

刘可,郭文文,王颖花,等. 脑类器官在创伤性脑损伤研究中的应用 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(5): 690-696.

Liu K, Guo WW, Wang YH, et al. Application of brain organoids in the study of traumatic brain injury [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(5): 690-696.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.05.017

脑类器官在创伤性脑损伤研究中的应用

刘可^{1,2}, 郭文文^{1,2}, 王颖花^{2,3}, 张延英¹, 汪永锋¹, 赵亚^{2*}, 师长宏^{1,2*}

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2. 空军军医大学实验动物中心, 西安 710032; 3. 延安大学医学院, 陕西 延安 716000)

【摘要】 创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是由外力引起的脑正常功能破坏和/或脑组织病理性损伤。由于发生功能神经元不可逆的丧失和神经组织损伤, 中枢神经系统在创伤后很难修复和再生, 造成 TBI 患者预后存在严重后遗症。由于缺乏概括人脑特征的 TBI 模型, 虽然有大量成功的临床前研究用于 TBI 治疗, 但少有转化应用。脑类器官作为一种自我组装的 3D 组织, 具有来自干细胞和器官特异性细胞类型的集合, 能够在一定程度上模拟天然脑器官的结构和功能, 应用于 TBI 研究, 能够有效地解决人中枢神经系统组织获取的局限性以及人和动物之间的生物学特征不匹配问题。因此, 本文通过对脑类器官的产生、特性及其在 TBI 模型中的应用进行综述, 重点讨论了基于人多能干细胞 (hPSCs) 的脑类器官模拟体外 TBI 模型和嵌合动物 TBI 模型研究进展, 以期脑类器官应用于 TBI 损伤的研究及治疗提供新思路。

【关键词】 脑类器官; 创伤性脑损伤; 移植

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 05-0690-07

Application of brain organoids in the study of traumatic brain injury

LIU Ke^{1,2}, GUO Wenwen^{1,2}, WANG Yinghua^{2,3}, ZHANG Yanying¹, WANG Yongfeng¹, ZHAO Ya^{2*}, SHI Changhong^{1,2*}

(1. the First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China.

2. Laboratory Animal Center, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032.

3. School of Medicine, Yan'an University, Yan'an 716000)

Corresponding author: SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn; ZHAO Ya. E-mail: 15702954323@163.com

【Abstract】 Traumatic brain injury (TBI) is the destruction of normal brain functions and/or pathological injury of brain tissue caused by external force. Because of the irreversible loss of functional neurons and nerve tissue damage, the central nervous system has difficulty repairing and regenerating after trauma, and the prognosis of TBI patients has serious sequelae. The existing TBI models cannot represent the characteristics of the human brain. Although many preclinical studies of TBI therapy have been successful, few have led to clinical translation. As a self-assembled 3D tissue with a collection of stem cells and organ-specific cell types, brain organoids simulate the structure and function of the natural brain to a certain extent. They effectively resolve the limitations of tissue acquisition in the human central nervous system and the mismatch of biological characteristics between humans and animals in TBI research. Therefore, in this review, we summarize the generation, characteristics, and application of brain organoids as TBI models and focus on the research

【基金项目】 陕西省创新能力支持计划 (2021PT-037), 军队实验动物专项课题 (SYDW2018-01)。

Funded by Shaanxi Province Innovation Capacity Support Plan (2021PT-037), Special Topic of Military Experimental Animals (SYDW2018-01)。

【作者简介】 刘可 (1993—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 神经嵌合小鼠模型制备及应用。Email: 1367723799@qq.com

【通信作者】 师长宏 (1973—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 疾病动物模型的制备与评价。Email: changhong@fmmu.edu.cn;

赵亚 (1992—), 女, 硕士, 助教, 研究方向: 疾病动物模型制备与评价。Email: 15702954323@163.com。

* 共同通信作者

progress of brain organoids simulated *in vitro* and chimeric animal models with TBI based on human pluripotent stem cells to provide new ideas for the application of brain organoids in the research and treatment of TBI injuries.

