

胡凌峰,柳洁,范胜涛. NHP 实验动物在神经科学领域的应用及挑战 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(1): 151-157.
Hu LF, Liu J, Fan ST. Application and challenges of NHP laboratory animals in neuroscience [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(1): 151-157.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.01.020

NHP 实验动物在神经科学领域的应用及挑战

胡凌峰,柳洁,范胜涛*

(中国医学科学院医学生物学研究所,药物安全性评价研究中心,昆明 650118)

【摘要】 目前,非人灵长类动物(NHP)在实验动物中的地位越来越重要,尤其是在神经科学领域的运用越来越被重视,包括在大脑发育研究、神经退行性疾病以及精神疾病等领域,凭借这种实验动物取得了许多重大的突破,但是随着其养殖和运用范围的增长,其生物安全问题和动物伦理问题应当被重视,本文从 NHP 的概述、在神经科学领域运用、养殖与操作和动物伦理几个方面归纳总结了非人灵长类实验动物在神经科学领域中的应用以及面临的挑战。

【关键词】 非人灵长类动物;神经科学;实验动物;动物伦理

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 01-0151-07

Application and challenges of NHP laboratory animals in neuroscience

HU Lingfeng, LIU Jie, FAN Shengtao*

(Center for Drug Safety Evaluation and Research, Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming 650118, China)

【Abstract】 Non-human primates (NHP) are becoming increasingly important laboratory animals, especially in the field of neuroscience, where many significant breakthroughs have been made, including research on brain development, neurodegenerative diseases, and psychiatric disorders. However, as their breeding and use grows, biosafety and animal ethics issues should be considered. This review summarizes the application and challenges of NHP laboratory animals in the neuroscience field from the aspects of an NHP overview, feeding and operation, biosafety, and animal ethics.

【Keywords】 non-human primates; neuroscience; laboratory animals; animal ethics

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

非人灵长类动物(non-human primates, NHP), 属于哺乳纲、灵长目,灵长目下分猿猴亚目和猿亚目,猿亚目按分布规律可分为新大陆猴和旧陆猴两类^[1]。虽然几种不同类型的灵长类动物都有被用作实验动物,但旧陆猴特别是恒河猴,在所有 NHP 中是养殖最丰富且最常用的,其次为食蟹猴、狨猴等。NHP 与人类在病理生理学之间具有很强的相似性,作为转化医学、药物临床前研究的重要组成部分和重要实验动物^[2-3],其基因相似程度达到

75.0%~98.5%。在某些情况下,NHP 是研究复杂代谢、神经科学和传染性疾病最合适甚至唯一的动物模型^[3-4]。啮齿类动物(大鼠、小鼠)虽仍是在生物学以及医学研究中应用最广泛的实验动物,并且在过去以及现在为许多科学问题的研究做出了卓越的贡献,但因为在生理形态、大小、代谢系统、免疫系统与人类存在较大差异,作为动物模型存在一定的局限性。例如,在感染性疾病的研究中,许多病原体如 HIV 及新型冠状病毒等,对各自的宿主

【基金项目】 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(CIFMS2021-I2M-1-024);生物医药领域科技计划(202002AA100009);云南省技术创新人才项目(202005AD160006);云南省基础研究重点项目(202001AS070047)。

【作者简介】 胡凌峰(1998—),男,硕士研究生,研究方向:神经生物学。E-mail: 13187715267@163.com

【通信作者】 范胜涛(1981—),男,副研究员,硕士生导师,研究方向:动物疾病模型及药物评价。E-mail: fst@imbcams.com.cn

和受体呈高度专一性,用小鼠等啮齿动物不能有效地构建感染性疾病模型,由此需要更加接近人类的实验动物^[5],在神经科学或者是行为学研究中,小型的啮齿动物相较于人类而言,大脑结构和功能的复杂性差异较大,特别是在社交行为、心理疾病、精神疾病的建模中,啮齿动物往往难以构建和复制复杂的动物模型^[6],并且与实际情况存在差距,不能真实地反映出人类的真实行为和疾病表现,而 NHP 有着与人类更接近、更复杂的大脑功能,具有极高的学习能力,能够很好地模拟和构建复杂的行为学和精神疾病模型。

