

王美华,王庆仙. 涡虫作为模式动物的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(7): 1073–1081.

WANG M H, WANG Q X. Research progress on planarians as model animals [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(7): 1073–1081.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.07.014

# 涡虫作为模式动物的研究进展

王美华<sup>1</sup>, 王庆仙<sup>2\*</sup>

(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 山东中医药大学中医药创新研究院, 济南 250355)

**【摘要】** 涡虫具有强大的再生能力, 在进化上占有重要地位。涡虫是用于实验研究理想的模式动物, 在再生医学、毒理学、免疫学、遗传学等方面都有研究报道。本文对涡虫作为模式动物在研究方面取得的进展进行了综述, 以期对未来涡虫研究提供参考。

**【关键词】** 涡虫; 免疫学; 毒理学; 再生医学; 遗传学

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 07-1073-09

## Research progress on planarians as model animals

WANG Meihua<sup>1</sup>, WANG Qingxian<sup>2\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Chinese Medicine Innovation Research Institute, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Corresponding author: WANG Qingxian. E-mail: wqx\_NKU@163.com

**【Abstract】** Planarians have strong regenerative abilities and play an important role in evolution. Planarians are ideal model animals for experimental research, and have reportedly been used in regenerative medicine, toxicology, immunology, and genetics, among other fields. This article summarizes the progress of research on planarians as model animals, and provides a reference for future research on these animals.

**【Keywords】** planarians; immunology; toxicology; regenerative medicine; genetic

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

涡虫 (*Planaria*) 属于扁形动物门涡虫纲, 是最早出现的两侧对称且具三胚层的类群, 在动物系统演化历史中占据重要地位<sup>[1-2]</sup>, 由于其强大的再生能力, 涡虫被广泛用于再生生物学研究<sup>[3]</sup>。自 19 世纪 90 年代开展相关实验以来, 目前已有近 200 年的研究历史<sup>[4-5]</sup>, 因其简单的生命周期和遗传特征成为深入探讨基因表达、发育过程以及神经系统功能等的良好生物。此外, 涡虫还在毒理学和药物筛选领域得到了广泛应用<sup>[6]</sup>,

为人类健康和医药领域的发展提供了重要支持。

## 1 涡虫作为模式动物的优势

涡虫体长 5 ~ 30 mm<sup>[7]</sup>, 具备完善的感官系统, 其主要结构包括脑部、肠道系统、咽部、肌肉、原肾管和成体未分化细胞 6 个部分<sup>[8]</sup>。涡虫繁殖周期短、饲养简便、且具有可塑性的发育方式 (包括无性和有性繁殖), 且基因组相对简单, 使其成为生物学研究的优选对象<sup>[3]</sup>。基因测序结果表

**【基金项目】** 山东省自然科学基金青年项目 (ZR2021QH271), 山东中医药大学大学生创新创业训练计划项目 (2025092)。

Funded by Shandong Natural Science Foundation Youth Fund Project (ZR2021QH271), Innovation and Entrepreneurship Training Program Project for College Students in Shandong University of Traditional Chinese Medicine (2025092)。

**【作者简介】** 王美华, 女, 在读本科生, 研究方向: 中药学。Email: 19806072978@163.com

**【通信作者】** 王庆仙, 博士, 讲师, 研究方向: 中药防治阿尔茨海默病。Email: wqx\_NKU@163.com

明,涡虫与人类基因存在高度同源性<sup>[9-10]</sup>,超 80%和人类同源<sup>[11]</sup>,因此对低等无脊椎动物涡虫再生机理的研究,有助于阐明高等动物细胞分化、组织重建、免疫调节等方面的分子机制。此外,涡虫还可用于药物筛选和毒性检测,是集发育、再生和药理学研究于一体的重要模型动物。

## 2 涡虫在再生医学领域的应用

再生医学是医学研究的一个重要领域,为治愈各种组织损伤、器官移植、创伤修复及疾病治疗带来了希望<sup>[12-13]</sup>。再生过程可分为部分再生和整体再生,尽管人的再生能力有限,但某些脊椎动物能够实现部分再生,例如蝾螈四肢和尾巴的再生<sup>[14]</sup>,斑马鱼的心脏再生<sup>[15]</sup>等。目前用于再生研究的模式动物主要包括水螅(*Hydra*)、涡虫(*Planaria*)、斑马鱼(*Danio rerio*)、非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)、美西螈(*Ambystoma mexicanum*)、果蝇(*Drosophila*)、小鼠(*Mus musculus*)等。其中,涡虫因其强大的完全再生能力被誉为“切不死的动物”<sup>[16]</sup>,加之相对完备的基因组资源<sup>[17]</sup>以及成熟的形态学研究手段<sup>[18]</sup>,无疑是研究再生机制的理想模型。

### 2.1 干细胞研究

干细胞疗法作为再生医学的核心领域,已步入临床试验与治疗应用的崭新阶段<sup>[19]</sup>,在疾病治疗领域展现出巨大的潜力。涡虫强大的再生能力源自其体内的干细胞群“neoblasts”,即成体未分化细胞<sup>[20]</sup>。与哺乳动物相比,涡虫的干细胞约占其总细胞数的 25% ~ 30%,并贯穿整个生命周期<sup>[21]</sup>。研究发现 neoblasts 具有高度的异质性,可进一步细分为不同的细胞亚群<sup>[22-24]</sup>。目前已开发出多种方法,用于高效分离活化的 neoblasts<sup>[21,25]</sup>并追踪其迁移轨迹<sup>[26-27]</sup>,为干细胞疗法奠定了坚实的基础。