【Keywords】 brain organoids; traumatic brain injury; transplantation

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

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是一种由外力冲击导致的包括血脑屏障破坏、大量神经炎症、轴突损伤和病变等一系列复杂的脑组织病理学改变^[1]。据估计,全球每年有 5000 万 ~ 6000 万患者被诊断出患有 TBI,已成为严重的公共卫生负担^[2]。尽管几十年来已经有大量成功的临床前研究用于 TBI 治疗,但大多数 TBI 相关研究都是使用啮齿类动物模型,这类模型可以再现 TBI 的某些生理物理特征以及各种细胞之间的相互作用,但与人类相比,啮齿动物在脑几何形状、白质与灰质比例、细胞形态等脑结构以及细胞活性、损伤后促炎因子释放等脑功能方面均存在显著差异^[3-5]。因此,少有转化为临床应用^[6],凸显了人类和动物模型 TBI 之间的生物学差异,迫切需要一种能更好地概括人脑特征的新模型。目前,已有研究者构建人神经系统嵌合动物模型,用于相关研究^[7-8]。但这些模型大多是向动物模型脑内移植人胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs)/诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs) 来源的神经干细胞 (neural stem cells, NSCs)、神经元、神经胶质细胞等构建^[9-11]。虽然,这些细胞移植可部分重建动物模型神经回路,减少脑损伤,增强神经修复,是 TBI 的有效治疗方法^[7-11]。然而,细胞移植面临着移植后存活率低和神经分化不充分,且分散的细胞不能在受损区域聚集等一系列问题^[12-13],如何解决这些问题成为优化 iPSCs 诱导分化的重点。

同样来源于人 ESCs/iPSCs 的脑类器官由于可以模拟人脑生理组织结构和在一定程度上模拟人脑的功能,在生物学研究和医学应用领域引起了极大的关注^[14]。与传统的细胞移植比,脑类器官移植具有更多优势:具有皮质板状组织细胞排列可提供保护屏障,存在神经前体细胞池可作为神经发生和干细胞衍生营养因子的来源,已有 3D 结构利于指导神经元分化并防止异常增殖,具有更高的细胞存活率,拥有更好的多系神经分化,形成更强大的血管网络,以及对损伤区域有效的组织填充^[13-15]。相比神经干细胞,脑类器官可能更适合作为 TBI 后修复受损脑组织的移植供体。而且,脑类器官应用于 TBI 研究,能够有效解决人类中枢神经系统组织获

取的局限性以及人和动物之间的生物学特征不匹配问题^[16-17]。本文通过对脑类器官的产生、特性及其在 TBI 模型中的应用进展进行综述,以期对脑类器官用于创伤性脑损伤的治疗研究提供新思路。

1 脑类器官的产生及其应用

脑类器官是由人 ESCs/iPSCs 衍生的类器官,其自我更新和多向分化形成有组织性的结构,主要由神经祖细胞 (neural progenitor cell, NPC)、神经元和神经胶质细胞组成,类似于人类胎儿大脑^[18]。与传统的 2D 细胞培养相比较,脑类器官在细胞水平、组织结构和发育轨迹方面可以再现人的大脑发展过程,提供了模拟人脑发育和功能的独特机会^[19]。

1.1 脑类器官的建立

Lancaster 等^[20]在 2013 年报道了第一例 3D 人类脑类器官的生成,该研究团队将来自人胚胎组织的 ESCs 和来自成人组织的 iPSCs 首先聚集成拟胚体后,置于神经诱导培养基中诱导神经外胚层形成,待神经外胚层形成后,转移到基质胶中以扩张神经上皮。最后,将这些组织在旋转生物反应器中培养,以增强营养吸收,用于进一步成熟和保存。目前,研究者已在体外成功建立人中脑类器官、人小脑类器官、人皮质类器官等,可再现人脑特定区域之间的结构和功能以及相互作用的 3D 脑类器官,并用这些 3D 脑类器官研究大脑发育过程以及神经网络连接,探索神经系统疾病发病机制并寻找其治疗方法^[21-23]。研究人员共同培养了内侧神经节神经元和皮质类器官,产生了融合的皮质类器官,单细胞 RNA 测序和 ATAC 序列分析证明了这些融合的皮质类器官与胎儿脑组织在转录组方面具有较高的相似性^[24]。内侧神经节隆起和皮质神经元之间的人类中间神经元迁移过程可以在这些融合的组织中重现,从而为人脑发育中人类中间神经元的迁移提供了更深入的了解^[25-26]。上述结果均说明 3D 脑类器官在神经功能通路探索和中枢神经系统疾病的研究方面有着巨大的潜力。

