

长爪沙鼠脑缺血和听觉障碍模型研究进展

张梓珊, 伍 颖, 李飞扬, 杜小燕

(首都医科大学基础医学院, 北京 100069)

[摘要] 目前分布在世界各地的实验动物长爪沙鼠均源自中国。早在1930年代, 野生长爪沙鼠经人工驯养后被引入医学研究。时至今日, 长爪沙鼠已经成为一种公认的“多功能实验动物”, 被广泛应用于脑神经、寄生虫和微生物、肿瘤等研究领域。长爪沙鼠具有独特的脑底动脉解剖学特点, 例如先天性Willis环缺失。因此, 用单侧颈总动脉结扎的简易手术操作既可以构建脑缺血或脑缺血再灌注损伤模型, 还可以实现自体对照。长爪沙鼠的这一解剖特点不仅增加了脑缺血的敏感性, 也易于诱导耳蜗缺血。因此, 长爪沙鼠在制备听觉障碍模型中也发挥重要作用。长爪沙鼠脑缺血模型和听觉障碍模型的发病过程和病理表现均与人类患者有诸多相似之处。科学家们利用长爪沙鼠构建了脑缺血模型、脑缺血再灌注损伤模型、耳蜗缺血模型、人工耳蜗植入模型、感音性神经性耳聋模型等, 均取得显著成效。本文重点阐述当前长爪沙鼠脑缺血模型和听觉障碍模型的创制方法和评价指标, 讨论各种造模方法的优缺点及其应用进展, 以期长为爪沙鼠在这两个重要领域的应用提供理论依据和借鉴。

[关键词] 长爪沙鼠; 脑缺血模型; 听觉障碍模型; Willis环

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2024)04-0419-09



Research Advances in Mongolian Gerbil Models of Cerebral Ischemia and Auditory Impairment

ZHANG Zishan, WU Ying, LI Feiyang, DU Xiaoyan

(School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Correspondence to: DU Xiaoyan (ORCID: 0000-0002-4030-7299), E-mail: duduyan@ccmu.edu.cn

[ABSTRACT] The Mongolian gerbil currently used as laboratory animals worldwide all originates from China. As early as the 1930s, wild Mongolian gerbils were domesticated and introduced into medical research. Today, they have become recognized multifunctional laboratory animals and are extensively used in various fields such as brain nerve studies, parasitology and microbiology, and oncology, etc. Mongolian gerbils possess unique anatomical characteristics in the basal cerebral arteries, such as a congenital absence of the Willis' circle, making it possible to construct cerebral ischemia or cerebral ischemia-reperfusion injury models with simple procedures of unilateral common carotid artery ligation, while also enabling intra-individual control. These anatomical features also increase their sensitivity to cerebral ischemia and make them more prone to cochlear ischemia, therefore playing a crucial role in the preparation of auditory impairment models. The disease progression and pathological manifestations in Mongolian gerbils show many similarities to those observed in human patients. Researchers have successfully used Mongolian gerbils to develop models of cerebral ischemia, cerebral ischemia-reperfusion, cochlear ischemia, cochlear implantation, and sensorineural hearing loss, achieving significant results. This article focuses on the current methods and assessment indicators for constructing Mongolian gerbils models of cerebral ischemia and auditory impairment. It discusses the advantages and disadvantages of various modelling techniques, and explores their application progress, aiming to provide a

[基金项目] 国家重点研发计划课题“近交系长爪沙鼠脑缺血再灌注损伤和两种2型糖尿病模型的创建及关键技术研究”(2021YFF0702402); 国家自然科学基金资助项目“自发性糖尿病长爪沙鼠肥胖与非肥胖亚系的定向培育及其脂肪组织为靶点的分子机制”(32170540)

[第一作者] 张梓珊(2003—), 女, 本科在读。E-mail: zishangyangyang@163.com

[通信作者] 杜小燕(1971—), 女, 博士, 教授, 研究方向: 实验动物资源模型培育和遗传检测。E-mail: duduyan@ccmu.edu.cn。ORCID: 0000-0002-4030-7299

theoretical basis and reference for the application of Mongolian gerbils in these two important research areas.

[Key words] Mongolian gerbil; Cerebral ischemia model; Auditory impairment model; Willis' circle

长爪沙鼠 (Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*) 是一种源自中国的实验动物资源, 在动物分类学上属于沙鼠亚科、沙鼠属。野生长爪沙鼠主要分布在中国东北、内蒙古自治区, 以及毗邻的俄罗斯、蒙古国等草原地带^[1]。自1930年代以来, 野生长爪沙鼠被驯化和实验动物化, 逐步应用到脑神经学、寄生虫学、微生物学、内分泌学、营养学、代谢学、药理学、肿瘤 (如胃癌)、癫痫、听觉和焦虑症等多个研究领域, 因而被称作“多功能实验动物”。随着研究的不断深入, 长爪沙鼠在实验动物领域的应用不断扩大。早在20世纪研究人员就发现, 长爪沙鼠存在先天脑底动脉 Willis 环缺失这一独特的解剖学特征, 通过简单的单侧或双侧颈动脉结扎便可实现缺血模型的制备, 这开启了长爪沙鼠脑缺血动物模型相关研究^[2]。另外在1970年代, 科学家发现长爪沙鼠的听觉范围与人类相似, 且具有与人类相似的耳蜗结构, 因此长爪沙鼠开始被广泛使用于听觉和耳蜗功能相关的研究领域^[3]。1980年, Vincent等^[4]发现, 基于特殊的 Willis 环结构, 长爪沙鼠更易于诱导构建耳蜗缺血模型。2000年 Felice等^[5]研究表明, Willis 环后交通支不全与特发性的听力缺损之间有很强的关联性。另外, De Capua等^[6]研究也提出, Willis 环后交通支的缺损程度对于耳蜗正常功能起到至关重要的作用。本文对基于 Willis 环变异的长爪沙鼠疾病模型用于脑缺血和听觉缺陷疾病研究的进展进行综述, 为进一步促进长爪沙鼠的实验动物化应用提供新视角。