涡虫体内的 neoblasts,与所有快速分裂的细胞一样,展现出了对电离辐射的高度敏感性<sup>[21,28]</sup>,电离辐射及其引发的氧化应激可导致活跃增殖细胞的死亡<sup>[29]</sup>。鉴于这一特性,现有研究已开始探索利用涡虫作为生物模型,来评估新型抗氧化剂和辐射防护剂的效能<sup>[29]</sup>,以及探索其在癌症治疗中的应用潜力<sup>[30]</sup>。此外,研究还表明,在经受低 X 射线剂量(5 Gy)照射后,涡虫神经系

统周边的细胞能够迅速增殖并迁移,以重建整个复杂且全新的干细胞群<sup>[31]</sup>。

### 2.2 再生启动与极性研究

涡虫的再生机制是一个复杂的过程,它起始于特定的启动信号,并伴随着细胞命运指定与极性建立的精细调控<sup>[32-33]</sup>。研究表明,在这一过程中,肌肉细胞扮演至关重要的角色,它们通过表达位置控制基因(position control genes, PCGs),控制着整个再生过程中的节奏与方向<sup>[34]</sup>。这一过程涉及多条信号通路的协同作用,包括 Wnt/ $\beta$ -catenin、BMP 等信号通路的协同作用<sup>[35]</sup>以及生物电信号的空间调控<sup>[36]</sup>等。

细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, Erk)通路是损伤信号传导的关键通路,尤其在涡虫体内,其传播速度远超其他已知的多细胞生物体。FAN 等<sup>[37]</sup>在研究中鉴别出一种新型细胞-体壁肌肉细胞,在这些细胞内,损伤信号能够以 Erk 波形式传播,这一发现得到了 RNAi 和 scRNA-seq 分析结果的证明。值得注意的是,这种传播方式与哺乳动物循环系统功能在某些方面展现出相似性,为理解生物体内信号传导机制提供了新的视角。在再生过程中,远端反应(distal responses, DS)与近端反应(proximal responses, PR)是不可或缺的两大要素,它们通过反馈机制协同作用,且这一过程受到 Erk 信号的精密调控。具体而言,在 PR 位点,卵泡抑素(follistatin, *fst*)、*notum* 和 *runt-1* 依赖于 Erk 的激活,而 *fst* 和 *notum* 的表达则直接受到 Erk 信号的调控。相比之下,DS 则表现出对这些基因的独立性。然而,尽管研究人员已经认识到这些反应的重要性,但关于肌肉细胞如何精确响应损伤以及 Erk 信号在肌肉细胞中是优先沿纵向传播还是横向传播的具体机制,目前仍未可知。

### 2.3 形态和功能的重塑与恢复研究

研究表明,当将涡虫的眼睛移植至另一涡虫头部时,其神经回路能重新连接并恢复功能<sup>[38]</sup>,这一现象提示完整再生过程伴随着形态和功能的重塑与恢复。这项研究中鉴别出了一组新细胞亚型-*notum*<sup>+</sup>; *frizzled5/8-4*<sup>+</sup>细胞,根据空间分布特征,该细胞群可进一步分为 NMEs、NMCs 和 NBCs 3 个亚群<sup>[38]</sup>,这些细胞被证明参与神经回路的形成,并据此提出了一个研究神经回路的涡

虫模型,值得注意的是,作为一种肌细胞亚型, *notum*<sup>+</sup>; *frizzled5/8-4*<sup>+</sup> 细胞表现出类似“路标细胞”的导向功能,能调控新生神经元的空间分布模式。而在身体重塑过程中,细胞死亡发挥了关键作用<sup>[39]</sup>,包括细胞凋亡、细胞焦亡、铁死亡、细胞自噬等多种形式。尤为引人注意的是,现有研究已指出,涡虫体内的自噬与 mTOR 信号通路密切相关<sup>[40]</sup>,但其具体机制仍有待进一步探索。

### 3 涡虫在毒理学研究领域的应用

涡虫作为一种可替代的动物模型,在化合物毒性筛选领域展现出了广泛的应用潜力,涵盖了神经毒性、生态毒性、发育毒性、皮肤毒性以及生殖毒性等多个研究方向,通过深入揭示相关药物的作用机制,涡虫模型为新药的有效研发和筛选提供了强有力的支持。尤其是,涡虫神经系统结构及通路与哺乳动物存在高度相似性,使得其成为研究成瘾症、焦虑症、抑郁症等神经系统疾病的宝贵资源。

#### 3.1 毒性研究

随着现代分子生物学和计算方法的进步,实现高通量的毒性研究已成为可能,在此背景下,一种能在系统层面上深入理解化学物质对神经系统发育和功能影响的生物模型显得尤为重要,而涡虫正是这样一种具备代谢能力的理想模型。研究表明,涡虫神经系统结构与哺乳动物具有很高的相似性<sup>[41]</sup>,其神经元基因与人类存在显著的同源性<sup>[42]</sup>,并且在脊椎动物中发现的一些主要神经递质在涡虫中同样存在<sup>[43]</sup>。

作为中到高通量的筛选平台,涡虫在评估各种类化学物质的毒性方面表现出色<sup>[44-45]</sup>。实验证实,日本三角涡虫 (*Dugesia japonica*) 是进行高通量筛选 (high throughput screening, HTS) 的理想模型<sup>[44,46]</sup>。研究者能够同时测试再生和成体涡虫在受到不同化合物影响时的反应<sup>[47]</sup>。此外,涡虫具有负趋光性、趋热性、趋化性、趋电性、粘性以及对化学物质的高敏感性等特征<sup>[44,48-49]</sup>,为评估化学品毒性提供了可靠的参数。当暴露于有害化学环境时,涡虫会展现出多样且复杂的行为反应,通过建立相对完整的评价体系<sup>[50-52]</sup>、采用多种检测手段<sup>[53-56]</sup>以及标准化的行为定量分析平台<sup>[49,54,57-58]</sup>,观察并分析涡虫暴露在化合物环