1.2 脑类器官在脑类疾病研究中的应用

已有研究证实,脑类器官可模拟遗传缺陷或感染性疾病引起的先天性脑畸形,以及神经退行性疾

病相关表征^[27-31]。例如,脑类器官暴露于寨卡病毒导致细胞增殖抑制、死亡增加、类器官大小急剧减小,并且表现出包括神经元变薄、顶面粘附连接中断和脑室腔扩张等一系列先天性寨卡综合征特征^[27]。还有研究者在由家族性阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)患者的 iPSCs 衍生的脑类器官中检测到了包括淀粉样斑块和神经原纤维缠结等病理异常特征,这一结果的发现证明了使用患者体细胞开发患者特异性体外 AD 模型的可行性^[28-29]。LRRK2 G2019S 基因突变与帕金森病(Parkinson's disease, PD)病理过程中多巴胺能神经元的进行性缺失有关,在由 iPSCs 诱导的具有 LRRK2 G2019S 突变的脑类器官中检测到了包括 pS129 突触核蛋白囊泡的异常定位和具有自噬标记的有丝分裂吞噬等在内的 PD 样病理学特征。并且, LRRK2 激酶抑制剂的治疗能够缓解磷酸化 α -突触核蛋白的积聚和多巴胺能神经元死亡^[30]。这些研究,为脑类器官在发现靶向药物和有效的治疗干预等方面提供了新平台。

总之,3D 脑类器官在生理组织结构及神经功能方面一定程度上可以模拟正常及疾病状态下的人脑发育及功能,培养大量一致性高的 3D 脑类器官,为进一步探究脑类疾病的发病机制以及寻找其治疗策略提供可能。

2 脑类器官在 TBI 模型中的应用

TBI 作为一种致死率和致残率均较高的脑组织损伤疾病,由于药物治疗难以逆转创伤后的神经元丢失和神经组织病理性改变,重度 TBI 患者存在后遗症多、生活质量低等问题^[32]。目前已有动物模型难以高度还原人脑损伤的变化。最近有研究者将人多能干细胞(human pluripotent stem cells, hPSCs)衍生的 3D 脑类器官移植到控制性皮质冲击模型(cortical impact injury, CCI)的重度联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiencies, SCID)小鼠病变脑中,改善了模型小鼠空间学习能力和记忆缺陷^[15],为 TBI 治疗提供了崭新的思路——3D 脑类器官治疗重度 TBI。人脑类器官可再现正常神经发育,并在很大程度上模仿了大脑的结构,用于 TBI 治疗及研究有着独特优势^[14]。建立体外 TBI 脑类器官模型,为直观研究复杂三维结构下多种细胞类型的相互作用以及损伤条件下引起的分子变化提供可能^[33-34]。TBI 模型在体移植脑类器官,诱导脑类

器官分化,与宿主脑组织发生整合,迁移到不同脑区,并与宿主神经元建立突触连接,获得电生理成熟,可减轻 TBI 脑损伤带来的危害,促进 TBI 后神经功能的恢复^[14-15,35]。

2.1 体外培养 3D 脑类器官模拟 TBI

由于早期体外研究使用的永生化细胞系或原代细胞,不能再现不同类型细胞间相互作用,也无法模拟细胞外基质环境。并且从模型动物中获取的离体组织,由于物种差异,并不能真实反应人脑^[36-37]。而 hPSCs 衍生的脑类器官技术的出现无疑在一定程度上解决了早期体外研究的缺陷,为研究神经疾病的发展提供了新策略,可更好地模拟人类疾病。

目前,可以通过向体外培养 3D 脑类器官施加剪切变形、压缩和重力下落等刺激制备 TBI 模型,这些体外模型可再现某些与 TBI 临床患者及动物模型相关的反应,说明利用体外培养的 3D 脑类器官有望应用于 TBI 病理机制及治疗方法研究^[38-39]。有研究者开发了一种基于 3D 培养的人 iPSCs 衍生 NPCs 的体外轻度 TBI 建模系统,以通过 3D 打印的微型重物下落冲击装置来评估单次和重复轻度 TBI 损伤后的效果。研究发现,人类小胶质细胞与神经球的 3D 共培养模型在经历两次冲击后,小胶质细胞活化引起慢性神经炎症,星形胶质细胞呈现出胞质肥大的反应性星形胶质细胞形态。许多分泌的趋化因子和细胞因子在撞击后上调,包括巨噬细胞游走抑制因子、趋化因子配体 5、白细胞介素 18、巨噬细胞炎症蛋白-1 α/β 、白细胞介素 6 和白细胞介素 8,这与临床 TBI 患者和动物实验结果高度一致^[33]。