1 长爪沙鼠脑缺血模型的研究进展与应用

1.1 长爪沙鼠脑缺血模型的解剖学基础

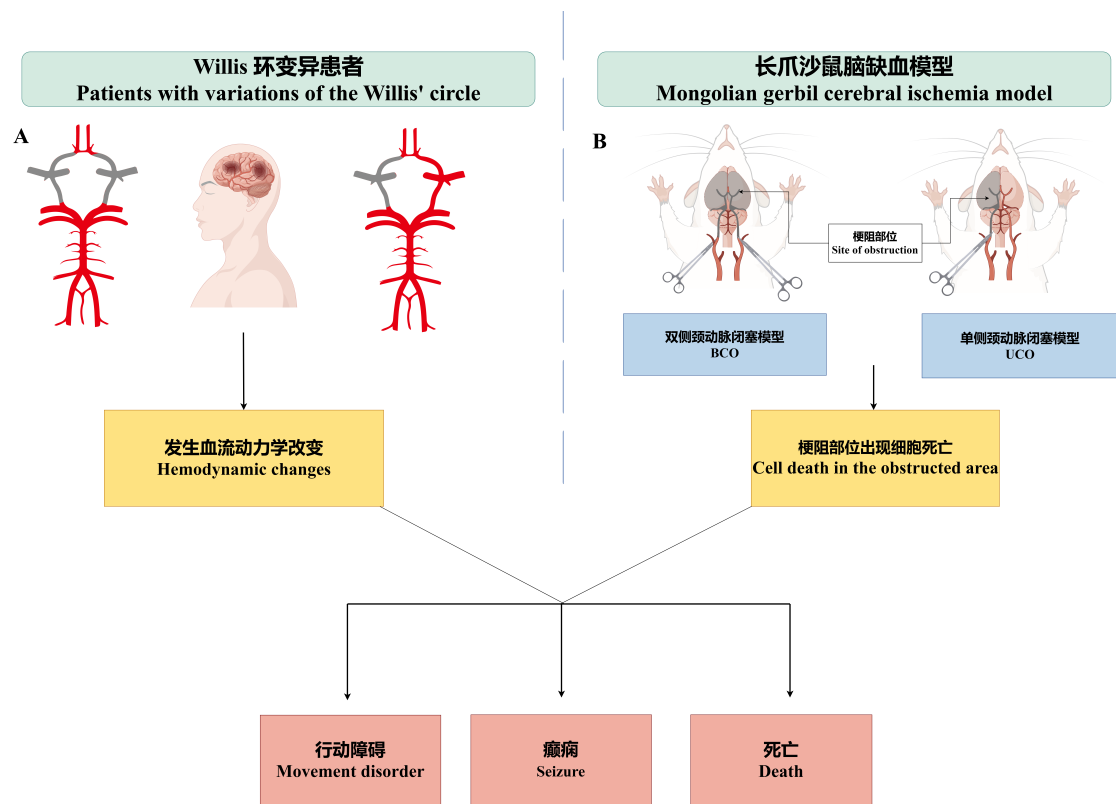
脑缺血是一种死亡率极高的脑血管疾病, 会给社会和家庭带来极大的经济压力和精神负担^[7]。缺血性脑血管病的发生机制众多, 其中脑部血管畸形是重要机制之一^[7]。Willis 环是连接大脑前循环与大脑后循环的非常重要的侧支循环途径。研究发现, Willis 环变异与脑缺血疾病有重要的关系^[8], 颈动脉狭窄或颈动脉狭窄伴随脑缺血患者的 Willis 变异率明显超过正常组^[9]。Willis 环畸形是脑梗死发生的高风险因素^[10]。

多数实验动物的大脑由于颅内存在侧支循环的代偿作用, 无法通过简单的方法制备脑缺血模型。但长

爪沙鼠的 Willis 环缺失与人类非常相似, 在长爪沙鼠普通群体中存在多种类型的先天性 Willis 环缺失。长爪沙鼠小脑上动脉与大脑后动脉之间的后交通支缺如, 连接两个大脑半球的大脑前动脉之间的前交通支动脉也存在不同程度的缺如, 不能构成完整的 Willis 环 (图1)。Levine 和 Payan 于1966年首次描述了长爪沙鼠的单侧或双侧颈动脉闭塞情况^[2], 他们发现夹闭长爪沙鼠单侧颈总动脉可以使其一侧形成脑缺血, 另一侧作为同体对照。长爪沙鼠无需再灌注也可以存活较长时间, 该模型与人类实际发生脑缺血的情况吻合^[11]。

但遗憾的是, Willis 环缺失的变异类型多种多样, 这阻碍了长爪沙鼠脑缺血模型的实际应用。研究结果表明, 仅35%的普通长爪沙鼠能在单侧结扎颈总动脉后出现经典脑缺血症状, 其余则不出现症状或快速死亡^[12]。为了探索 Willis 环缺失类型与脑缺血症状的相关性, 郑振峰等^[12]解剖观察了近400只长爪沙鼠单侧颈动脉闭塞 (unilateral common carotid artery occlusion, UCO) 模型, 发现在普通群体中, 长爪沙鼠 Willis 环的主要缺失部位为前后交通支, 其中后交通支的缺损占70.1%, 前交通支的缺损占55.53%; 根据结扎后症状的分析发现前交通支缺失或细小是半脑缺血造模成功的解剖学关键因素。此外 Seal等^[13]研究表明, 长爪沙鼠双侧颈总动脉闭塞 (bilateral common carotid artery occlusion, BCO) 模型的血管解剖学基础, 即后交通支是否缺失和粗细程度, 决定脑缺血模型大脑海马区域的损伤程度。杜小燕等^[14]通过观察新鲜长爪沙鼠标本, 将前交通支的变异类型分为7种, 后交通支的变异类型分为5种。由此可见, 提高长爪沙鼠 Willis 环的缺失比例是增加模型成功率的有效途径。

2014年, 张贺等^[11]利用 CopyControl Fosmid 文库试剂盒和 Pcc1 FOS 载体成功构建了长爪沙鼠不同血管类型的全基因组文库, 为筛选脑缺血模型高发群体奠定了基础。2011年, Du等^[15]通过定向筛选长爪沙鼠微卫星位点与封闭培育建立了长爪沙鼠脑缺血模型高发群体, 将 UCO 模型成功率提高至70%, 同时发现长爪沙鼠脑底 Willis 环具有明显的遗传性。2018年, 陈振文团队经过近10年的定向培育, 获得脑缺血高发的近交系长爪沙鼠, 使 UCO 脑缺血模型的成功率更高^[16]。最近, 日本的 Abe等^[17]发现, 他们饲养的长



注：A为临床上Willis环变异患者的主要缺损情况；B为通过阻断长爪沙鼠双侧颈动脉或单侧颈动脉制备全脑缺血模型和半脑缺血模型。
Note: Main defects in patients with variations in the Willis' circle (A); preparation of global cerebral ischemia and hemispheric cerebral ischemia models by blocking bilateral or unilateral carotid arteries in Mongolian gerbils (B).