境下的运动速度、摄食率、咽突出、收缩、C-形状、螺旋状、热偏好、抽搐等异常行为<sup>[47,59-61]</sup>,可探讨该化合物可能引起的潜在毒理效应和药理作用。

与传统用于毒理学筛选的啮齿类动物相比,涡虫模型具有耗时短、成本低廉以及伦理问题较少的显著优势,在诸如神经毒性<sup>[52,62]</sup>、皮肤毒性<sup>[63]</sup>、生殖毒性<sup>[64]</sup>、遗传毒性<sup>[56]</sup>、发育毒性<sup>[65]</sup>、生态毒性<sup>[66]</sup>等领域显示出良好的应用前景,被证实是有效的毒理学模型<sup>[54,67]</sup>。

此外,涡虫能够在液体培养基中培养的特性为化学品暴露实验提供了极大的便利,但同时也限制了一些亲脂性化学品的暴露。因此,在实验过程中需要使用乙醇、丙酮等有机溶剂进行辅助。有研究指出,在浓度不超过 0.5% 时,二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 表现出低毒性<sup>[68]</sup>,而浓度为 0.1% (v/v, 14.1 mmol/L) 的 DMSO 在涡虫体内未观察到任何毒性或行为效应,因此被视作有机溶剂中的优良选择<sup>[69]</sup>。

鉴于涡虫独特的神经再生能力和丰富的行为数据<sup>[70]</sup>,越来越多的毒理学家开始关注天然或合成有害化学品对该模式生物造成的潜在危害。目前,已有文献报道利用涡虫模型评估了兴奋剂<sup>[47]</sup>、临床药物<sup>[71-72]</sup>、农药<sup>[73]</sup>、纳米试剂<sup>[66,74]</sup>、金属复合物<sup>[75]</sup>、食品<sup>[76]</sup>等多种化学品的潜在毒性。

近期,一项旨在推动涡虫毒性化合物研究的计划正在实施<sup>[77]</sup>。其致力于构建包括涡虫在内的模式动物化学数据库,并开发一系列能预测发育性神经毒性 (developmental neurotoxicity, DNT) 的数据分析方法与平台。这一计划的实施将进一步推动涡虫在毒性研究领域的应用和发展。

#### 3.2 毒性机制研究

大量毒物所致病因纷繁复杂,目前已知引起涡虫病变的主要机制包括氧化应激、脂质过氧化、线粒体损伤、凋亡、铁死亡、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 积累、细胞损伤等<sup>[78]</sup>。抗氧化药物可显著减轻这些病态表现<sup>[29]</sup>。例如,有研究发现抗氧化药物 Tameron ( $\alpha$ -鲁米诺或 5-氨基-2,3-二氢-1,4-酞嗪二酮钠盐) 能够有效地保护涡虫免受氧化应激,同时调节新生细胞标记基因和 *nrf-2* 控制的氧化应激反应基因的表达以增强涡虫的再生能力<sup>[29]</sup>。

### 3.3 神经系统疾病研究

传统用于研究成瘾综合征的常用模型为啮齿类动物,但在系统发育水平较低的生物体中也发现了成瘾行为<sup>[59]</sup>,且使用涡虫进行的神经行为测定结果与啮齿类动物测试数据一致<sup>[79]</sup>,这些特征表明,涡虫可作为研究成瘾症的替代模型。

当涡虫暴露于吗啡、可卡因、尼古丁等成瘾性药物环境中时,会表现出多种行为反应<sup>[59-61]</sup>,这与人类滥用药物产生与身体依赖相关的戒断行为相类似<sup>[6]</sup>。KALATHIL 等<sup>[58]</sup>提出一种利用数字光投影 3D 打印技术来设计和制造膜整合装置的方法,并观察到斑马鱼胚胎和涡虫在这种装置下对化学引诱剂的明显行为反应。研究发现,其戒断反应存在药物暴露时间和剂量的依赖<sup>[56,80]</sup>,且可以被逆转,单帖内酯和相关倍半萜内酯能预防和逆转急性可卡因暴露引起的涡虫的行为反应,从而逆转成瘾行为<sup>[81]</sup>,并与可卡因对涡虫运动的影响存在变构关系<sup>[82]</sup>。

此外,新近发现阿片类药物、非甾体抗炎药、瞬时受体电位锚蛋白 1 (transientrecep to rpotential ankyrin-1, TRPA1) 通道拮抗剂、神经肌肉阻滞剂等,都会降低涡虫暴露在尼古丁下的 C-形状,降低尼古丁环境下的成瘾行为<sup>[61]</sup>,这也验证了涡虫行为与疼痛的相关性。最近一项研究表明,TRPA1 痛觉感受器参与了这种痛觉反应<sup>[83]</sup>。

借助啮齿类动物的光/暗箱实验 (light-dark box test, LDBT) 法,研究人员可以运用小鼠来考察焦虑情绪,研究焦虑症和筛选推定药物抗焦虑作用<sup>[79]</sup>。涡虫具有显著的负趋光性,ZEWDE 等<sup>[79]</sup>利用这一特性提出了涡虫的光/暗 (planaria light-dark test, PLDT) 实验,实验结果与同时建立的 LDBT 实验取得了相似的成果。

同样的,当面对可卡因或酒精戒断时,不论是小鼠还是涡虫都会展现出对苯二氮平敏感的焦虑性反应<sup>[84]</sup>。实验数据显示,从可卡因 (1, 10, 100  $\mu\text{mol/L}$ ) 或乙醇 (0.01% v/v) 中提取的真涡虫在光照条件下的时间少于对照组,而对可卡因 (100  $\mu\text{mol/L}$ ) 或乙醇 (0.01% v/v) 的戒断反应则被氯拉唑酯 (0 ~ 100  $\mu\text{mol/L}$ ) 消除。