CCI 是啮齿类动物中应用最成熟、最广泛的 TBI 模型之一,能够通过控制与冲击相关的参数,如接触速度、停留时间和深度,以调节损害的严重程度。Ramirez 等^[34]开发一种基于人脑类器官的 CCI 模型,作为一种改进的体外系统来研究 TBI。研究人员使用一个空的小鼠颅骨作为支撑,颅骨内部填充的琼脂糖-明胶混合物模拟脑实质,脑类器官通过颅骨窗口放置在脑实质顶部。小鼠颅骨被安装在立体定位框架中,按照速度(4 m/s)、停留时间(200 ms)和深度(1 mm),对 CCI 设备进行校准,以产生一定程度的冲击。CCI 后导致脑类器官神经元特异性烯醇化酶显著累积、裂解胱天蛋白酶 3 增加、微管关联蛋白 2 免疫反应性降低,以及星形胶质细胞反

应性肥大状态的转变,证明了优化的 CCI 方法可以诱导脑类器官中 TBI 的标志性特征,包括神经元损伤、神经元丢失和星形胶质细胞增生,再现了与人 TBI 相关的各种大脑异常。

尽管体外培养的 3D 脑类器官模拟体外 TBI 模型的建立已经取得了初步成功,但是同其他体外模型一样,存在一定的局限性。首先,TBI 的复杂性不能在体外完全模拟。大脑中不仅存在神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞,也存在许多其他免疫细胞,如中性粒细胞和巨噬细胞,以及脑微血管内皮细胞也同样参与了疾病的进展^[4]。其次,体外模型也无法模拟血脑屏障被破坏后导致的免疫细胞渗透和疾病的恶化,以及受损神经元或星形胶质细胞与其他成分之间的相互作用^[40]。并且,行为学评价对于评估 TBI 后的认知、感觉运动和情绪功能的短期和长期影响至关重要,然而以目前的研究手段还无法实现体外模型的行为学评估^[33]。由于脑类器官体外模拟 TBI 模型存在的各种局限性,建立体内 3D 脑类器官嵌合动物 TBI 模型显得尤为重要。

2.2 在体移植 3D 脑类器官治疗 TBI

最近关于人脑类器官移植啮齿动物的报道为建立人脑类器官嵌合动物体内 TBI 模型提供了可能。研究表明,将 3D 人脑类器官移植到小鼠的表层皮质,人脑类器官表现出进行性神经元分化和成熟、胶质生成以及轴突向宿主大脑多个区域的生长^[14]。移植后定期观察 3D 人脑类器官与小鼠的表层皮质功能性神经网络和血管形成,开发了内源性血管化的脑类器官体内模型,克服了体外培养的 3D 人脑类器官缺乏血液循环的限制^[16]。研究人员将优化培养后产生的小体积(少于 5 个神经管)人脑类器官注射到 SCID 小鼠内侧前额叶皮层,移植的脑类器官存活,并在 1 个月内将超过 4.5 mm 长的投射延伸到基底脑区,在 3 个月内获得脑细胞特性,在 5 个月内获得电生理成熟。移植脑类器官产生的神经元经历快速分化,并通过与宿主神经元形成相互突触连接而在功能上整合到小鼠神经回路中^[14]。移植脑类器官不同类型细胞在宿主脑中持续分化成熟和移植区域外神经元广泛的轴突延伸以及区域特异性的长投射的成功,为人脑类器官嵌合小鼠体内 TBI 模型的建立以及脑损伤修复治疗提供了重要条件。

