

实验动物质量监测是确保实验动物质量的必要手段,确保实验动物质量,不仅对保证动物实验结果准确性、规律性、重复性而且对保证工作人员健康都有重要意义。动物的质量易受气候、饲养环境、饲料、饲养及繁育方式、人员、运输等多种因素的影响。如果出现监测的缺失,将直接导致管理和生产中的质控盲区,可能导致实验动物发生病原体感染。

有文献使用病原体阳性率来研究实验动物质量控制情况^[1],这种方法能够观察特定病原体的感染情况,却无法直接获知整体的质量控制情况。本文探索一个综合性指标来评估实验动物质量,通过权重分值的校正,得到更加科学的感染指数。

1 材料与方法

1.1 样本来源

所有样本来源于上海市实验动物质量监督检验站的委托检测样品和年检抽查样品,所有统计病原体项目均为国标规定必检项目在 2010 ~ 2014 年五年间检测数据。

1.2 动物种类和级别

清洁级、SPF 级的大鼠和小鼠。

1.3 感染指数设定方法

实验动物感染指数是能够反映实验动物质量的综合性的定性指标,以病原体的阳性率为基础,以病原体致病性为依据,设定不同的分值来控制其在实验动物感染指数中所占的权重,如此可以更加科学直观的体现所统计的实验动物质量控制情况。实验动物感染指数并未有过研究,作者根据常见的指数计算方法,设计了感染指数的计算公式。

感染指数公式为感染指数 = \sum (各类病原体阳性率百分数 × 检测项目权重分值) / 累计各类病原体检测类别数目/1%

1.4 主要试剂和仪器

检测所需要的仪器和试剂均参照国家标准要求配备。

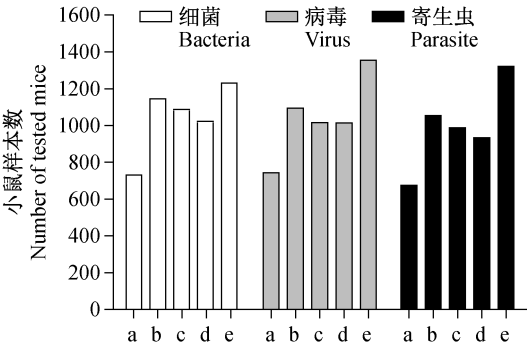
2 结果

2.1 大鼠和小鼠样本数

经详实统计和汇总,在 2010 ~ 2014 年各类病原体检测中,小鼠每年检测量在 600 ~ 1400 之间,大鼠的检测量在 150 ~ 300 之间,统计所用小鼠和大鼠样本数如图 1、2 所示。

由于小鼠和大鼠在实验动物检测总量中超过

75% (如图 3),是最有代表性的实验动物。为了使数据模型简单化,我们对小鼠和大鼠(包括年检抽查和委托检测两类动物)的感染指数进行整理分析。

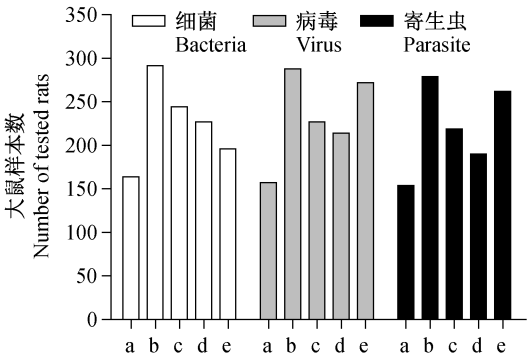


注:a. 2010 年;b. 2011 年;c. 2012 年;d. 2013 年;e. 2014 年。

图 1 2010 ~ 2014 年小鼠检测样本数

Note. a. 2010; b. 2011; c. 2012; d. 2013; e. 2014.

Fig. 1 The number of tested mice during 2010 - 2014



注:a. 2010 年;b. 2011 年;c. 2012 年;d. 2013 年;e. 2014 年。

图 2 2010 ~ 2014 年大鼠检测样本数

Note. a. 2010; b. 2011; c. 2012; d. 2013; e. 2014.

