇次,涉及期刊13764种,参加核心期刊评审的学科专业1万多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1990种核心期刊。

需要特别指出的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要是为图书馆采购、出版界等需要对期刊进行评价的用户提供参考。例如为各图书馆采购部门的中文期刊采购和读者导读服务提供参考帮助等,不应作为评价标准。谨此说明。

顺颂
撰安



《中文核心期刊要目总览》2020年版编委会
2021年3月
图书馆