TBI 导致了神经组织的永久性缺损,鉴于损伤后仅有限的内源性神经干细胞能够增殖分化到受

损部位,因此通过人脑类器官移植为大脑损伤部位输送外源性脑细胞,有望成为潜在的 TBI 后脑修复疗法^[41]。具体来说,植入的脑类器官不仅能够取代丢失的神经细胞群,还能提供神经营养支持,有望重建和修复受损的大脑。Wang 等^[35]利用活栓冲头在大鼠大脑的右侧运动皮质形成直径 3 mm、深度 2 mm 的空腔,成功制备 TBI 运动功能障碍模型,并将人脑类器官移植到受损的运动皮质内,以探讨脑类器官移植治疗脑损伤的可行性、有效性和潜在机制。移植后,来自脑类器官中的细胞具有多系分化的潜力,能够模拟体内大脑皮质发育,支持运动皮质区域特异性重建,形成神经递质释放相关神经元,同时沿胼胝体广泛迁移到皮质、丘脑和海马等不同大脑区域。此外,脑类器官移植介导的同侧海马中突触后膜蛋白(postsynaptic density protein 95, PSD-95)和突触素(synapsin, SYN)神经连接蛋白以及脑源性神经营养因子 BDNF、神经生长因子 NGF 和表皮生长因子 EGF 等神经营养因子上调,有助于脑损伤后神经发生和外源性神经修复的增强^[35]。Bao 等^[15]报道了一种在 CCI 诱发的病变区域植入脑类器官的新方法。移植 2 个月后,植入的脑类器官已整合到损伤小鼠的脑周围,受损区域的脑类器官同样表现出神经分化、电生理活动以及血小板内皮细胞黏附分子 PECAM-1/CD31 标记的血管化。此外,还观察到胶质瘢痕的减少。胶质瘢痕形成是影响神经纤维和神经元再生的重要因素之一,撞击后,尤其是损伤区域存在大量胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)标记的星形胶质细胞。移植 2 个月后观察到脑类器官与宿主小鼠脑交界区 GFAP 表达的降低,显示移植有助于改善局部状况,可减轻轴突生长和再生障碍,促进神经修复。Morris 水迷宫和被动回避测试证实了 CCI 后小鼠的记忆和空间学习能力的改善^[15]。因此,脑类器官移植被认为是一种逆转创伤后神经元丢失、提高学习记忆能力的潜在疗法。

TBI 后在体移植的脑类器官,神经干细胞相关标记物 SOX2、Nestin 表达降低,成熟神经元标记物 NeuN、星形胶质细胞标记物 GFAP、前板/深层神经元标记物 TBR1 和表层神经元标记物 SATB2 表达升高,证明了移植脑类器官的皮质分化与成熟。并生成胆碱能神经元和谷氨酸能神经元等神经递质相关神经元,增强 PSD-95 和 SYN 的神经连接^[14-16]。因此,脑类器官移植后,可在体内进一步分化成熟,

并产生有功能的神经元、神经胶质细胞并分泌相关神经营养因子,进而改善 TBI 引起的神经元丢失,促进神经网络恢复,降低神经炎症,有助于 TBI 后学习记忆、情感以及运动功能恢复^[35,41]。尽管脑类器官移植对于 TBI 导致的脑损伤有一定的治疗及修复作用,但与人神经干细胞移植入啮齿类动物大脑类似,3D 脑类器官仍存在发育成熟缓慢、虽有整合但功能缺陷等问题^[41],应用于 TBI 后治疗还有很长一段路需要走。

3 前景及挑战

随着干细胞技术的发展,从人 ESCs/iPSCs 产生的各种类器官获得了越来越多的关注。产生的类器官既可以模拟体内器官的细胞结构、细胞间相互作用和发育,也可以用于相关疾病研究^[42]。与特定干细胞衍生单一细胞类型的传统细胞培养不同,由 ESCs/iPSCs 衍生的脑类器官包含多种细胞类型,能够形成类似人类大脑的组织形态,显示出强大的神经连接性和功能性,以模拟体内大脑发育并表现体内大脑区域的特征^[43]。创伤性脑损伤研究同样受益于脑类器官的发展。但现有 3D 脑类器官应用于 TBI 有关研究,仍存在一些问题。例如,在体外培养的 3D 脑类器官因缺乏免疫细胞以及脑微血管内皮细胞等非神经干细胞来源细胞,导致无法完整模拟 TBI 的复杂性,并且不能评估 TBI 后行为学改变,限制其应用^[44]。在体移植 3D 脑类器官可有效地填充病变缺失部位并恢复病变区域中宿主神经元的功能,但其治疗及修复效果仍然有限^[41]。