Fig. 2 The number of tested rats during 2010 - 2014

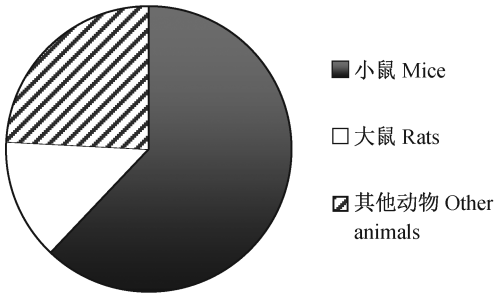


图 3 2010 ~ 2014 年大鼠和小鼠检测总量占比图

Fig. 3 The number of rats, mice and other laboratory animals tested during 2010 - 2014

2.2 按照病原体致病性控制权重

根据微生物和寄生虫对实验动物的致病性和对动物实验的影响与干扰,通常可分为以下三类:I 类为可引起人畜共患病的微生物,如沙门菌^[2],汉坦病毒^[3]等。II 类为可引起实验动物烈性传染病的微生物,影响动物生长、发育、繁殖,如鼠痘病毒^[4]等。III 类为动物条件性致病病原体,多是实验动物体内的正常微生物,甚至参与体内营养代谢。但当外界环境发生变化或出于应激状态时,可能会变成条件致病菌,影响动物健康状况和动物实验结果。

表 1 病原体权重分值表
Tab.1 The weight value of each pathogen

病原体类别 Pathogen types	病原体 Pathogens	分值 score
细菌 Bacteria	沙门菌 <i>Salmonella spp.</i>	10
	嗜肺巴氏德杆菌 ^[11] <i>Pasteurella pneumotropica</i>	6
	支气管鲍特杆菌 <i>Bordetella bronchiseptica</i>	6
	支原体 <i>Mycoplasma spp.</i>	6
	鼠棒状杆菌 <i>Corynebacterium kutscher (C. kutscheri)</i>	3
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	3
	泰泽病原体 <i>Tyzzer's organism</i>	3
	肺炎克雷伯杆菌 ^[12] <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
	绿脓杆菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
	汉坦病毒 <i>Hantavirus (HANT)</i>	10
	鼠痘病毒 <i>Ectromelia virus (Ect.)</i>	10
	仙台病毒 ^[13] <i>Sendai virus (SV)</i>	6
	小鼠肺炎病毒 <i>Pneumonia virus of mouse (PVM)</i>	6
病毒 Viruses	大鼠冠状病毒/大鼠涎腺炎病毒 <i>Sialodacryoadenitis virus/rat coronavirus (SDAV/RCV)</i>	6
	小鼠肝炎病毒 ^[14] <i>Mouse hepatitis virus (MHV)</i>	6
	小鼠细小病毒 <i>Minute virus of mouse (MVM)</i>	3
	呼肠孤病毒Ⅲ型 <i>Reovirus-3 (REO-3)</i>	3
	大鼠细小病毒 RV 株 <i>Kiham rat virus (KRV)</i>	3
	大鼠细小病毒 H-1 株 <i>Rat parvovirus (H-1)</i>	3
	弓形虫 ^[15] <i>Toxoplasma gondii</i>	10
	全部蠕虫 <i>All helminths</i>	6
	体外寄生虫(节肢动物) <i>Ectoparasites (arthropods)</i>	3
	鞭毛虫 <i>Flagellate</i>	3
寄生虫 Parasites	纤毛虫 <i>Ciliates</i>	3

2.3 大鼠和小鼠各类病原体感染指数

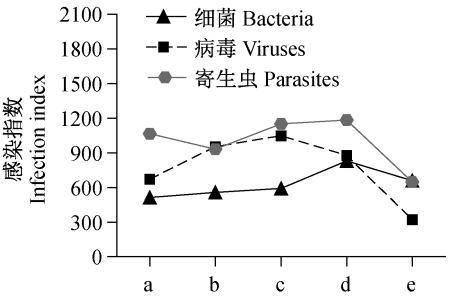
将各类病原体的阳性百分数(各类病原体阳性率 × 100)与相应的权重分值取乘积后再分类求和即得“Σ(各类病原体阳性率 × 100 × 检测项目权重分值)”,之后再将该和值除以累计检测的病原体数目,最后以各检出率的 1% 为指数基数,计算得出各病原体的感染指数。病原体感染指数是将细菌、病毒和寄生虫合并计算的结果,反映了实验动物整体感染情况。