图1 Willis环变异患者与长爪沙鼠脑缺血模型的机制关联(用Figdraw软件绘制)
Figure 1 Mechanistic association between patients with variations in the Willis' circle and Mongolian gerbil cerebral ischemia model (Drawn by Figdraw software)

爪沙鼠群体中Willis环后交通支的缺失比例显著下降，但通过解剖观察和定向培育可以将缺失比例显著提高。以上结果提示，国内外科学家研究长爪沙鼠的Willis环解剖结构，然后进行定向培育，均可显著提高长爪沙鼠的脑缺血成模率。

1.2 长爪沙鼠UCO模型

当长爪沙鼠Willis环后交通支缺失合并前交通支缺失时，简单的UCO可以引起单侧大脑缺血，而另一侧可做同体对照。目前的UCO建模策略主要分为两种。一种为永久性单侧颈总动脉结扎造成半脑缺血。例如，1980年Gaudet等^[18]通过缝合线双重结扎闭塞长爪沙鼠右侧颈总动脉的方法制备了脑缺血模型。杜小燕等^[19]同样以上述方法制备了长爪沙鼠半脑缺血模型，并在缺血24 h后观察到沙鼠大脑缺血半球出现了明显水肿、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）和丙二醛（malondialdehyde, MDA）水平明显升高的现象。另一种则是短暂性闭塞单侧颈总动脉特定时间，

实现半脑缺血再灌注^[20-21]。例如，Ahn等^[22]和Yagita等^[23]对长爪沙鼠进行30 min的短暂性结扎单侧颈总动脉制备了脑缺血模型，并在纹状体、丘脑和海马中都发现了不同程度的神经元死亡和胶质细胞激活。Fukuoka等^[24]通过单侧颈总动脉结扎4 h制备脑缺血模型，探究胰岛素对食物剥夺条件下脑缺血沙鼠的作用。短暂性缺血模型也可通过间断重复闭塞颈总动脉来实现^[25]。Kuroiwa等^[25]通过重复两次10 min单侧闭塞后再灌注5 h的方式制备了缺血再灌注模型。Berry等^[26]进一步发现，长爪沙鼠在急性单侧颈总动脉结扎后，脑梗死的发生与大脑前动脉之间的连通程度较低高度相关。然而，在实践中发现，Willis环具有复杂的性状（推测为多基因遗传），即使在脑缺血高发的近交系长爪沙鼠中，前后交通支缺失的类型仍然比较复杂，这导致在制备UCO脑缺血再灌注损伤模型时，不同研究报告的缺血时间差异非常大，且UCO再灌注模型成功率很低。2024年，本研究团队创新性地采用以

症状为导向的方法系统研究了长爪沙鼠UCO脑缺血再灌注损伤模型,极大提高了模型的成功率和稳定性^[27],值得在制备长爪沙鼠脑缺血模型的研究中推广应用。

1.3 长爪沙鼠BCO模型

短暂性全脑缺血是脑卒中的重要病理状态之一,在海马等脆弱区域可观察到前脑退行性变和延迟性神经元细胞死亡。暂时性阻塞长爪沙鼠双侧颈动脉是诱发全脑缺血最方便的造模方法^[28]。长爪沙鼠的BCO模型已经得到了相对深入的开发和应用^[29]。早在1985年,Du Bois等^[30]系统地比较了15、30、45和60 min闭塞后的沙鼠脑细胞存活率,发现45 min闭塞手术后62%的长爪沙鼠后丘脑或中脑存在明显的大面积梗死,其中60%是单侧梗死,40%是双侧梗死,并且脑细胞在缺血后2~7 d出现增殖。由于其特殊的脑血管解剖特性,无法给海马区供血,使得长爪沙鼠比大鼠小鼠更易受到颈动脉闭塞的影响,引起神经损伤^[31],且损伤稳定^[32]。长爪沙鼠在5~10 min的双侧颈动脉结扎后便可引起海马CA1区锥体细胞损伤^[33-35]。例如,Yang等^[36]在研究电针的神经保护作用时,通过动脉夹闭塞沙鼠双侧颈动脉5 min即可制备脑缺血模型。但是BCO模型也存在一些问题,因为闭塞双侧颈动脉也是视网膜缺损模型的构建方法,即该方法会引起视网膜灌注损伤,不可避免地影响后续的行为学实验。此外,本团队在实践过程中发现,模型制备成功与否受动物体温、麻醉方案与血糖的影响甚大,造模过程中不仅要熟练操作流程,减少不必要的损伤,更要注重术前与术后护理,以提升造模的成功率。

1.4 长爪沙鼠脑缺血模型的应用

长爪沙鼠脑缺血造模操作简单,缺血结果可靠,因而被广泛应用于疾病机制、药物开发与潜在治疗方法的研究。例如,Park等^[37]使用沙鼠短暂前脑缺血(forebrain ischemia)模型探讨水杨苷对海马缺血再灌注损伤的神经保护作用及其机制,观察发现水杨苷治疗后长爪沙鼠前脑缺血诱发的氧自由基与脂质过氧化水平显著降低,提示20 mg/kg的水杨苷对缺血损伤的CA1区锥体神经元有明显的保护作用。Kim等^[38]使用长爪沙鼠短暂全脑缺血模型并给予岩藻多糖处理,结果证明岩藻多糖可作为预防脑缺血损伤的有效药物。Park团队使用经过昆布多糖预处理的老年沙鼠构建缺血再灌注损伤模型,证实昆布多糖可以对老年群体的短暂缺血再灌注损伤起到神经保护作用^[39]。在中医药

领域,周洁等^[40]通过对丹红注射液预处理的沙鼠进行缺血再灌注手术,探讨丹红注射液的神经保护作用,结果发现丹红注射液预处理能改善缺血再灌注引起的神经功能损伤,运动功能与梗死率都得到了显著改善。为探讨玉米须水提取物能否减轻缺血再灌注引发的中风与卒中后高血糖症状,Ryuk研究团队^[41]给缺血再灌注术后的沙鼠摄入玉米须提取物,结果发现,玉米须水提取物可能具有神经保护作用。这些研究充分证明长爪沙鼠脑缺血再灌注模型在评价中西药效方面的应用价值。