因此,3D 脑类器官应用于 TBI 相关研究,还有一系列问题待进一步探索:(1)脑类器官与小胶质细胞联合作用。TBI 后,由小胶质细胞参与的大脑神经炎症反应是引起神经元变性和功能性脑缺陷的主要原因之一,但脑类器官在体外诱导产生的多种细胞类型并不包括小胶质细胞,导致中枢神经系统免疫环境难以建立^[45]。如何将小胶质细胞与脑类器官体外共培养或者在体共移植,使小胶质细胞更好地迁移到脑类器官中以精确模拟 TBI 后损伤反应,并为寻找 TBI 治疗新方案提供良好模型,是未来研究热点之一。(2)如何与基因编辑技术有效结合。在 TBI 相关研究中,由于遗传多态性的不同可能与 TBI 预后结果相关,将携带特定多态性或突变的脑类器官用于 TBI-类器官模型,进而剖析特定基因变体在 TBI 病理学中的作用,有望使用个性化

医学方法预测 TBI 病情发展^[46]。而且是否可以通过引入遗传操作,增强移植细胞对内源信号的反应性和敏感性继而提高移植有效性,同样值得深入探究。(3)TBI 后脑类器官移植时间。与阿尔茨海默病、帕金森病等其他中枢神经系统疾病模型不同,TBI 诱导的急性损伤期的快速炎症反应会影响脑类器官增殖、分化和成熟,小胶质细胞活化也会干扰神经发生^[47]。因而避免 TBI 后的快速炎症风暴对于脑器官移植是必要的。但也有研究表明在 TBI 后立即移植,脑类器官与宿主脑同样可以很好地整合^[35]。因此,合适的植入时间有待进一步的研究。(4)移植类器官的大小。早期产生的脑类器官体积较大,导致移植治疗应用困难,甚至脑类器官在宿主脑内有过度生长风险^[14]。将脑类器官剪切成体积更小且大小均匀的球体后进行移植,可能会获得更好的移植效果。(5)如何更好模拟 TBI 进展并在体观察人脑类器官发育。现有的体内研究都是将体外培养的脑类器官移植到 TBI 后受损动物大脑皮质中,探讨治疗脑损伤的可行性、有效性和潜在机制,还未有报道在脑类器官移植后的嵌合动物基础上再给予 TBI,研究大脑损伤对人脑类器官体内的直接作用。但由于移植后脑类器官存活并经历分化成熟,能够与宿主神经元形成相互突触连接而在功能上整合到宿主神经回路中,并通过不同的脑区延伸长投射^[35],因而建立移植后脑类器官嵌合小鼠模型,可为今后研究 TBI 对人来源细胞的原发性损伤、继发性损伤以及神经炎症的体内直接作用开辟新的途径,为脑类器官移植治疗脑损伤提供第一手临床前证据。

参 考 文 献 (References)

- [1] Jean A, Nyein MK, Zheng JQ, et al. An animal-to-human scaling law for blast-induced traumatic brain injury risk assessment [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(43): 15310-15315.
- [2] Hawryluk GWJ, Rubiano AM, Totten AM, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury: 2020 update of the decompressive craniectomy recommendations [J]. Neurosurgery, 2020, 87(3): 427-434.
- [3] Li L, Luo Q, Shang B, et al. Selective activation of cannabinoid receptor-2 reduces white matter injury via PERK signaling in a rat model of traumatic brain injury [J]. Exp Neurol, 2022, 347: 113899.
- [4] Hamm RJ. Neurobehavioral assessment of outcome following traumatic brain injury in rats: an evaluation of selected measures [J]. J Neurotrauma, 2001, 18(11): 1207-1216.
- [5] Adembi C, Selmi V, Vitali L, et al. Minocycline but not