## 4 涡虫在免疫学研究中的应用

免疫系统在维持生物体的内环境平衡中发

挥着关键作用,他通过触发一系列精密的免疫应答机制,有效抵御病原微生物的侵袭,这一复杂过程涵盖了两个核心体系:先天性免疫和适应性免疫应答<sup>[85]</sup>。涡虫,作为一种拥有原始免疫架构的生物体,具备区分共生细菌与致病菌的卓越能力,其免疫机制与高度进化且保守的人类的先天免疫系统展现出显著的相似性<sup>[86-88]</sup>。此外,涡虫还展现出了非凡的抗感染潜力,能够广泛清除多种病原体<sup>[87,89-90]</sup>,并可通过浸泡、注射和喂养等多种方式接纳细菌和病毒感染的实验操作<sup>[90]</sup>,展现出极高的实验适应性。这些特点共同表明,涡虫为研究免疫机制提供了一个极具价值的模型系统。

至今,科学家们已经逐步揭示了涡虫免疫系统的相关机制,包括其丰富的抗菌药物耐药基因库、先天免疫识别的信号通路、独特的免疫记忆机制以及免疫细胞的特异性特征<sup>[91]</sup>。ABNAVE 等<sup>[87]</sup>运用 RNAi 技术成功绘制了涡虫对细菌感染的转录组图谱,并鉴定出 18 种抗菌耐药因子,尤其强调了 *MORN2* 基因在这一过程的核心调控作用。随着研究不断深入,更多的抗菌耐药基因被相继发掘<sup>[91]</sup>。值得一提的是,最新的研究还揭示了 *MORN2* 基因在真菌感染免疫反应过程中的积极参与<sup>[90]</sup>,进一步拓宽了对该基因功能的认知。

以涡虫为模型,科学家们得以观察真菌感染的早期阶段,发现其清除病原真菌感染过程中不仅依赖于先天免疫反应,还牵涉排泄系统、神经系统及细胞的异常增殖<sup>[92]</sup>。此外,涡虫对抗真菌感染的这一系列反应在后生动物中呈现出进化上的保守性,且这些反应指向了特定的细胞谱系特征<sup>[90,92]</sup>,为理解后生动物免疫系统的进化历程提供了新的视角。

## 5 涡虫在遗传学领域的应用

遗传学的研究最早始于 MORGAN<sup>[93]</sup>对果蝇的探索。随着遗传学技术的发展,涡虫再生机制背后的遗传学基础逐渐被揭示,成为该领域的新兴模型生物。涡虫拥有相对完善的遗传数据库,ROBB 等<sup>[94]</sup>建立了地中海型涡虫的基因组数据库 (*Schmidtea mediterranea* genome database, SmedGD),为其遗传学研究搭起了平台。GROHME 等<sup>[95]</sup>随后报道了地中海涡虫高度连续

且详尽的基因组序列,这一成果进一步丰富了早期的涡虫基因组草图。紧接着,一系列与涡虫细胞相关的转录组数据也被相继揭示<sup>[96-97]</sup>,进一步推动了涡虫遗传学研究的深入发展。

相较于其他类型的涡虫,地中海涡虫(*Schmidtea mediterranea*)具有稳定的四对同源染色体,被证明是涡虫遗传学研究的良好品种<sup>[98]</sup>。最近一项对地中海涡虫 I 号染色体的研究,为研究性染色体进化系统提供了模型<sup>[98]</sup>。地中海涡虫存在无性和有性两种繁殖品系,但稳定的染色体易位和突变导致其无法进行性转换,且有性生殖个体的繁殖率普遍较低<sup>[98]</sup>。GUO 等<sup>[98]</sup>的研究发现,充足的食物供给可显著提升涡虫的繁殖效率。通过对单个染色体进行测序,结合 Hi-C 技术与连锁图谱分析,他们发现地中海涡虫的 I 号染色体重组率极低,这一现象在撒丁岛和科西嘉岛的种群中尤为显著。这些发现支持了性染色体由常源染色体进化而来的假说,但 I 号染色体进化的具体机制仍有待进一步探索。

KARTRY 等<sup>[99]</sup>通过将经过训练的涡虫碎片喂食给原始涡虫,发现涡虫能够获得相关的训练记忆。随后,SHOMRAT 等<sup>[100]</sup>的研究证实了这一发现,并提供了研究学习和记忆的宝贵模型。这一模型不仅有助于深入理解表观遗传和自组织机制在记忆编码、脑发育和脑再生中的作用,也为未来的相关研究开辟了新的方向。

## 6 总结与展望

涡虫,凭借其惊人的再生能力,成为了科学研究的热点对象。其核心在于体内富集的 neoblasts 细胞群,不断推动着涡虫身体的自我修复与重塑。探索涡虫再生的奥秘,找到能够促进人体组织再生的新方法,有望应用于治疗癌症、心脏病、糖尿病等顽疾。相较于传统实验动物如小鼠,涡虫展现出独特的优势:实验成本更低廉,动物伦理争议更小。更重要的是,涡虫拥有相对完整的神经系统,丰富的行为反应使其成为观察药物效果的理想模型,为药物高通量筛选提供了新舞台。不仅如此,涡虫在生物记忆领域的研究同样引人瞩目。其研究成果有望为治疗记忆障碍等疾病带来前所未有的突破。在免疫学层面,涡虫的免疫系统与人类的先天免疫系统之间存