1 NHP 实验动物在神经科学领域的应用

NHP 广泛用于各种疾病动物模型,包括癌症、感染、老化以及神经疾病等^[7-12]。尤其在 2019 年爆发的新型冠状病毒肺炎疫情中,NHP 作为最重要的疾病动物模型在新型冠状病毒病理学研究和疫苗研发中发挥了重大作用^[13-14],是抗击疫情不可缺少的重要助力,可以得知,NHP 实验动物在预防、整治、研究人类新发传染性疾病中十分关键。除此之外,NHP 是人类衰老研究中最重要模型,虽然多种不同的动物模型已被用于探索衰老过程和原因(如酵母、蛔虫、果蝇、大鼠),但包括小鼠在内的常用实验动物由于种属差异、自身形态、生理的局限性,并不能有效地还原人类衰老的过程,尤其是大脑和神经元的变化过程,而 NHP 与人类在发育上的高度相似以及在衰老过程中能够自发的出现与人类相同或相似的疾病,并且在寿命方面也较为适中^[9]。同时,NHP 还是研究人类神经系统疾病,尤其是脑相关疾病的首选,因为其大脑体积以及结构与人类更为接近,并且能够完成多种复杂的行为学分析,在研究神经系统致病机制和药物靶点开发中发挥着重要的作用^[15-16]。

1.1 神经退行性疾病 NHP 模型

虽然啮齿类或者是其他小型动物仍是研究神经科学经典的模式动物,但 NHP 已经应用在许多神经疾病研究中。帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种典型的神经退行性疾病,在我国帕金森病患者已经超过 300 万,并且随着老龄化加剧,预计患者数量在未来仍会有较大的增长。在帕金森相关研究中就有使用 NHP 构建模型,通过 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导 NHP 建模是构建 NHP-PD 模型的金标准,这种 NHP-PD 模型能够表

现出与人一样的症状,如左旋多巴胺缺乏导致的震颤麻痹等,并且能够很好地表达和检测到 α -突触核蛋白^[17]——一种在 PD 诊断和治疗中被证明有前景的生物标志物^[18],并且 NHP 还是研究 PD 相关药物或治疗方法的重要模型,可用 NHP 震颤动物模型筛选抗震颤性麻痹的药物,此外 PD 的干细胞疗法也可以在 NHP 模型中进行疗效和安全性验证^[19]。

除 PD,在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)研究中 NHP 也是极为重要的模型,AD 是世界第一大神经退行性疾病,目前尚无一款针对 AD 确切有效的药物上市,绝大部分的药物申报都终止在临床二期,虽然少部分进入了临床三期,但是基本上都因为疗效欠缺而失败^[1,20-21],AD 的发病机制和确切的病因至今仍未完全被证实,但目前已提出多种假说,验证出了多个基因参与疾病的整个发生发展过程,如 Apoe、Trem2 中某些突变型会导致 AD 发病率增加 2~4 倍^[22-24],因此需要更好的更具有代表性的 AD 动物模型,从而加快 AD 药物研发、发现新的生物标志物及相应发病机制研究。AD 研究中应用最多的模型是转基因小鼠或大鼠,转基因动物因为携带了 AD 的遗传相关发病基因,在模拟 AD 时一定程度上能够代表家族性 AD^[25-26](通常发病年龄<65 岁),但对于真实世界中发病占比较多的散发性 AD(通常发病年龄>65 岁),啮齿动物转基因模型由于动物本身的寿命较短,且转基因模型发病较快,通常能在早期检测到 A β 斑块的快速积累^[27],而散发性 AD 一般都是晚发的,因此不是最佳的 AD 模型^[12,28]。针对一些假说而言,NHP 比啮齿类有着天然的优势,自由基假说表明,老年人中老化的线粒体会产生过度的活性氧(ROS)而导致大量的自由基破坏细胞膜,最终导致细胞凋亡。老年动物中能够发现一些出现认知障碍的自然衰老的动物模型,出现于超过 2 年的大鼠或者 16 岁以上的猴中^[29]。老年猴具有更加明显的 AD 行为学特征,对其进行学习能力和认知能力的检测更加准确,与人类的情况更相似,但由于猴资源的稀缺,并且长时间养殖所花费的资金和人力较多,导致老年猴在市场上价格也是极高的。NHP 模型在开发 AD 药物中有很高的价值,在 AD 药物开发中一些候选药物在啮齿动物模型中有效且不同程度地延缓了疾病进展^[21],但这些看似有希望的抗 AD 药物的疗效基本不能在人身上复现,这种现象可能是由于啮齿动物与人类的差异导致的,在基因层面上,啮齿类动物