在机制研究中,长爪沙鼠被认为是探究肥胖导致脑缺血损伤机制的良好模型。因为长爪沙鼠比大鼠、小鼠更容易发生肥胖,用大鼠小鼠维持料即可使沙鼠肥胖。2018年,Song等^[42]对高脂饮食诱导的肥胖沙鼠进行短暂性脑缺血实验,发现肥胖沙鼠的纹状体神经元大量死亡,哺乳动物雷帕霉素靶标蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)异常活化,提示异常肥胖导致的mTOR活化可能与脑缺血损伤有关。2019年,Park团队^[43]用相同的造模方法,研究了短暂性脑缺血对海马CA1区域的影响及其机制,再次印证了肥胖可能诱导神经元死亡的推论,而且缺血前后mTOR的异常活化可能与神经炎症密切相关。Kirino根据长爪沙鼠短暂性脑缺血导致海马CA1锥体细胞选择性丧失的现象,提出延迟性神经元死亡的概念^[44]。2018年,有学者对沙鼠进行不同程度的短暂性脑缺血造模,发现缺血后海马神经元丧失在不同缺血区域和不同损伤程度有显著差异,这提示临床治疗短暂性脑缺血损伤时应当考虑缺血持续时间所带来的影响^[45]。在治疗策略研究中, Lee等^[46]通过长爪沙鼠短暂脑缺血模型首次发现缺血性海马CA1区新生GABA能神经元,同时发现增加脑源性神经营养因子可以促进缺血性海马CA1区新生GABA能神经元的产生,这部分GABA能神经元可能介导认知障碍的恢复;2017年,该研究团队还发现,硫氧还蛋白2(thioredoxin 2, Trx2)在缺血预适应损伤中可能介导神经保护作用^[47],使用长爪沙鼠短暂性脑缺血模型,进行缺血再灌注,提出Trx2可能成为治疗脑缺血的新策略。以上研究结果提示,长爪沙鼠模型用于脑缺血机制和治疗策略的研究时做出了重要贡献。

1.5 长爪沙鼠脑缺血模型的评价

在脑缺血研究中,常常以组织学-行为学相结合的评估方式对模型进行效果评价。长爪沙鼠脑缺血模型

使用频次高,模型评价体系也较为完善,大部分研究采用神经症状评分、行为学改变、病理组织染色和药物治疗效果的协同评价体系。在神经症状评价中,经常使用 Longa 评分方法,该方法包含 0~5 分,通常认为 1~3 分表示造模成功,0 分表示无症状,4 分以上代表症状严重表示造模失败^[48]。长爪沙鼠脑缺血模型评价的整体效度较高,不仅因为该模型的发病过程与实际病患相似,还因为其行为学结果也与患者高度一致,例如出现抽搐、运动障碍,甚至死亡等症状。行为学评价常选用转棒、水迷宫、抓力测试等方法^[49]。组织学观察中,一般使用苏木精-伊红染色(HE 染色),甲酚紫染色(Nissl 染色)或 2, 3, 5-氯化三苯基四氮唑(2, 3, 5-Triphenyl tetrazolium chloride, TTC)染色。染色方法的选择需要依据研究方向而选择,例如 TTC 染色常应用于脑缺血-再灌注造模后测定脑梗死的面积^[50], Nissl 染色常应用于显示脑缺血后细胞质中尼氏体的结构等。

目前的研究表明,长爪沙鼠经颈总动脉闭塞后,组织学损伤主要发生在海马 CA1、CA4 和海马下托区域^[51]。UCO 和 BCO 这 2 种长爪沙鼠的脑缺血模型各有特点。UCO 造模位置在沙鼠的一侧大脑半球,脑缺血部位明确且可以进行自体对照,并且无需通过再灌注,动物也可以存活较长时间。但 UCO 成功率依赖于前后交通支的同时缺失,即使在脑缺血高发的近交系长爪沙鼠中,前后交通支同时缺损的概率也无法达到 100%,因此,造模成功率最高仅可达 80%。相比之下,BCO 造模成功率更高,因为其造模成功仅取决于后交通支的缺损,这一比例在普通群体中已达到 80%,在脑缺血高发近交系中达到 100%,因此双侧结扎的成模率最高可达 100%;但该方法无法实现自体对照,长期结扎双侧颈总动脉容易诱导长爪沙鼠快速死亡^[45]。因此,BCO 方法通常应用于缺血再灌注模型。国外科学家发现,长爪沙鼠后交通支缺损不稳定。2023 年, Abe 等^[17] 经历五代选择性繁育出长爪沙鼠后交通支缺损品系,提高了后交通支的缺损程度,提升了 BCO 成模率,减少了实验动物用量,保障了实验动物福利。时至今日,长爪沙鼠的 UCO 和 BCO 脑缺血模型依然被广泛运用,在脑缺血机制与治疗预防研究中具有独特的优势。

2 长爪沙鼠听觉障碍模型的研究进展与应用

除了脑缺血模型外,近年来,长爪沙鼠作为听觉

障碍模型动物也已经被用于新的研究领域^[52]。而且随着听觉研究的快速进展和新技术的不断涌现,长爪沙鼠在听觉研究领域的应用也更为精细和广阔。

2.1 长爪沙鼠耳蜗缺血模型

脑缺血是导致听力功能下降而出现耳聋的直接原因^[53]。研究表明,许多内耳疾病可能与耳蜗缺血有关^[54]。长爪沙鼠 Willis 环的缺失增加了脑缺血的敏感性^[15]。这一解剖结构特点不仅在脑缺血模型中起到关键作用,也更易诱导缺血-再灌注耳蜗血流模型^[55]。通常使用双侧闭塞椎动脉的方法即可使长爪沙鼠经历瞬时耳蜗缺血^[56]。为了探究耳蜗缺血造成损伤的机制,早在 1995 年 Ren 等^[57] 成功构建了长爪沙鼠可逆的耳蜗缺血模型,通过多普勒流量计检测耳蜗基底部的血流,利用电绝缘夹持器阻塞迷路动脉实现耳蜗缺血,持续记录 3 次畸变产物耳声发射情况。结果显示,该模型对耳蜗缺血的持续时间可控,且具有良好的重复性,被认为是利用长爪沙鼠研究耳蜗缺血最早的模型。接着在 1999 年, Mom 等^[58] 利用长爪沙鼠可逆耳蜗缺血模型对缺血期耳蜗功能进行评价,记录耳蜗电位、耳声发射,并探讨药物治疗耳蜗缺血-再灌注的作用。2018 年, Afia 等^[59] 对建模方式进行改进,通过铁磁微珠静脉注射移动到耳蜗,并将磁铁放置在内耳孔附近以操控耳蜗血流的降低,依托圆窗电极检测来自耳蜗基底部的耳蜗微电位与复合动作电位,以反映耳蜗功能是否正常。该模型对耳蜗缺血程度可以被精确地把控,且证明短时高强度的噪声会引起耳蜗血流下降,从而影响耳蜗功能,并提示临床术中监护的重要性。由直接阻断血管法到微磁珠静脉注射法建立的耳蜗缺血模型,对缺血程度的把控得到极大提升。与此同时,耳蜗可视化技术也在不断精进。Choudhury 等^[60] 使用光学微血管成像技术将长爪沙鼠的耳蜗血流进行三维造影,实现了耳蜗微循环的可视化。该方法未使用微珠注射的方式,极大程度地减少了创伤,弥补了多普勒流量计无法测定体积的缺点。