在进化上的保守性,这使得对涡虫免疫机制的研究能间接推动人类免疫学的发展,为免疫疗法开辟新径。然而,在遗传学领域,尽管涡虫研究潜力巨大,但目前仍面临一个挑战:缺乏有利于机制研究的突变体和转基因个体。这些现状激励着科研人员不断探索,以期在未来填补这一空白,进一步解锁涡虫研究的无限可能。

## 参 考 文 献(References)

- [1] 陈广文,陈晓虹,刘德增. 中国涡虫纲分类学研究进展[J]. 水生生物学报, 2001, 25(4): 406-412.  
CHEN G W, CHEN X H, LIU D Z. Advances in the study of Turbellaria in China [J]. Acta Hydrobiol Sin, 2001, 25(4): 406-412.
- [2] 董自梅, 李小艳, 陈静, 等. 淡水涡虫眼点形态发生相关基因研究进展[J]. 解剖学报, 2015, 46(3): 422-427.  
DONG Z M, LI X Y, CHEN J, et al. Review on the genes involved in eyes morphogenesis in freshwater planarian [J]. Acta Anat Sin, 2015, 46(3): 422-427.
- [3] NEWMARK P A, ALVARADO A S. Not your father's planarian: a classic model enters the era of functional genomics [J]. Nat Rev Genet, 2002, 3(3): 210-219.
- [4] RNDOLPH H. Observations and experiments on regeneration in planarians [J]. Arch Entwrm Org, 1897, 5(2): 352-372.
- [5] CHEN J J, LEI K. The known, unknown, and unknown unknowns of cell-cell communication in planarian regeneration [J]. Zool Res, 2023, 44(5): 981-992.
- [6] PAGÁN O R. Planaria: an animal model that integrates development, regeneration and pharmacology [J]. Int J Dev Biol, 2017, 61(8/9): 519-529.
- [7] 吴金枝, 黄小娟, 边迅. 石头下的隐藏者——涡虫[J]. 科技风, 2021, 26: 184-186.  
WU J Z, HUANG X J, BIAN X. The elfin under the stone: *Dugesia* [J]. Technol Wind, 2021, 26: 184-186.
- [8] IVANKOVIC M, HANECKOVA R, THOMMEN A, et al. Model systems for regeneration: planarians [J]. Development, 2019, 146(17): dev167684.
- [9] REDDIEN P W, BERMANGE A L, MURFITT K J, et al. Identification of genes needed for regeneration, stem cell function, and tissue homeostasis by systematic gene perturbation in planaria [J]. Dev Cell, 2005, 8(5): 635-649.
- [10] GUO T, PETERS A H F M, NEWMARK P A. A Bruno-like gene is required for stem cell maintenance in planarians [J]. Dev Cell, 2006, 11(2): 159-169.
- [11] 兔豆. 海洋中的再生能力者——涡虫[J]. 海洋世界, 2016, 4: 10-11.