与人类的基因差异并非特别大,但在生理和组织结构上却有巨大的差异,并且在认知学习能力训练中较为困难,可能正是这些差异导致了 AD 药物临床试验的失败,而 NHP 除了在生理和组织结构上更加接近人类以外,由于它们的视觉和大脑更加发达,能够训练其在 AD 临床评估中完成更加复杂的任务,采用更多的检测方法^[30]。通过注射 A β 寡聚物或其他方法诱导 NHP 的 AD 模型中,出现了较为完整的 AD 病理表现,包括斑块的出现、Tau 蛋白的过度磷酸化、神经元丢失、胶质细胞活化、突触营养不良等^[31](表 1)。

1.2 NHP 的精神疾病模型

动物模型在探索精神疾病的潜在机制方面发挥了至关重要的作用。精神疾病的发病机制在此前一直困扰着我们,经过多年的探索和研究,精神疾病已经从一种单纯的心理疾病成为了具有神经递质等分子调控以及具有一定遗传因素而产生的疾病^[35-36],相较于啮齿动物,NHP 有着更复杂的社会行为,并且能够表现出与人类更加相似的心理症状,是研究神经分裂症、抑郁症、自闭症等疾病的重要模式动物。胡新天团队通过 4 种刺激源(空间限制、恐吓、长时间照明、禁食)构建了慢性压力下导致的青春期抑郁样行为恒河猴模型,揭示了早期逆境环境会对神经系统造成潜在损害,并在成人或青少年时期经历慢性压力时导致进一步的抑郁症状^[37]。此外,抑郁症研究表明,大约在一半的抑郁患者中是由基因介导疾病发生的^[38],这说明通过转基因或者是基因编辑等技术产生动物模型是研究精神疾病的可行性手段和工具,值得进一步的开

发。自闭症是一种具有很强的与遗传相关的疾病^[39-40],中国科学院深圳先进技术研究院、麻省理工学院、中山大学和华南农业大学合作开发出了一种通过 CRISPR 基因编辑技术突变 *Shank3* 基因的自闭症食蟹猕猴模型,这种模型出现了大脑神经元功能连接减少,个体表现出社交回避、刻板行为等自闭症症状,将在未来进一步开发治疗自闭症的药物中起到重要作用^[41]。

1.3 NHP 的成瘾性模型

非人灵长类因为药物代谢与人类相似且寿命长,适用于药物滥用以及成瘾性行为和评价等研究^[42],猴对镇静剂及麻醉药品的依赖性与人较为接近,戒断症状较明显并易于观察,新型镇静剂在临床前研究中常用猴进行实验,以获得更加安全的剂量便于未来在人类受试者中开展临床研究^[43-44]。包括阿片类药物以及酒精等导致的成瘾现象,都可以通过使用 NHP 来研究其成瘾机制、损伤,开展治疗药物评价等^[42,45]。

1.4 NHP 的脑血管疾病模型

脑血管疾病有着进展迅速、高发病率、高致残率、高死亡率的特点,其中又以脑缺血性血管病最为多见,严重危害人类健康,开发更加合理、科学的脑血管疾病动物模型及卒中药物评价模型对攻克缺血性脑病有重要意义^[46]。细胞模型以及啮齿类动物模型是开发卒中药物的主要模型,但许多在这两个模型中获得的候选药物在后续临床表现不佳,因此引入 NHP 模型对于开发卒中药物以及手术验证十分关键^[47-49]。例如,Meloni 等^[50]通过短暂大脑中动脉闭塞(MCAO)手术方式对食蟹猴造模,验

表 1 散发型 NHP-AD 模型的建立以及表现
Table 1 Establishment and performance of a sporadic NHP-AD model