2.2 长爪沙鼠人工耳蜗植入模型

人工耳蜗植入是目前治疗耳聋的首要方案^[61]。人工耳蜗植入模型在前期多用于耳蜗特征的描述,后期多应用于耳蜗植入损伤机制的研究^[62]。长爪沙鼠是一种适用于胚胎发育期人工耳蜗研究的实验动物^[63],其听觉最优范围在 1~16 kHz,且与人类重叠^[55],在低频时有更好的听觉敏感性,因此长爪沙鼠模型与临床真实情况更为相近。Risoud 等^[64] 构建了长爪沙鼠耳

蜗透明模型,突破了组织学与三维重建等技术上的困境。该团队使用 Spalteholz 溶液将耳蜗透明化,用激光扫描共聚焦显微镜进行图像采集,获得了高分辨率的内耳图像,并进行毛细胞的计数,避免了手术创伤。为了降低 Spalteholz 溶液毒性, Toulemonde 等^[65]使用无毒的肉桂酸乙酯溶液进行耳蜗透明造模。虽然该方案没有使用激光扫描共聚焦显微镜,但这种透明的耳蜗模型实现了完全可视化,并且证明人工耳蜗可以有效地植入沙鼠,为后期耳蜗植入后损伤的机制研究奠定了基础。在耳蜗植入后损伤研究中,通常使用耳毒性药物或噪声损伤模拟患者植入人工耳蜗后的残余听觉。长爪沙鼠的噪声抗性低于大鼠,在 2~8 kHz 时更容易受到长期暴露的危害^[55]。Choudhury 等^[66]通过噪声暴露造成长爪沙鼠部分听觉丧失,植入人工耳蜗后,耳蜗微电位更易检测到耳蜗干扰,因此这为更准确地评估人工耳蜗植入造成的微小损伤提供了更敏感指标。

2.3 长爪沙鼠感音神经性耳聋模型

耳聋是一种常见的致残性疾病,其中 90% 为感音神经性耳聋^[67]。感音神经性耳聋常涉及耳蜗与听神经病变^[68]。长爪沙鼠由于耳壳突出,听泡较大,易开通并建立手术通路^[67]。利用耳毒性药物建模时药物剂量可控,模型稳定可靠,在众多造模方法中脱颖而出^[69]。宋丹丹等^[70]对常用的 3 种耳毒性药物进行对比,总结出不同药物和浓度组合,然后用长爪沙鼠可以建立针对不同内耳细胞类型受损的感音神经性耳聋模型。Gui 等^[67]使用毒毛旋花苷建立了长爪沙鼠耳蜗螺旋神经节感音神经性耳聋模型,研究神经突生长因子 Neuritin 在听觉损伤和修复中的作用。实验结果显示,Neuritin 可有效保护长爪沙鼠的听觉功能,为感音神经性耳聋的治疗提供了新的科学依据。但这种造模方法对于药物种类、给药方式及浓度具有较高的要求。因此,在使用耳毒性药物建模法时,应当仔细选择药物及配比,以保证模型的准确性和可靠性。

3 展望

近年来,长爪沙鼠在脑缺血与听觉领域的研究已取得了显著进展,但作为一种“多功能”实验动物资源,其应用研究仍需进一步探索与开发。首先,长爪沙鼠脑缺血再灌注模型和听觉损伤模型的发病机制尚未明确。虽然实验动物模型是疾病机制研究中最重要基础条件之一,但没有一种造模方法是完美无缺的,大部分的动物模型只能模拟致病机制的某一环节,而

每种模型都有其独特的应用情景。长爪沙鼠作为模型动物也不例外,有关其比较医学的研究一直在进行中。其次,如何提高模型成功率仍然是一个严峻问题,虽然中国已经成功培育出长爪沙鼠脑缺血高发近交系,但是其缺血再灌注损伤模型的成功率也仅为 50%,还远未完全满足减少动物使用量的福利要求。在听觉障碍模型领域,国内外的实验动物以豚鼠为主^[71],如何利用长爪沙鼠的优势,最大限度地拓展其在听觉领域的应用范围,提高模型的长期稳定性与安全性是未来关注的焦点。再者,期望更多新技术应用到长爪沙鼠疾病模型的创制中。随着新兴技术的发展,基因编辑、多模态成像等技术在动物模型研究中应用前景广阔,长爪沙鼠的基因编辑虽然已有报告^[72],但其丰富性还远远不够。另外,光遗传调控模型可以增加实验动物对应激的敏感度,并且光遗传工具也已成功应用于长爪沙鼠^[73],因此有望将光遗传长爪沙鼠模型等新技术手段更多地应用于听觉研究领域。总之,希望在未来不断创新和优化长爪沙鼠 Willis 环缺失相关的脑类疾病模型,为探索人类疾病发生发展机制、药物研发和科技成果转化提供新平台。

[作者贡献 Author Contribution]

张梓珊负责文献收集,撰写和修改文稿;
伍颖、李飞杨参与文献收集,文稿修改;
杜小燕负责指导论文写作及定稿,提供资源。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] 李长龙, 杜小燕, 陈振文. 长爪沙鼠资源开发利用进展[J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(6):106-109, 113. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2014.06.020.
LI C L, DU X Y, CHEN Z W. Advances in development and application of Mongolian gerbil resource[J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2014, 22(6):106-109, 113. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2014.06.020.
- [2] LEVINE S, PAYAN H. Effects of ischemia and other procedures on the brain and retina of the gerbil (*Meriones unguiculatus*)[J]. Exp Neurol, 1966, 16(3):255-262. DOI: 10.1016/0014-4886(66)90062-8.
- [3] FINCK A, SCHNECK C D, HARTMAN A F. Development of cochlear function in the neonate Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*)[J]. J Comp Physiol Psychol, 1972, 78(3):375-380. DOI: 10.1037/h0032373.
- [4] VINCENT A L, RODRICK G E, SODEMAN W A. The Mongolian gerbil in aging research[J]. Exp Aging Res, 1980, 6(3):249-260. DOI: 10.1080/03610738008258361.
- [5] FELICE C D, CAPUA B D, TASSI R, et al. Non-functioning posterior communicating arteries of circle of Willis in