- TU D. The regenerative ability in the ocean—edodes [J]. Ocean World, 2016, 4: 10–11.
- [12] 蒋辉, 彭聪, 汤小鹏, 等. 再生医学制剂在马骨关节炎治疗中的应用进展 [J]. 动物医学进展, 2024, 45(4): 97–101.
- JIANG H, PENG C, TANG X P, et al. Progress on regenerative medicine application in the treatment of equine osteoarthritis [J]. Prog Vet Med, 2024, 45(4): 97–101.
- [13] 田宝星, 侯梦洁, 王斌. 合成生物学驱动再生医学创新: 从细胞工程到器官修复 [J]. 组织工程与重建外科杂志, 2024, 20(1): 129–134, 156.
- TIAN B X, HOU M J, WANG B. Synthetic biology is driving regenerative medicine innovation: from cell engineering to organ repair [J]. J Tiss Engineer Reconstruct Surge, 2024, 20(1): 129–134, 156.
- [14] DWARAKA V B, VOSS S R. Towards comparative analyses of salamander limb regeneration [J]. J Exp Zool B Mol Dev Evol, 2021, 336(2): 129–144.
- [15] POSS K D, WILSON L G, KEATING M T. Heart regeneration in zebrafish [J]. Science, 2002, 298(5601): 2188–2190.
- [16] MORGAN T H. Experimental studies of the regeneration of *planaria maculata* [J]. Roux Arch Develop Biol, 1898, 7 (2/3): 364–397.
- [17] TIAN Q, GUO Q, GUO Y, et al. Whole-genome sequence of the planarian *Dugesia japonica* combining Illumina and PacBio data [J]. Genomics, 2022, 114(2): 110293.
- [18] CARBAYO F, LENIHAN J W. Micro-computed tomography scan and virtual histological slide data for the land planarian *Obama otavioi* (Platyhelminthes) [J]. Gigascience, 2016, 5: 13.
- [19] AL-GHADBAN S, ARTILES M, BUNNELL B A. Adipose stem cells in regenerative medicine: looking forward [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 9: 837464.
- [20] REDDIEN P W. The cellular and molecular basis for planarian regeneration [J]. Cell, 2018, 175(2): 327–345.
- [21] HAYASHI T, ASAMI M, HIGUCHI S, et al. Isolation of planarian X-ray-sensitive stem cells by fluorescence-activated cell sorting [J]. Dev Growth Differ, 2006, 48(6): 371–380.
- [22] ALESSANDRA S, ROSSI L. Planarian stem cell heterogeneity [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1123: 39–54.
- [23] MOLINA M D, CEBRIÀ F. Decoding stem cells: an overview on planarian stem cell heterogeneity and lineage progression [J]. Biomolecules, 2021, 11(10): 1532.
- [24] CUI G, DONG K, ZHOU J Y, et al. Spatiotemporal transcriptomic atlas reveals the dynamic characteristics and key regulators of planarian regeneration [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 3205.
- [25] ISHIDA M, KUROKI Y, AGATA K. Establishment of a new method to isolate viable x-ray-sensitive cells from planarian by fluorescence-activated cell sorting [J]. Dev Growth Differ, 2023, 65(9): 577–590.
- [26] ABNAVE P, ABOUKHATWA E, KOSAKA N, et al. Epithelial-mesenchymal transition transcription factors control pluripotent adult stem cell migration *in vivo* in planarians [J]. Development, 2017, 144(19): 3440–3453.
- [27] TASAKI J, UCHIYAMA-TASAKI C, ROUHANA L. Analysis of stem cell motility *in vivo* based on immunodetection of planarian neoblasts and tracing of BrdU-labeled cells after partial irradiation [J]. Methods Mol Biol, 2016, 1365: 323–338.
- [28] SALVETTI A, ROSSI L, BONUCCELLI L, et al. Adult stem cell plasticity: neoblast repopulation in non-lethally irradiated planarians [J]. Dev Biol, 2009, 328(2): 305–314.
- [29] TSARKOVA E, FILIPPOVA K, AFANASYEVA V, et al. A study on the planarian model confirms the antioxidant properties of tameron against X-ray- and menadione-induced oxidative stress [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(4): 953.
- [30] CHANDEBOIS R. Symptoms and causation of the planarian disease related to cancer [J]. Oncology, 1975, 32(2): 86–100.
- [31] ROSSI L, IACOPETTI P, SALVETTI A. Stem cells and neural signalling: the case of neoblast recruitment and plasticity in low dose X-ray treated planarians [J]. Int J Dev Biol, 2012, 56(1/2/3): 135–142.
- [32] 张文姬, 雷凯. 涡虫再生的诱发机制 [J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(8): 1447–1456.
- ZHANG W Y, LEI K. The initiation mechanism of regeneration in planarian [J]. Chin J Cell Biol, 2022, 44(8): 1447–1456.
- [33] GE X Y, HAN X, ZHAO Y L, et al. An insight into planarian regeneration [J]. Cell Prolif, 2022, 55(9): e13276.
- [34] WITCHLEY J N, MAYER M, WAGNER D E, et al. Muscle cells provide instructions for planarian regeneration [J]. Cell Rep, 2013, 4(4): 633–641.
- [35] 宋倩, 赵博生. 涡虫中枢神经系统再生的研究进展 [J]. 生命科学, 2022, 34(3): 275–284.
- SONG Q, ZHAO B S. Research progress on regeneration of central nervous system(CNS) in planarians [J]. Chin Bull Life Sci, 2022, 34(3): 275–284.
- [36] CERVERA J, MESEGUER S, LEVIN M, et al. Bioelectrical model of head-tail patterning based on cell ion

- channels and intercellular gap junctions [J]. Bioelectrochemistry, 2020, 132: 107410.
- [37] FAN Y, CHAI C, LI P, et al. Ultrafast distant wound response is essential for whole-body regeneration [J]. Cell, 2023, 186(17): 3606–3618.
- [38] SCIMONE M L, ATABAY K D, FINCHER C T, et al. Muscle and neuronal guidepost-like cells facilitate planarian visual system regeneration [J]. Science, 2020, 368(6498): eaba3203.
- [39] PELLETTIERI J, FITZGERALD P, WATANABE S, et al. Cell death and tissue remodeling in planarian regeneration [J]. Dev Biol, 2010, 338(1): 76–85.
- [40] 康静, 董自梅, 陈广文. 涡虫自噬的研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2016, 38(2): 210–215.
- KANG J, DONG Z M, CHEN G W. Advance of the autophagy in planarian [J]. Chin J Cell Biol, 2016, 38(2): 210–215.
- [41] SARNAT H B, NETSKY M G. When does a ganglion become a brain? Evolutionary origin of the central nervous system [J]. Semin Pediatr Neurol, 2002, 9(4): 240–253.
- [42] MINETA K, NAKAZAWA M, CEBRIA F, et al. Origin and evolutionary process of the CNS elucidated by comparative genomics analysis of planarian ESTs [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(13): 7666–7671.
- [43] BUTTARELLI F R, PELLICANO C, PONTIERI F E. Neuropharmacology and behavior in planarians: translations to mammals [J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2008, 147(4): 399–408.
- [44] FUSELIER S G, IRELAND D, FU N, et al. Comparative toxicity assessment of glyphosate and two commercial formulations in the planarian *Dugesia japonica* [J]. Front Toxicol, 2023, 5: 1200881.
- [45] HAGSTROM D, ZHANG S, HO A, et al. Planarian cholinesterase: molecular and functional characterization of an evolutionarily ancient enzyme to study organophosphorus pesticide toxicity [J]. Arch Toxicol, 2018, 92(3): 1161–1176.
- [46] IRELAND D, BOCHENEK V, CHAIKEN D, et al. *Dugesia japonica* is the best suited of three planarian species for high-throughput toxicology screening [J]. Chemosphere, 2020, 253: 126718.
- [47] BAYINGANA K, IRELAND D, ROSENTHAL E, et al. Adult and regenerating planarians respond differentially to chronic drug exposure [J]. Neurotoxicol Teratol, 2023, 96: 107148.
- [48] INOUE T, HOSHINO H, YAMASHITA T, et al. Planarian shows decision-making behavior in response to multiple stimuli by integrative brain function [J]. Zoological Lett, 2015, 1: 7.
- [49] SABRY Z, WANG R, JAHROMI A, et al. Head removal enhances planarian electrotaxis [J]. J Exp Biol, 2022, 225(17): jeb243972.
- [50] GREBE E, SCHAEFFER D J. Planarians in toxicology, standardization of a rapid neurobehavioral toxicity test using phenol in a crossover study [J]. Bull Environ Contam Toxicol, 1991, 46(6): 866–870.
- [51] WU J P, CHEN H C, LI M H. Bioaccumulation and toxicodynamics of cadmium to freshwater planarian and the protective effect of N-acetylcysteine [J]. Arch Environ Contam Toxicol, 2012, 63(2): 220–229.
- [52] HAGSTROM D, COCHET-ESCARTIN O, COLLINS E S. Planarian brain regeneration as a model system for developmental neurotoxicology [J]. Regeneration (Oxf), 2016, 3(2): 65–77.
- [53] HUNT P R, OLEJNIK N, BAILEY K D, et al. C. elegans Development and activity test detects mammalian developmental neurotoxins [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 121: 583–592.
- [54] IRELAND D, COLLINS E S. New worm on the block: planarians in (neuro)toxicology [J]. Curr Protoc, 2022, 2(12): e637.
- [55] HENRY J, BAI Y, KREUDER F, et al. A miniaturized electrothermal array for rapid analysis of temperature preference behaviors in ecology and ecotoxicology [J]. Environ Pollut, 2022, 314: 120202.
- [56] YIN D, XU Z, FENG M, et al. Genotoxicity evaluation of metformin in freshwater planarian *Dugesia japonica* by the comet assay and RAPD analysis [J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 2822605.
- [57] BLACKISTON D, SHOMRAT T, NICOLAS C L, et al. A second-generation device for automated training and quantitative behavior analyses of molecularly-tractable model organisms [J]. PLoS One, 2010, 5(12): e14370.
- [58] KALATHIL BALAKRISHNAN H, SCHULTZ A G, LEE S M, et al. 3D printed porous membrane integrated devices to study the chemoattractant induced behavioural response of aquatic organisms [J]. Lab Chip, 2024, 24(3): 505–516.
- [59] NEEDLEMAN H L. Tolerance and dependence in the planarian after continuous exposure to morphine [J]. Nature, 1967, 215(5102): 784–785.
- [60] RAFFA R B, VALDEZ J M. Cocaine withdrawal in planaria [J]. Eur J Pharmacol, 2001, 430(1): 143–145.
- [61] KIM A, RAWLS S M. Nicotine-induced C-shape movements in planarians are reduced by antinociceptive drugs: implications for pain in planarian paroxysm etiology? [J]. Brain Res, 2022, 1778: 147770.
- [62] WU J P, LEE H L, LI M H. Cadmium neurotoxicity to a freshwater planarian [J]. Arch Environ Contam Toxicol,