方法 Method	表现 Performance
16~17 岁恒河猴脑内注射 A β 42 (1 mg/mL) 和噻吩 (2 mg/mL) ^[32] Intracerebral injection of A β 42 (1 mg/mL) and thiophene (2 mg/mL) in rhesus monkeys aged 16~17 years	细胞内 A β 积累,神经元变性,胶质细胞增生,接受同样手术(空白)和实验组行为学表现无差异。 Intracellular A β accumulation, neuronal deformation, glial cell hyperplasia and no difference in behavioural performance between the group receiving the same surgery (blank) and the experimental group.
13~14 岁猕猴脑内共同注射脂多糖(LPS)与 A β 原纤维 ^[33] Intracerebral co-injection of lipopolysaccharide (LPS) with A β protofibrils in 13~14-year-old marmosets	2/3 的共注射猕猴中出现了慢性炎症和斑块,而只注射 A β 的没有出现斑块。 Chronic inflammation and plaque developed in two-thirds of co-injected marmosets, while no plaque developed in those injected with A β only.
给予年轻恒河猴(5~8 岁,无 AD 相关突变)连续 12 个月脑室内注射甲醛 ^[34] Young rhesus monkeys (5~8 years old, no AD-related mutations) were given intracerebroventricular injections of formaldehyde for 12 consecutive months	淀粉样蛋白 A β 阳性,神经炎样斑块,神经原纤维缠结(NFT)形成,Tau 蛋白过度磷酸化,神经元丢失和胶质细胞增生。 Amyloid β positivity, neuritis-like plaques, neurogenic fibrillary tangle (NFT) formation, Tau protein hyperphosphorylation, neuronal loss and glial cell proliferation.

证聚精氨酸肽-18 是否能够改善缺血性脑损伤后的恢复状况。

2 NHP 实验动物应用面临挑战

NHP 在实验动物中有着重要地位的同时,其生物安全也更加重要,以猿猴为代表的 NHP 相较于常用的啮齿类小鼠、大鼠,体积更大,活动空间更广,食物种类更加复杂,养殖难度更高,相关的实验技术和人员的要求也更为严格和复杂,并且其携带的疾病和病毒对人类具有高度的威胁性,因此在养殖培育、实验操作以及实验后处置等过程中尤其需要注重生物安全。与人体研究不同,非人灵长类动物研究允许完全控制实验环境,包括居住环境条件、饮食和行为互动包括群体间的社会行为,可能是因为人类与该模型在系统发育等密切相关,包括老年动物的处置以及后期的继续使用或者是养殖,需要专门的护理,包括涉及基因实验和生殖实验的实验体,其使用的高成本以及潜在的生物安全和伦理问题都受到人们的着重关注^[51]。

2.1 疫病监测安全

猕猴、食蟹猴等猕猴属动物是医学研究不可缺少的重要实验动物。自 1990 年以来,随着国际实验猴供求关系的转变和国内医学研究对实验猴需求量的加大,我国实验猴驯养繁殖进入快速发展阶段,实验猴驯养繁育种群数量不断增长,到目前已初具规模,而实验猴的养殖与培育存在相关的生物安全风险。根据不同种类实验猴的大小及生活习性,需安排相应的养殖空间、食物、温度和湿度等,并且需严格区别区分这些实验猴的身份,包括进行过实验的(造模、感染、疾病治愈等)和未实验的猴,新进入的动物应进行防疫隔离,NHP 的隔离时间一般为 40~60 d,确认不携带人兽共患病原后才可接收。养殖过程中需要进行严格的记录以满足相应的法规要求,包括动物医疗记录、繁殖记录、实验诱发疾病、研究记录等^[52]。并且在养殖中的管理人员、兽医人员以及饲养人员都需要经过严格的培训后才可上岗。非人灵长类由于在进化上与人类亲缘关系极为相近,因此人猴之间存在较多的人畜共患病,根据清华大学实验动物中心数据显示,与常用的啮齿类实验动物小鼠和大鼠相比,人与 NHP 间存在更多的共患疾病(表 2)。

规范的 SOP 和检疫流程是防止相关人畜共患疾病传播的关键,此前有报道动物园中养殖的猿猴

携带病毒,导致少数的饲养人员血清中猴泡沫病毒抗体检测阳性^[1],虽然实验猴养殖与动物园中猿猴的养殖模式和管理规范不同,但也要加强防范,定期检查养殖相关人员的健康状况。