- idiopathic sudden hearing loss[J]. *Lancet*, 2000, 356(9237): 1237-1238. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02790-2.
- [6] DE CAPUA B, DE FELICE C, D'ONZA M, et al. Idiopathic sudden hearing loss: role of the posterior communicating cerebral arteries of the Willis' circle[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2001, 21(3):144-150.
- [7] MENDELSON S J, PRABHAKARAN S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(11): 1088-1098. DOI: 10.1001/jama.2020.26867.
- [8] LIN E, KAMEL H, GUPTA A, et al. Incomplete circle of Willis variants and stroke outcome[J]. *Eur J Radiol*, 2022, 153: 110383. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110383.
- [9] 蔡冠晖, 郑志研, 李林蔚, 等. Willis 环变异与颈动脉狭窄及脑缺血疾病关系 CTA 研究[J]. *影像研究与医学应用*, 2019, 5(15):35-37. DOI:CNKI:SUN:XYXX.0.2019-15-019.
- CAI G H, ZHENG Z Y, LI L W, et al. The association of Circle of Willis variants with carotid artery stenosis and brain ischemia: CTA study[J]. *J Imag Res Med Appl*, 2019, 5(15):35-37. DOI:CNKI:SUN:XYXX.0.2019-15-019.
- [10] ŠIRVINSKAS A, LENGVENIS G, LEDAS G, et al. Circle of Willis configuration and Thrombus localization impact on ischemic stroke patient outcomes: a systematic review[J]. *Medicina*, 2023, 59(12):2115. DOI: 10.3390/medicina59122115.
- [11] 张贺, 陈振文, 王承利, 等. 长爪沙鼠不同 willis 血管类型全基因组文库构建[J]. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(11):27-31, 32. DOI: 10.3969/j.issn.1671.7856.2014.011.006.
- ZHANG H, CHEN Z W, WANG C L, et al. Genomic library construction of different Willis circle in *Meriones unguiculatus*[J]. *Chin J Comp Med*, 2014, 24(11):27-31, 32. DOI: 10.3969/j.issn.1671.7856.2014.011.006.
- [12] 郑振峰, 杜小燕, 王迎, 等. 长爪沙鼠脑底动脉 Willis 环变异缺失类型与脑缺血模型症状相关性分析[J]. *中国兽医学报*, 2011, 31(6):908-912. DOI:CNKI:SUN:ZSYX.0.2011-06-029.
- ZHENG Z F, DU X Y, WANG Y, et al. Analysis of the relationship between the variation of Willis circle and the symptoms of ischemic model in gerbils[J]. *Chin J Vet Sci*, 2011, 31(6):908-912. DOI:CNKI:SUN:ZSYX.0.2011-06-029.
- [13] SEAL J B, BUCHH B N, MARKS J D. New variability in cerebrovascular anatomy determines severity of hippocampal injury following forebrain ischemia in the Mongolian gerbil[J]. *Brain Res*, 2006, 1073-1074: 451-459. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.12.024.
- [14] 杜小燕, 杨慧, 孟霞, 等. 长爪沙鼠脑底前后交通动脉变异类型分析[J]. *中国实验动物学报*, 2006, 14(2):111-113, 封三. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2006.02.009.
- DU X Y, YANG H, MENG X, et al. Variation of anatomical patterns of brain anterior and posterior communication arteries in Mongolian gerbils[J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2006, 14(2):111-113, inside back cover. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2006.02.009.
- [15] DU X Y, ZHU X D, DONG G, et al. Characteristics of circle of Willis variations in the Mongolian gerbil and a newly established ischemia-prone gerbil group[J]. *ILAR J*, 2011, 52(1): E1-E7. DOI: 10.1093/ilar.52.1.e1.
- [16] DU X Y, WANG D P, LI Y, et al. Newly breeding an inbred strain of ischemia-prone Mongolian gerbils and its reproduction and genetic characteristics[J]. *Exp Anim*, 2018, 67(1):83-90. DOI: 10.1538/expanim.17-0071.
- [17] ABE Y, TOYAMA K, SHINOHARA A, et al. Message to researchers: the characteristic absence of a posterior communicating artery is easily lost in the gerbil[J]. *Anat Sci Int*, 2023, 98(3):426-433. DOI: 10.1007/s12565-022-00698-z.
- [18] GAUDET R J, LEVINE L. Effect of unilateral common carotid artery occlusion on levels of prostaglandins D2, F2 alpha and 6-keto-prostaglandin F1 alpha in gerbil brain[J]. *Stroke*, 1980, 11(6):648-652. DOI: 10.1161/01.str.11.6.648.
- [19] 杜小燕, 杨慧, 王钜. 长爪沙鼠脑缺血模型的建立及脑组织中超氧歧化酶和丙二醛含量的测定[J]. *中国比较医学杂志*, 2006, 16(11):664-667, 封二. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2006.11.008.
- DU X Y, YANG H, WANG J. Model foundation of cerebral ischemia and determination of SOD and MDA in brain of Mongolian gerbil after cerebral ischemia[J]. *Chin J Comp Med*, 2006, 16(11):664-667, inside front cover. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2006.11.008.
- [20] MAEDA M, AKAI F, NISHIDA S, et al. Intracerebral distribution of albumin after transient cerebral ischemia: light and electron microscopic immunocytochemical investigation[J]. *Acta Neuropathol*, 1992, 84(1): 59-66. DOI: 10.1007/BF00427216.
- [21] TANAKA K, FUKUUCHI Y, GOMI S, et al. Alteration of second-messenger ligand binding following 2-hr hemispheric ischemia in the gerbil brain[J]. *Exp Neurol*, 1992, 117(3): 254-259. DOI: 10.1016/0014-4886(92)90134-c.
- [22] AHN J H, SONG M, KIM H, et al. Differential regional infarction, neuronal loss and gliosis in the gerbil cerebral hemisphere following 30 min of unilateral common carotid artery occlusion[J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(1):223-233. DOI: 10.1007/s11011-018-0345-9.
- [23] YAGITA Y, MATSUMOTO M, KITAGAWA K, et al. DNA cleavage and proteolysis of microtubule-associated protein 2 after cerebral ischemia of different severity[J]. *Neuroscience*, 1999, 92(4):1417-1424. DOI: 10.1016/s0306-4522(99)00079-2.
- [24] FUKUOKA S, YEH H, MANDYBUR T I, et al. Effect of insulin on acute experimental cerebral ischemia in gerbils[J]. *Stroke*, 1989, 20(3):396-399. DOI: 10.1161/01.str.20.3.396.
- [25] KUROIWA T, ITO U, HAKAMATA Y, et al. Evolution of energy failure after repeated cerebral ischemia in gerbils[C]//*Brain Edema XI*. Vienna: Springer, 2000: 43-46. DOI: 10.1007/978-3-7091-6346-7_9.
- [26] BERRY K, WIŚNIEWSKI H M, SVARZBEIN L, et al. On the relationship of brain vasculature to production of neurological deficit and morphological changes following acute unilateral common carotid artery ligation in gerbils[J]. *J Neurol Sci*, 1975, 25(1): 75-92. DOI: 10.1016/0022-510x(75)90188-4.
- [27] WU Y, HU C J, LI Z H, et al. Development of a new cerebral ischemia reperfusion model of Mongolian gerbils and standardized evaluation system[J]. *Animal Model Exp Med*, 2024, 7(1):48-55. DOI: 10.1002/ame2.12378.
- [28] LEÓN-MORENO L C, CASTAÑEDA-ARELLANO R, RIVAS-CARRILLO J D, et al. Challenges and improvements of