经过统计(图 4),2010 ~ 2014 年小鼠细菌感染指数略有上升;小鼠病毒感染指数呈抛物线形,2012

以病原体致病性为依据,设定不同的分值来控制其在实验动物感染指数中所占的权重。如检测中大鼠和小鼠细菌类病原体有 9 类,其中人畜共患病病原体沙门菌的权重分值设置为 10;实验动物主要致病性病原体支气管鲍特杆菌^[5,6]、支原体^[7]和嗜肺巴斯德杆菌权重分值为 6;条件致病性病原体金黄色葡萄球菌^[8]、鼠棒状杆菌^[9]、泰泽病原体^[10]、绿脓杆菌及肺炎克雷伯杆菌的权重分值为 3。所有大鼠和小鼠国标必检项目权重分值详见表 1。

年感染指数达到峰值,之后迅速下降;小鼠寄生虫感染指数呈波浪形。总体上,小鼠病原体感染指数较稳定,2014 年略低于其他年份(图 6)。

就大鼠的感染指数而言(图 5),2010 年 ~ 2014 年大鼠的细菌感染指数呈 U 型反转,2011 年感染指数达到谷底,之后持续攀升;大鼠的病毒感染指数形态类似生长曲线式,呈现典型的对数前期中期和后期;大鼠寄生虫感染指数呈阶梯式上升。总体上,大鼠病原体感染指数逐年上升的趋势(图 6),其中大鼠的细菌感染指数最高(图 5)。

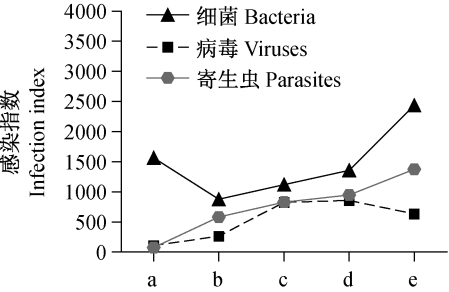


注: a. 2010 年; b. 2011 年; c. 2012 年; d. 2013 年; e. 2014 年。

图 4 小鼠各类病原体感染指数

Note. a. 2010; b. 2011; c. 2012; d. 2013; e. 2014.

Fig. 4 Pathogen infection indexes in the mice

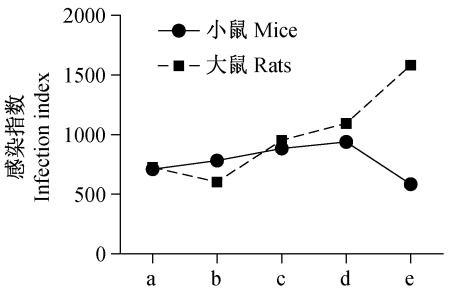


注: a. 2010 年; b. 2011 年; c. 2012 年; d. 2013 年; e. 2014 年。

图 5 大鼠各类病原体感染指数

Note. a. 2010; b. 2011; c. 2012; d. 2013; e. 2014.

Fig. 5 Pathogen infection indexes in the rats



注: a. 2010 年; b. 2011 年; c. 2012 年; d. 2013 年; e. 2014 年。

图 6 大鼠和小鼠全部病原体感染指数的比较

Note. a. 2010; b. 2011; c. 2012; d. 2013; e. 2014.