2.2 实验操作安全

实验猴的使用有着严格的规定,并且要做好相应的记录。由于 NHP 相较于其他啮齿类小动物来说体型较大,具有一定的攻击性,需要由专业的人员捕捉并且配备大小合适的猴架,以固定住实验动物便于后续的给药操作或麻醉手术操作。特别是涉及感染性的操作时,应在符合相应的生物安全等级的实验室中进行,如动物感染性疾病模型^[53]。此外涉及转基因或基因编辑操作的实验猴或胚胎需

表 2 猴与大、小鼠人畜共患疾病种类及严重程度

Table 2 Varieties and severity of zoonotic diseases in monkeys, rats and mice

疾病 Diseases	猴 Monkey	大、小鼠 Rats, mice	严重程度 Severity
沙门菌病 Salmonellosis	√	√	低 Low
雅巴病及塔纳痘 Yaba disease and tana pox	√		低 Low
麻疹 Measles	√		低 Low
SV40	√		低 Low
鼠咬热 Rat-bite fever		√	低 Low
结核 Tuberculosis	√		中 Medium
病毒性肝炎 Viral hepatitis	√		中 Medium
细菌性痢疾 Bacterial dysentery	√		中 Medium
疟疾 Malaria	√		中 Medium
阿米巴痢疾 Amoebic dysentery	√		中 Medium
脑炎、心肌炎 Encephalitis, myocarditis		√	中 Medium
马尔保病 Marburger's disease	√		高 High
B 细胞感染症 B-cell infections	√		高 High
狂犬病 Rabies	√		高 High
淋巴细胞性脉络丛脑膜炎 Lymphocytic choroid plexus meningitis		√	高 High
流行性出血热 Epidemic haemorrhagic fever		√	高 High

注:√指有此种人畜共患病,严重程度分为低、中、高三级。
Note. √ refers to the presence of such zoonotic diseases and is classified as low, medium or high in severity.

要在特定的实验室或胚胎室进行实验。

2.3 实验后安全

通常大部分实验动物在实验后被处死,然而一些疾病模型需要研究治疗后观察其恢复情况,或是在一些疫苗的有效性安全性研究中,实验动物在免疫后需要长时间进行采样和健康监测,大部分都被重新饲养直至死亡。感染性疾病模型的动物需要证实其疾病已被完全治疗或者是失去感染力才能重新放回养殖地^[8]。转基因以及基因编辑得到的实验动物需要单独放回养殖或者是阻断其生育能力后再放回,避免非必要的子代出现或在整个群落中传递转入和编辑的基因^[54-55]。

2.4 NHP 使用伦理问题

动物福利和伦理问题一直是进行动物实验必须遵守和考量的,开展动物实验时应当向研究机构所在的实验动物福利伦理委员会提交审查后再进行。与啮齿类、鱼类等实验动物不同,NHP 与人类具有密切相关性,这种特性一方面对于科学,尤其对医学和生物学研究具有极大的推进和帮助,但同时也受到了动物福利和保护组织以及民众的关注,因此 NHP 的运用面临许多伦理和社会层面的压力与挑战。当需要使用 NHP 进行实验时,需要提供更充分的科学依据,并且开展伦理会进行讨论研究,最终得到伦理委员会的批准才能开始试验^[56]。开展伦理研究前必须充分考量这项研究运用 NHP 的必要性和意义,是否考虑到了 3R 原则,评估研究的伤害/受益比,在研究结束后,实验动物是否能得到很好的处置等。目前,国际上对使用 NHP 的标准并没有统一的规定,为了实现 NHP 运用的合理化,保护动物福利,同时实现科学研究的严谨性和创新性,在国际交流与合作上还需要更多地努力,进一步地减少实验动物运用中的不合理和违法行为,最终建立获得国际上认可的规范和法规^[57]。

3 结语

NHP 实验动物在未来将会持续发展,为我们解决更多小动物模型不能解决的科学问题,它们将会是我们探索和揭开大脑秘密的重要助力,同时 NHP 实验动物的运用也会面临挑战,生物安全和伦理问题都不能被忽视,随着相关的法律法规进一步的发展和完善,NHP 实验动物的潜力也会进一步被挖掘出来,解决更多神经科学领域的重要问题。

参考文献:

[1] Sandstrom PA, Phan KO, Switzer WM, et al. Simian foamy

virus infection among zoo keepers [J]. Lancet, 2000, 355 (9203): 551-552.