- developing an ischemia mouse model through bilateral common carotid artery occlusion[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(5): 104773. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104773.
- [29] ISLAM M S, SHIN H Y, YOO Y J, et al. Fermented *Mentha arvensis* administration provides neuroprotection against transient global cerebral ischemia in gerbils and SH-SY5Y cells via downregulation of the MAPK signaling pathway[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 172. DOI: 10.1186/s12906-022-03653-7.
- [30] DU BOIS M, BOWMAN P D, GOLDSTEIN G W. Cell proliferation after ischemic infarction in gerbil brain[J]. *Brain Res*, 1985, 347(2):245-252. DOI: 10.1016/0006-8993(85)90183-0.
- [31] PARK J H, LEE T K, KIM D W, et al. Neuroprotective effects of aucubin against cerebral ischemia and ischemia injury through the inhibition of the TLR4/NF- κ B inflammatory signaling pathway in gerbils[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6):3461. DOI: 10.3390/ijms25063461.
- [32] 张震, 王进, 王世全, 等. 小鼠全脑缺血模型的研究进展[J]. *神经解剖学杂志*, 2021, 37(6): 709-712. DOI: 10.16557/j.cnki.1000-7547.2021.06.016.
- ZHANG Z, WANG J, WANG S Q, et al. Research progress of global cerebral ischemia model in mice[J]. *Chin J Neuroanat*, 2021, 37(6):709-712. DOI: 10.16557/j.cnki.1000-7547.2021.06.016.
- [33] KIRINO T, SANO K. Fine structural nature of delayed neuronal death following ischemia in the gerbil hippocampus [J]. *Acta Neuropathol*, 1984, 62(3): 209-218. DOI: 10.1007/BF00691854.
- [34] KONDO T, YOSHIDA S, NAGAI H, et al. Transient forebrain ischemia induces impairment in cognitive performance prior to extensive neuronal cell death in Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*)[J]. *J Vet Sci*, 2018, 19(4):505-511. DOI: 10.4142/jvs.2018.19.4.505.
- [35] UEDA H, TAGAWA K, FURUYA E, et al. A combined analysis of regional energy metabolism and immunohistochemical ischemic damage in the gerbil brain[J]. *J Neurochem*, 1999, 72(3):1232-1242. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1999.0721232.x.
- [36] YANG E J, CAI M D, LEE J H. Neuroprotective effects of electroacupuncture on an animal model of bilateral common carotid artery occlusion[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 7228-7236. DOI: 10.1007/s12035-015-9610-7.
- [37] PARK J H, LEE T K, KIM D W, et al. Neuroprotective effects of salicin in a gerbil model of transient forebrain ischemia by attenuating oxidative stress and activating PI3K/akt/GSK3 β pathway[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(4): 629. DOI: 10.3390/antiox10040629.
- [38] KIM H, AHN J H, SONG M, et al. Pretreated fucoidan confers neuroprotection against transient global cerebral ischemic injury in the gerbil hippocampal CA1 area via reducing of glial cell activation and oxidative stress[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 109: 1718-1727. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.015.
- [39] PARK J H, AHN J H, LEE T K, et al. Laminarin pretreatment provides neuroprotection against forebrain ischemia/reperfusion injury by reducing oxidative stress and neuroinflammation in aged gerbils[J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(4): 213. DOI: 10.3390/md18040213.
- [40] 周洁, 曾晓云, 罗志秀, 等. 丹红注射液对沙鼠前脑缺血再灌注后脑组织的神经保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(3): 255-257, 261. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.03.011.
- ZHOU J, ZENG X Y, LUO Z X, et al. Neuroprotective effect of Danhong Injection on cerebral tissue of Mongolian Gerbils after forebrain ischemia-reperfusion[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37(3):255-257, 261. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.03.011.
- [41] RYUK J A, KO B S, MOON N R, et al. Protection against neurological symptoms by consuming corn silk water extract in artery-occluded gerbils with reducing oxidative stress, inflammation, and post-stroke hyperglycemia through the gut-brain axis[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(1): 168. DOI: 10.3390/antiox11010168.
- [42] SONG M, AHN J H, KIM H, et al. Chronic high-fat diet-induced obesity in gerbils increases pro-inflammatory cytokines and mTOR activation, and elicits neuronal death in the striatum following brief transient ischemia[J]. *Neurochem Int*, 2018, 121: 75-85. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.09.009.
- [43] PARK J H, AHN J H, SONG M, et al. A 2-Min transient ischemia confers cerebral ischemic tolerance in non-obese gerbils, but results in neuronal death in obese gerbils by increasing abnormal mTOR activation-mediated oxidative stress and neuroinflammation[J]. *Cells*, 2019, 8(10):1126. DOI: 10.3390/cells8101126.
- [44] KIRINO T. Delayed neuronal death[J]. *Neuropathology*, 2000, 20(Suppl): S95-S97. DOI: 10.1046/j.1440-1789.2000.00306.x.
- [45] LEE T K, KIM H, SONG M, et al. Time-course pattern of neuronal loss and gliosis in gerbil hippocampi following mild, severe, or lethal transient global cerebral ischemia[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(8): 1394-1403. DOI: 10.4103/1673-5374.253524.
- [46] LEE J C, PARK J H, AHN J H, et al. New GABAergic neurogenesis in the hippocampal CA1 region of a gerbil model of long-term survival after transient cerebral ischemic injury[J]. *Brain Pathol*, 2016, 26(5): 581-592. DOI: 10.1111/bpa.12334.
- [47] LEE J C, PARK J H, KIM I H, et al. Neuroprotection of ischemic preconditioning is mediated by thioredoxin 2 in the hippocampal CA1 region following a subsequent transient cerebral ischemia[J]. *Brain Pathol*, 2017, 27(3): 276-291. DOI: 10.1111/bpa.12389.
- [48] LONGA E Z, WEINSTEIN P R, CARLSON S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1):84-91. DOI: 10.1161/01.str.20.1.84.
- [49] RICO J L, MUÑOZ-TABARES L F, LAMPREA M R, et al. Diazepam reduces escape and increases closed-arms exploration in gerbils after 5 min in the elevated plus-maze[J]. *Front Psychol*, 2019, 10:748. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00748.
- [50] 李晓蕾, 李忠华, 王鹏. STEAP3在脑缺血再灌注损伤沙鼠中的表达及意义[J]. *中国医科大学学报*, 2023, 52(1):57-61, 67. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2023.01.011.
- LI X L, LI Z H, WANG P. Expression of STEAP3 and its significance in gerbils with cerebral ischemia-reperfusion