- tigecycline is neuroprotective and reduces the neuroinflammatory response induced by the superimposition of sepsis upon traumatic brain injury [J]. Crit Care Med, 2014, 42(8): e570-e582.
- [6] Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research [J]. Lancet Neurol, 2017, 16(12): 987-1048.
- [7] Dunkerson J, Moritz KE, Young J, et al. Combining enriched environment and induced pluripotent stem cell therapy results in improved cognitive and motor function following traumatic brain injury [J]. Restor Neurol Neurosci, 2014, 32(5): 675-687.
- [8] 王颖花, 赵亚, 郭文文, 等. 神经干细胞应用于 CCI 创伤性脑损伤模型修复的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(6): 867-872.
- Wang YH, Zhao Y, Guo WW, et al. Research progress of neural stem cells in repairing CCI traumatic brain injury model [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(6): 867-872.
- [9] Kawai M, Imaizumi K, Ishikawa M, et al. Long-term selective stimulation of transplanted neural stem/progenitor cells for spinal cord injury improves locomotor function [J]. Cell Rep, 2021, 37(8): 110019.
- [10] Barker RA, TRANSEURO consortium. Designing stem-cell-based dopamine cell replacement trials for Parkinson's disease [J]. Nat Med, 2019, 25(7): 1045-1053.
- [11] Kirkeby A, Parmar M, Barker RA. Strategies for bringing stem cell-derived dopamine neurons to the clinic: a European approach (STEM-PD) [J]. Prog Brain Res, 2017, 230: 165-190.
- [12] Tang H, Sha H, Sun H, et al. Tracking induced pluripotent stem cells-derived neural stem cells in the central nervous system of rats and monkeys [J]. Cell Reprogram, 2013, 15(5): 435-442.
- [13] Daviaud N, Friedel RH, Zou H. Vascularization and engraftment of transplanted human cerebral organoids in mouse cortex [J]. eNeuro, 2018, 5(6): ENEURO.0219-ENEURO.0218. 2018.
- [14] Dong X, Xu SB, Chen X, et al. Human cerebral organoids establish subcortical projections in the mouse brain after transplantation [J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(7): 2964-2976.
- [15] Bao Z, Fang K, Miao Z, et al. Human cerebral organoid implantation alleviated the neurological deficits of traumatic brain injury in mice [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6338722.
- [16] Mansour AA, Gonçalves JT, Bloyd CW, et al. An *in vivo* model of functional and vascularized human brain organoids [J]. Nat Biotechnol, 2018, 36(5): 432-441.
- [17] Lancaster MA. Brain organoids get vascularized [J]. Nat Biotechnol, 2018, 36(5): 407-408.
- [18] Velasco S, Kedaigle AJ, Simmons SK, et al. Individual brain organoids reproducibly form cell diversity of the human cerebral cortex [J]. Nature, 2019, 570(7762): 523-527.
- [19] Lancaster MA, Knoblich JA. Generation of cerebral organoids from human pluripotent stem cells [J]. Nat Protoc, 2014, 9(10): 2329-2340.
- [20] Lancaster MA, Renner M, Martin CA, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly [J]. Nature, 2013, 501(7467): 373-379.
- [21] Jo J, Xiao Y, Sun AX, et al. Midbrain-like organoids from human pluripotent stem cells contain functional dopaminergic and neuromelanin-producing neurons [J]. Cell Stem Cell, 2016, 19(2): 248-257.
- [22] Qian X, Nguyen HN, Song MM, et al. Brain-region-specific organoids using mini-bioreactors for modeling ZIKV exposure [J]. Cell, 2016, 165(5): 1238-1254.
- [23] Qian X, Jacob F, Song MM, et al. Generation of human brain region-specific organoids using a miniaturized spinning bioreactor [J]. Nat Protoc, 2018, 13(3): 565-580.
- [24] Xiang Y, Tanaka Y, Patterson B, et al. Fusion of regionally specified hPSC-derived organoids models human brain development and interneuron migration [J]. Cell Stem Cell, 2017, 21(3): 383-398.
- [25] Miura Y, Li MY, Birey F, et al. Generation of human striatal organoids and cortico-striatal assembloids from human pluripotent stem cells [J]. Nat Biotechnol, 2020, 38(12): 1421-1430.
- [26] Andersen J, Revah O, Miura Y, et al. Generation of functional human 3D cortico-motor assembloids [J]. Cell, 2020, 183(7): 1913-1929.
- [27] Ming GL, Tang H, Song H. Advances in zika virus research: stem cell models, challenges, and opportunities [J]. Cell Stem Cell, 2016, 19(6): 690-702.
- [28] Jorfi M, D'Avanzo C, Tanzi RE, et al. Human neurospheroid arrays for *in vitro* studies of Alzheimer's disease [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2450.
- [29] 李少创, 韩诚, 秦亚莉, 等. 阿尔茨海默病实验动物模型评述 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(1): 131-145.
- Li SC, Han C, Qin YL, et al. A review of experimental animal models of Alzheimer's disease [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(1): 131-145.
- [30] Kim H, Park HJ, Choi H, et al. Modeling G2019S-LRRK2 sporadic parkinson's disease in 3D midbrain organoids [J]. Stem Cell Rep, 2019, 12(3): 518-531.
- [31] 郭文文, 赵亚, 白敏, 等. 神经干细胞移植在神经退行性疾病中的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(2): 274-282.
- Guo WW, Zhao Y, Bai M, et al. Research progress of neural stem cell transplantation in neurodegenerative diseases [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(2): 274-282.
- [32] Golub VM, Reddy DS. Post-traumatic epilepsy and comorbidities: advanced models, molecular mechanisms, biomarkers, and novel therapeutic interventions [J]. Pharmacol Rev, 2022, 74(2): 387-438.
- [33] Shi W, Dong P, Kuss MA, et al. Design and evaluation of an *in vitro* mild traumatic brain injury modeling system using 3D printed mini impact device on the 3D cultured human iPSC derived neural progenitor cells [J]. Adv Healthc Mater, 2021, 10(12): e2100180.