[2] Chen ZY, Zhang Y. Animal models of Alzheimer's disease: applications, evaluation, and perspectives [J]. Zool Res, 2022, 43(6): 1026-1040.

[3] Bliss-Moreau E, Amara RR, Buffalo EA, et al. Improving rigor and reproducibility in nonhuman primate research [J]. Am J Primatol, 2021, 83(12): e23331.

[4] Lu S, Zhao Y, Yu W, et al. Comparison of nonhuman Primates identified the suitable model for COVID-19 [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 157.

[5] 黄涛, 张海涛, 李志雄, 等. 非人灵长类动物在病毒感染模型中的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(2): 248-255.

Huang T, Zhang HT, Li ZX, et al. Research progress in non-human primate virus infection models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(2): 248-255.

[6] Leblanc H, Ramirez S. Linking social cognition to learning and memory [J]. J Neurosci, 2020, 40(46): 8782-8798.

[7] Dewi FN, Cline JM. Nonhuman primate model in mammary gland biology and neoplasia research [J]. Lab Anim Res, 2021, 37(1): 3.

[8] Jiang W, Wei C, Mou D, et al. Infant rhesus macaques as a non-human primate model of *Bordetella pertussis* infection [J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 407.

[9] Colman RJ. Non-human Primates as a model for aging [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(9): 2733-2741.

[10] Le Bras A. A NHP model of congenital Zika virus infection [J]. Lab Anim, 2022, 51(5): 128.

[11] Giffin MJ, Cooke K, Lobenhofer EK, et al. AMG 757, a half-life extended, DLL3-targeted bispecific T-cell engager, shows high potency and sensitivity in preclinical models of small-cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(5): 1526-1537.

[12] Sasaguri H, Hashimoto S, Watamura N, et al. Recent advances in the modeling of Alzheimer's disease [J]. Front Neurosci, 2022, 16: 807473.

[13] Trichel AM. Overview of nonhuman primate models of SARS-CoV-2 infection [J]. Comp Med, 2021, 71(5): 411-432.

[14] Corbett KS, Nason MC, Flach B, et al. Immune correlates of protection by mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates [J]. Science, 2021, 373 (6561): eabj0299.

[15] van Dam D, De Deyn PP. Non human primate models for Alzheimer's disease-related research and drug discovery [J]. Expert Opin Drug Discov, 2017, 12(2): 187-200.

[16] Croll L, Szabo CA, Abou-Madi N, et al. Epilepsy in nonhuman Primates [J]. Epilepsia, 2019, 60(8): 1526-1538.

[17] Purisai MG, McCormack AL, Langston WJ, et al. Alpha-synuclein expression in the substantia nigra of MPTP-lesioned non-human Primates [J]. Neurobiol Dis, 2005, 20(3): 898-906.