- injury[J]. J China Med Univ, 2023, 52(1): 57-61, 67. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2023.01.011.
- [51] LEWCZUK A, BORATYŃSKA-JASIŃSKA A, ZABŁOCKA B. Validation of the reference genes for expression analysis in the hippocampus after transient ischemia/reperfusion injury in gerbil brain[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3):2756. DOI: 10.3390/ijms24032756.
- [52] ZORIO D A R, MONSMA S, SANES D H, et al. De novo sequencing and initial annotation of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) genome[J]. Genomics, 2019, 111(3): 441-449. DOI: 10.1016/j.ygeno.2018.03.001.
- [53] TSUZUKI N, WASANO K. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a review focused on the contribution of vascular pathologies[J]. Auris Nasus Larynx, 2024, 51(4):747-754. DOI: 10.1016/j.anl.2024.05.009.
- [54] 冯彪, 邱建华. 耳蜗缺血损伤动物模型的建立[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2008, 16(6):502-505. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2008.06.018.
- FENG B, QIU J H. A guinea pig model of cochlear ischemia[J]. J Audiol Speech Pathol, 2008, 16(6):502-505. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7299.2008.06.018.
- [55] LIN N T, URATA S, COOK R, et al. Sex differences in the auditory functions of rodents[J]. Hear Res, 2022, 419:108271. DOI: 10.1016/j.heares.2021.108271.
- [56] OGAWA H, OKADA M, SHUDOU M, et al. Prevention of ischemia-induced hearing loss by intravenous administration of hydrogen-rich saline in gerbil[J]. Neurosci Lett, 2018, 665: 195-199. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.12.013.
- [57] REN T, BROWN N J, ZHANG M, et al. A reversible ischemia model in gerbil cochlea[J]. Hear Res, 1995, 92(1-2):30-37. DOI: 10.1016/0378-5955(95)00192-1.
- [58] MOM T, AVAN P, BONFILS P, et al. A model of cochlear function assessment during reversible ischemia in the Mongolian gerbil[J]. Brain Res Brain Res Protoc, 1999, 4(3): 249-257. DOI: 10.1016/s1385-299x(99)00026-4.
- [59] AFIA F E, GIRAUDET F, GILAIN L, et al. Resistance of gerbil auditory function to reversible decrease in cochlear blood flow[J]. Audiol Neurotol, 2017, 22(2): 89-95. DOI: 10.1159/000478650.
- [60] CHOUDHURY N, CHEN F Y, SHI X R, et al. Volumetric imaging of blood flow within cochlea in gerbil *in vivo*[J]. IEEE J Sel Top Quantum Electron, 2010, 16(3): 524-529. DOI: 10.1109/JSTQE.2009.2032671.
- [61] VELDE H M, RADEMAKER M M, DAMEN J, et al. Prediction models for clinical outcome after cochlear implantation: a systematic review[J]. J Clin Epidemiol, 2021, 137:182-194. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2021.04.005.
- [62] HUTSON K A, PULVER S H, ARIEL P, et al. Light sheet microscopy of the gerbil cochlea[J]. J Comp Neurol, 2021, 529(4):757-785. DOI: 10.1002/cne.24977.
- [63] RAHMAN M T, CHARI D A, ISHIYAMA G, et al. Cochlear implants: causes, effects and mitigation strategies for the foreign body response and inflammation[J]. Hear Res, 2022, 422:108536. DOI: 10.1016/j.heares.2022.108536.
- [64] RISOU M, SIRCOGLOU J, DEDIEU G, et al. Imaging and cell count in cleared intact cochlea in the Mongolian gerbil using laser scanning confocal microscopy[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2017, 134(4): 221-224. DOI: 10.1016/j.anorl.2017.01.001.
- [65] TOULEMONDE P, RISOU M, LEMESRE P E, et al. 3D analysis of gerbil cochlea with cochlear implant[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2022, 139(6): 333-336. DOI: 10.1016/j.anorl.2022.03.002.
- [66] CHOUDHURY B, ADUNKA O F, AWAN O, et al. Electrophysiologic consequences of flexible electrode insertions in gerbils with noise-induced hearing loss[J]. Otol Neurotol, 2014, 35(3):519-525. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31829bdf2b.
- [67] GUI F, SONG D D, WANG H Y, et al. Exogenous neuritin restores auditory following cochlear spiral ganglion neuron denervation of gerbils[J]. Neurosci Res, 2024, 200:8-19. DOI: 10.1016/j.neures.2023.11.001.
- [68] NATARAJAN N, BATTS S, STANKOVIC K M. Noise-induced hearing loss[J]. J Clin Med, 2023, 12(6): 2347. DOI: 10.3390/jcm12062347.
- [69] MA L, YI H J, YUAN F Q, et al. An efficient strategy for establishing a model of sensorineural deafness in rats[J]. Neural Regen Res, 2015, 10(10):1683-1689. DOI: 10.4103/1673-5374.153704.
- [70] 宋丹丹, 桂飞, 汪海燕, 等. 长爪沙鼠不同感音神经性耳聋模型的建立及比较[J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2024, 42(1):70-75. DOI: 10.13880/j.cnki.65-1174/n.2023.22.043.
- SONG D D, GUI F, WANG H Y, et al. Establishment and comparison of sensorineural deafness models in Mongolian gerbils[J]. J Shihezi Univ Nat Sci, 2024, 42(1):70-75. DOI: 10.13880/j.cnki.65-1174/n.2023.22.043.
- [71] CASTAÑO-GONZÁLEZ K, KÖPPL C, PYOTT S J. The crucial role of diverse animal models to investigate cochlear aging and hearing loss[J]. Hear Res, 2024, 445:108989. DOI: 10.1016/j.heares.2024.108989.
- [72] WANG Y, ZHAO P K, SONG Z D, et al. Generation of gene-knockout Mongolian gerbils via CRISPR/Cas9 system[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8: 780. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00780.
- [73] 周珺, 许向阳, 张长青, 等. 重度抑郁症啮齿类动物模型研究进展[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(12):1648-1653. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.12.005.
- ZHOU J, XU X Y, ZHANG C Q, et al. Research progress in rodent modeling of major depressive disorder[J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37(12): 1648-1653. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.12.005.

(收稿日期: 2024-02-27 修回日期: 2024-08-02)

(本文编辑: 张俊彦, 富群华, 丁宇菁)

[引用本文]

张梓珊, 伍颖, 李飞扬, 等. 长爪沙鼠脑缺血和听觉障碍模型研究进展[J]. 实验动物与比较医学, 2024, 44(4): 419-427. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.032.

ZHANG Z S, WU Y, LI F Y, et al. Research advances in mongolian gerbil models of cerebral ischemia and auditory impairment[J]. Lab Anim Comp Med, 2024, 44(4): 419-427. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2024.032.