- 2014, 67(4): 639–650.
- [63] SHAH S I, WILLIAMS A C, LAU W M, et al. Planarian toxicity fluorescent assay: a rapid and cheap pre-screening tool for potential skin irritants [J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 69: 105004.
- [64] SIMÃO F C P, GRAVATO C, MACHADO A L, et al. Effects of pyrene and benzo [a] pyrene on the reproduction and newborn morphology and behavior of the freshwater planarian *Girardia tigrina* [J]. *Chemosphere*, 2021, 264(1): 128448.
- [65] SCHAEFFER D J. Planarians as a model system for *in vivo* tumorigenesis studies [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 1993, 25(1): 1–18.
- [66] TRAN T A, HESLER M, MORIONES O H, et al. Assessment of iron oxide nanoparticle ecotoxicity on regeneration and homeostasis in the replacement model system *Schmidtea mediterranea* [J]. *ALTEX*, 2019, 36(4): 583–596.
- [67] COLLINS E S, HESSEL E V S, HUGHES S. How neurobehavior and brain development in alternative whole-organism models can contribute to prediction of developmental neurotoxicity [J]. *Neurotoxicology*, 2024, 102: 48–57.
- [68] ALOKDA A, VAN RAAMSDONK J M. Effect of DMSO on lifespan and physiology in *C. elegans*: implications for use of DMSO as a solvent for compound delivery [J]. *MicroPubl Biol*, 2022, 2022: 10.
- [69] PAGÁN O R, ROWLANDS A L, URBAN K R. Toxicity and behavioral effects of dimethylsulfoxide in planaria [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 407(3): 274–278.
- [70] ZHANG S, HAGSTROM D, HAYES P, et al. Multi-behavioral endpoint testing of an 87-chemical compound library in freshwater planarians [J]. *Toxicol Sci*, 2019, 167(1): 26–44.
- [71] LIANG A, WU F, LI C, et al. Aspirin inhibits stem cell proliferation during freshwater *Dugesia japonica* regeneration by STAT3/SOX2/OCT4 signaling pathway [J]. *Aquat Toxicol*, 2022, 247: 106158.
- [72] DONG Z, HUO J, LIANG A, et al. Gamma-Secretase Inhibitor (DAPT), a potential therapeutic target drug, caused neurotoxicity in planarian regeneration by inhibiting Notch signaling pathway [J]. *Sci Total Environ*, 2021, 781: 146735.
- [73] 刘昌平, 刘昌利, 王进. 四种常见农药对日本三角涡虫的急性毒性研究 [J]. *中国林副特产*, 2008, 6: 19–22.
- LIU C P, LIU C L, WANG J. Acute toxic study of four common pesticides on the *Dugesia japonica* [J]. *For Prod Spec Chin*, 2008, 6: 19–22.
- [74] XIE C, LI X, HEI L, et al. Toxicity of ceria nanoparticles to the regeneration of freshwater planarian *Dugesia japonica*: The role of biotransformation [J]. *Sci Total Environ*, 2023, 857(3): 159590.
- [75] TUNES L G, ALLEN J M, ZAYAS R M, et al. Planarians as models to investigate the bioactivity of gold (I) complexes *in vivo* [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16180.
- [76] MOKKARALA P, SHEKARABI A, WIAH S, et al. Energy drink produces aversive effects in planarians [J]. *Physiol Behav*, 2022, 255: 113933.
- [77] BEHL M, RYAN K, HSIEH J H, et al. Screening for developmental neurotoxicity at the national toxicology program: the future is here [J]. *Toxicol Sci*, 2019, 167(1): 6–14.
- [78] 吴欣, 李晓薇, 陈依晴, 等. 水体中微塑料对重金属汞的吸附行为及其对涡虫的毒性效应 [J]. *中国无机分析化学*, 2024, 14(8): 1036–1046.
- WU X, LI X W, CHEN Y Q, et al. Adsorption behavior of microplastics on heavy metal mercury in water and its toxic effects on planarians [J]. *Chin J Inorganic Anal Chem* [J]. 2024, 14(8): 1036–1046.
- [79] ZEWEDE A M, YU F, NAYAK S, et al. PLDT (planarian light/dark test): an invertebrate assay to quantify defensive responding and study anxiety-like effects [J]. *J Neurosci Methods*, 2018, 293: 284–288.
- [80] CÓRDOVA LÓPEZ A M, SARMENTO R A, DE SOUZA SARAIVA A, et al. Exposure to Roundup® affects behaviour, head regeneration and reproduction of the freshwater planarian *Girardia tigrina* [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 675: 453–461.
- [81] ROWLANDS A L, PAGÁN O R. Parthenolide prevents the expression of cocaine-induced withdrawal behavior in planarians [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583(1): 170–172.
- [82] KAKUTURU J, O'BRIEN M, PAGÁN O R. Schild analysis of the interaction between parthenolide and cocaine suggests an allosteric relationship for their effects on planarian motility [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(9): 1168.
- [83] REHO G, MENDER Y, GOUMON Y, et al. Behavioral and pharmacological characterization of planarian nociception [J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17: 1368009.
- [84] NAYAK S, ROBERTS A, BIRES K, et al. Benzodiazepine inhibits anxiogenic-like response in cocaine or ethanol withdrawn planarians [J]. *Behav Pharmacol*, 2016, 27(6): 556–558.
- [85] 张杰, 薛沿宁. 先天免疫 [J]. *生物技术通讯*, 2001, 12(1): 78–80.
- ZHANG J, XUE Y N. Innate immunity [J]. *Lett Biotechnol*, 2001, 12(1): 78–80.
- [86] TSOUmtsA L L, SOUGOUFARA S, TORRE C, et al. In