- [18] Brooks D, Tambasco N. Imaging synucleinopathies [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(6): 814–829.
- [19] Chen ZZ, Niu YY. Stem cell therapy for Parkinson's disease using non-human primate models [J]. *Zool Res*, 2019, 40(5): 349–357.
- [20] van Bokhoven P, de Wilde A, Vermunt L, et al. The Alzheimer's disease drug development landscape [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 186.
- [21] Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, et al. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 702–716.
- [22] Wingo AP, Liu Y, Gerasimov ES, et al. Integrating human brain proteomes with genome-wide association data implicates new proteins in Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(2): 143–146.
- [23] Zhou X, Chen Y, Mok KY, et al. Identification of genetic risk factors in the Chinese population implicates a role of immune system in Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(8): 1697–1706.
- [24] Jia L, Li F, Wei C, et al. Prediction of Alzheimer's disease using multi-variants from a Chinese genome-wide association study [J]. *Brain*, 2021, 144(3): 924–937.
- [25] Myers A, McGonigle P. Overview of transgenic mouse models for Alzheimer's disease [J]. *Curr Protoc Neurosci*, 2019, 89(1): e81.
- [26] Pang K, Jiang R, Zhang W, et al. An App knock-in rat model for Alzheimer's disease exhibiting A β and tau pathologies, neuronal death and cognitive impairments [J]. *Cell Res*, 2022, 32(2): 157–175.
- [27] Drummond E, Wisniewski T. Alzheimer's disease: experimental models and reality [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(2): 155–175.
- [28] Alzheimer's association. 2022 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(4): 700–789.
- [29] Hollander CF, Mos J. The old animal as a model in research on brain aging and Alzheimer's disease/senile dementia of the Alzheimer type [J]. *Prog Brain Res*, 1986, 70: 337–343.
- [30] Scott JT, Bourne JA. Modelling behaviors relevant to brain disorders in the nonhuman primate: are we there yet? [J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 208: 102183.
- [31] Forny-Germano L, Lyra e Silva NM, Batista AF, et al. Alzheimer's disease-like pathology induced by amyloid- β oligomers in nonhuman Primates [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(41): 13629–13643.
- [32] Li W, Wu YE, Min F, et al. A nonhuman primate model of Alzheimer's disease generated by intracranial injection of amyloid- β_{42} and thiorphan [J]. *Metab Brain Dis*, 2010, 25(3): 277–284.
- [33] Philippens IH, Ormel PR, Baarends G, et al. Acceleration of amyloidosis by inflammation in the amyloid- β marmoset monkey model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(1): 101–113.
- [34] Zhai R, Rizak J, Zheng N, et al. Alzheimer's disease-like pathologies and cognitive impairments induced by formaldehyde in non-human primates [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(14): 1304–1321.
- [35] Zwicker A, Denovan-Wright E, Uher R. Gene-environment interplay in the etiology of psychosis [J]. *Psychol Med*, 2018, 48: 1925–1936.
- [36] Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, et al. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(1): 9–20.
- [37] Zhang ZY, Mao Y, Feng XL, et al. Early adversity contributes to chronic stress induced depression-like behavior in adolescent male rhesus monkeys [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 306: 154–159.
- [38] Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression [J]. *Neuron*, 2014, 81(3): 484–503.
- [39] Thapar A, Rutter M. Genetic advances in autism [J]. *J Autism Dev Disord*, 2021, 51(12): 4321–4332.
- [40] Manoli DS, State MW. Autism spectrum disorder genetics and the search for pathological mechanisms [J]. *Am J Psychiatry*, 2021, 178(1): 30–38.
- [41] Zhou Y, Sharma J, Ke Q, et al. Atypical behaviour and connectivity in SHANK3-mutant macaques [J]. *Nature*, 2019, 570(7761): 326–331.
- [42] Ding H, Ko M. Translational value of non-human Primates in opioid research [J]. *Exp Neurol*, 2021, 338: 113602.
- [43] Creeley C, Dikranian K, Dissen G, et al. Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(Suppl 1): i29–i38.
- [44] Marion BM, Ghering JM, Dixon BC, et al. Comparison of alfaxalone-midazolam, tiletamine-zolazepam, and KetamineAcepromazine anesthesia during plethysmography in *Cynomolgus* macaques (*Macaca fascicularis*) and *Rhesus* macaques (*Macaca mulatta*) [J]. *Comp Med*, 2022, 72(4): 248–256.
- [45] Jimenez VA, Grant KA. Studies using macaque monkeys to address excessive alcohol drinking and stress interactions [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 122: 127–135.
- [46] Cook DJ, Tymianski M. Nonhuman primate models of stroke for translational neuroprotection research [J]. *Neurotherapeutics*, 2012, 9(2): 371–379.
- [47] Wu D, Chen J, Wu L, et al. A clinically relevant model of focal embolic cerebral ischemia by thrombus and thrombolysis in rhesus monkeys [J]. *Nat Protoc*, 2022, 17(9): 2054–2084.
- [48] Gao Y, Wu D, Liu D, et al. Novel acute retinal artery ischemia and reperfusion model in nonhuman Primates [J]. *Stroke*, 2020, 51(8): 2568–2572.
- [49] Sorby-Adams AJ, Vink R, Turner R. Large animal models of stroke and traumatic brain injury as translational tools [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2018, 315(2): R165–R190.