[34] Ramirez S, Mukherjee A, Sepulveda S, et al. Modeling traumatic brain injury in human cerebral organoids [J]. Cells, 2021, 10 (10): 2683.

[35] Wang Z, Wang SN, Xu TY, et al. Cerebral organoids transplantation improves neurological motor function in rat brain injury [J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(7): 682-697.

[36] Cater HL, Gitterman D, Davis SM, et al. Stretch-induced injury in organotypic hippocampal slice cultures reproduces *in vivo* post-traumatic neurodegeneration: role of glutamate receptors and voltage-dependent calcium channels [J]. J Neurochem, 2007, 101(2): 434-447.

[37] Wang HC, Ma YB. Experimental models of traumatic axonal injury [J]. J Clin Neurosci, 2010, 17(2): 157-162.

[38] Bar-Kochba E, Scimone MT, Estrada JB, et al. Strain and rate-dependent neuronal injury in a 3D *in vitro* compression model of traumatic brain injury [J]. Sci Rep, 2016, 6: 30550.

[39] Tang-Schomer MD, White JD, Tien LW, et al. Bioengineered functional brain-like cortical tissue [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(38): 13811-13816.

[40] Hamilton KA, Santhakumar V. Current *ex vivo* and *in vitro* approaches to uncovering mechanisms of neurological dysfunction after traumatic brain injury [J]. Curr Opin Biomed Eng, 2020, 14: 18-24.

[41] Bao Z, Liu Y, Chen B, et al. Prokineticin-2 prevents neuronal cell deaths in a model of traumatic brain injury [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 4220.

[42] Yang Q, Hong Y, Zhao T, et al. What makes organoids good models of human neurogenesis? [J]. Front Neurosci, 2022, 16: 872794.

[43] Jacob F, Schnoll JG, Song H, et al. Building the brain from scratch; engineering region-specific brain organoids from human stem cells to study neural development and disease [J]. Curr Top Dev Biol, 2021, 142: 477-530.

[44] LaMontagne E, Muotri AR, Engler AJ. Recent advancements and future requirements in vascularization of cortical organoids [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 1048731.

[45] Zhang W, Jiang J, Xu Z, et al. Microglia-containing human brain organoids for the study of brain development and pathology [J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(1): 96-107.

[46] Cortes D, Pera MF. The genetic basis of inter-individual variation in recovery from traumatic brain injury [J]. NPJ Regen Med, 2021, 6(1): 5.

[47] Srinivasan G, Brafman DA. The emergence of model systems to investigate the link between traumatic brain injury and Alzheimer's disease [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 813544.

[收稿日期] 2022-12-28

《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;被中国生物医学文献数据库、《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。



北京航空航天大学
BEIHANG 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:

我们谨此将通知: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《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了14个学科的核心刊表,并逐一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。北京地区十九所高校图书馆、中国科学院文献情报中心、重庆维普资讯有限公司、中国人民大学书报资料中心、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价相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量(全文、摘要)、被频率(全文、摘要)、被引量、他引量(期刊、博士论文)、影响因子、他影响因子、5年影响因子、5年他影响因子、特征因子、论文影响分值、论文被引指数、引引指数、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142亿余篇次,涉及期刊13764种,参加核心期刊评审的学科专家1万多位,经过定量评价和定性评价,从我国正在出版的中文期刊中评选出1890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,主要是为图书情报界、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。

原稿
提交



《中文核心期刊要目总览》2020年版编委会
2021年3月
图书馆