silico analysis of *Schmidtea mediterranea* TIR domain-containing proteins [J]. Dev Comp Immunol, 2018, 86: 214–218.

[87] ABNAVE P, MOTTOLA G, GIMENEZ G, et al. Screening in planarians identifies MORN2 as a key component in LC3-associated phagocytosis and resistance to bacterial infection [J]. Cell Host Microbe, 2014, 16(3): 338–350.

[88] MORITA M. Phagocytic response of planarian reticular cells to heat-killed bacteria [J]. Hydrobiologia, 1991, 227(1): 193–199.

[89] TORRE C, ABNAVE P, TSOUMTSA L L, et al. *Staphylococcus aureus* promotes smed-PCR<sup>P</sup>-2/smed-setd8-1 methyltransferase signalling in planarian neoblasts to sensitize anti-bacterial gene responses during re-infection [J]. EBioMedicine, 2017, 20: 150–160.

[90] MACIEL E I, JIANG C, BARGHOUTH P G, et al. The planarian *Schmidtea mediterranea* is a new model to study host-pathogen interactions during fungal infections [J]. Dev Comp Immunol, 2019, 93: 18–27.

[91] KANGALE L J, RAOULT D, FOURNIER P E, et al. Planarians (Platyhelminthes)-an emerging model organism for investigating innate immune mechanisms [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 619081.

[92] MORGAN T H. Sex limited inheritance in drosophila [J]. Science (New York, NY), 1910, 32(812): 120–122.

[93] MORGAN T H. The mechanism of mendelian heredity [M]. New York: Henry Holt and Company; 1915.

[94] ROBB S M C, ROSS E, ALVARADO A S. SmedGD: the *Schmidtea mediterranea* genome database [J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36: D599-D606.

[95] GROHME M A, SCHLOISSNIG S, ROZANSKI A, et al. The genome of *Schmidtea mediterranea* and the evolution of core cellular mechanisms [J]. Nature, 2018, 554(7690): 56–61.

[96] PLASS M, SOLANA J, WOLF F A, et al. Cell type atlas and lineage tree of a whole complex animal by single-cell transcriptomics [J]. Science, 2018, 360 ( 6391 ): eaaq1723.

[97] FINCHER C T, WURTZEL O, DE HOOG T, et al. Cell type transcriptome atlas for the planarian *Schmidtea mediterranea* [J]. Science, 2018, 360(6391): eaaq1736.

[98] GUO L, BLOOM J S, DOLS-SERRATE D, et al. Island-specific evolution of a sex-primed autosome in a sexual planarian [J]. Nature, 2022, 606(7913): 329–334.

[99] KARTRY A L, KEITH-LEE P, MORTON W D. *Planaria*: memory transfer through cannibalism reexamined [J]. Science, 1964, 146(3641): 274–275.

[100] SHOMRAT T, LEVIN M. An automated training paradigm reveals long-term memory in planarians and its persistence through head regeneration [J]. J Exp Biol, 2013, 216 (20): 3799–3810.

[收稿日期] 2024–11–30