[50]Meloni BP, Chen Y, Harrison KA, et al. Poly-arginine peptide-18 (R18) reduces brain injury and improves functional outcomes in a nonhuman primate stroke model [J]. Neurotherapeutics, 2020, 17(2) : 627-634.

[51]Feng G, Jensen FE, Greely HT, et al. Opportunities and limitations of genetically modified nonhuman primate models for neuroscience research [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(39) : 24022-24031.

[52]Jeffrey D, Fortman TAH, Lisa C, et al. The laboratory nonhuman primate, 2nd edition [M]. Boca Raton: CRC Press; 2017.

[53]魏强, 秦川. 感染性疾病动物模型-观点与思考 [J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(1) : 1-4.
Wei Q, Qin C. Animal models for infectious diseases-perspective and thinking [J]. Chin J Comp Med, 2011, 21(1) : 1-4.

[54]许建香, 李宁. 转基因动物生物安全研究与评价 [J]. 生物工程学报, 2012, 28(3) : 267-281.
Xu JX, Li N. Biosafety assessment of genetically engineered animals: a review [J]. Chin J Biotechnol, 2012, 28(3) : 267-281.

[55]Liang W, He J, Mao C, et al. Gene editing monkeys: retrospect and outlook [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 913996.

[56]Prescott MJ. Ethics of primate use [J]. Adv Sci Res, 2010, 5(1) : 11-22.

[57]Mitchell AS, Hartig R, Basso MA, et al. International primate neuroscience research regulation, public engagement and transparency opportunities [J]. Neuroimage, 2021, 229: 117700.

[收稿日期]2023-04-19

(上接第 145 页)

[53]Jende JME, Groener JB, Rother C, et al. Association of serum cholesterol levels with peripheral nerve damage in patients with type 2 diabetes [J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(5) : e194798.

[54]Zhu F, Yang LZ. The association between the levels of thyroid hormones and peripheral nerve conduction in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2018, 126(8) : 493-504.

[55]Hussain G, Rizvi SA, Singhal S, et al. Serum levels of TGF-β1 in patients of diabetic peripheral neuropathy and its correlation with nerve conduction velocity in type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Metab Syndr, 2016, 10(1 Suppl 1) : S135-S139.

[56]Chu C, Zhao W, Zhang Y, et al. Low serum magnesium levels are associated with impaired peripheral nerve function in type 2 diabetic patients [J]. Sci Rep, 2016, 6: 32623.

[57]Jende JME, Groener JB, Kender Z, et al. Troponin T parallels structural nerve damage in type 2 diabetes: a cross-sectional study using magnetic resonance neurography [J]. Diabetes, 2020, 69(4) : 713-723.

[58]Jende JME, Mooshage C, Kender Z, et al. Troponin T is negatively associated with 3 tesla magnetic resonance peripheral nerve perfusion in type 2 diabetes [J]. Front Endocrinol, 2022,

13: 839774.

[59]Andreassen LJ, Kirk RK, Fledelius C, et al. Insulin treatment attenuates small nerve fiber damage in rat model of type 2 diabetes [J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 9626398.

[60]Elzinga SE, Savelieff MG, O'Brien PD, et al. Sex differences in insulin resistance, but not peripheral neuropathy, in a diet-induced prediabetes mouse model [J]. Dis Model Mech, 2021, 14(4) : dmm048909.

[61]Oana IC, Aimee S, Mihai C. Gut microbiota and complications of type-2 diabetes [J]. Nutrients, 2021, 14(1) : 166.

[62]Jain R, Jain S, Raison CL, et al. Painful diabetic neuropathy is more than pain alone: examining the role of anxiety and depression as mediators and complicators [J]. Curr Diab Rep, 2011, 11(4) : 275-284.

[63]Cooper MA, O'Meara B, Jack MM, et al. Intrinsic activity of C57BL/6 substrains associates with high-fat diet-induced mechanical sensitivity in mice [J]. J Pain, 2018, 19(11) : 1285-1295.

[收稿日期]2023-04-18