Fig. 6 Comparison of the pathogen infection indexes in rats and mice

3 讨论

利用感染指数来比较和分析 2010 ~ 2015 年上海地区大鼠和小鼠的病原体感染情况,可知小鼠质量控制情况得到一定改善,而大鼠感染情况却越发严重。病原体感染指数不仅能表现出大鼠和小鼠的病原体感染情况,而且能够灵活的表现更多的实验动物感染情况,也可以将所有的实验动物感染情况表现在同一条曲线中。然而感染指数的获得需要大量的检测数据为基础,无法从一种或者几种病原体

的感染情况获取。所以前期的数据采集工作必须细致而全面,才能算出准确的感染指数。在大数据时代背景下,实验动物病原体感染指数能为实验动物质量评估提供更大的帮助。

(致谢:本文所利用的检测数据凝结着本中心质监站每一名检测人员的辛勤工作。在此感谢接收样品、档案工作、采样和对外服务的陈懿斐、倪丽菊、田立立、刘雄伟、沈志敏,感谢他们为检测数据的统计和本文的编写提供的帮助和指导。)

参 考 文 献

[1] 冯丽萍,陶凌云,冯洁,等. 2010 ~ 2013 年上海地区实验大鼠小鼠病原体感染情况分析[J]. 实验动物与比较医学, 2015, 35(5): 398 - 402.

[2] 周永明,张顺先,古文鹏,等. 鼠伤寒沙门菌致幼儿腹泻的病例检测与调查分析[J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(11): 1020 - 1022.

[3] Zhang YZ, Dong X, Li X, 等. Seoul virus and hantavirus disease, Shenyang, People's Republic of China [J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(2): 200 - 206.

[4] 安学芳,刘峰松,方明刚,等. 鼠痘病毒的分离鉴定及感染性研究 [J]. 中国病毒学, 2003, 18(6): 563 - 565.

[5] 郭效东,高国栋,赵振伟,等. 支气管败血鲍特氏菌致肾脓肿 1 例 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(2): 145 - 145.

[6] 朱农,朱礼尧,陈震. 支气管败血鲍特氏菌败血症误诊为肾综合征出血热 1 例分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(6): 1411.

[7] 龚姘,段德令,何宗忠,等. 19530 例泌尿生殖道感染患者支原体感染及药敏结果分析 [J]. 重庆医学, 2015, (25): 3539 - 3541.

[8] 吴文伟,郑世翔,翁钦永,等. 柚皮素缓解小鼠金黄色葡萄球菌肺炎的损伤作用及其机制 [J]. 中国老年学杂志, 2015, (14): 3849 - 3850.

[9] 高正琴,张强,邢进,等. 鼠棒状杆菌的分离与鉴定 [J]. 实验动物科学, 2008, 25(1): 18 - 20.

[10] 陈园生,李红. 泰泽病原体研究现状 [J]. 中国比较医学杂志, 2004, 14(1): 45 - 49.

[11] 刘星,李红,石朝辉,等. 嗜肺巴氏杆菌在实验大鼠和小鼠中的传染性研究 [J]. 中国实验动物学报, 2003, 11(4): 246 - 248.

[12] Keynan Y, Rubinstein E. The changing face of Klebsiella pneumoniae infections in the community [J]. Int J Antimicrob Agents, 2007, 30(5): 385 - 389.

[13] 袁立军,李晓眠,李梅. 仙台病毒基因结构与功能的研究进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2006, 1(6): 462 - 464.

[14] 高骏,王英,孙凤萍,等. 小鼠肝炎病毒研究进展 [J]. 上海农业学报, 2004, 20(2): 114 - 116.

[15] 李淑梅,赵慧. 弓形虫简介 [J]. 生物学教学, 2012, 37(11): 60 - 62.

裸鼹鼠在生物医学研究中的应用前景

崔淑芳

(第二军医大学实验动物中心, 上海 200433)

【摘要】 裸鼹鼠是一种奇特的动物, 具有寿命长、抗肿瘤、耐缺氧、新陈代谢率低、痛觉缺失、触觉灵敏、视觉功能低下、骨骼再生能力强等诸多特点。本文在概述裸鼹鼠上述生物学特点的基础上, 结合当前肿瘤、衰老、低氧适应以及疼痛等领域研究趋势, 对裸鼹鼠在生物医学研究中的应用前景进行分析与展望。

【关键词】 裸鼹鼠; 抗肿瘤; 抗衰老; 耐缺氧; 痛觉缺失; 应用前景

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2016)03-0313-08

Doi: 10. 3969/j. issn. 1005 - 4847. 2016. 03. 019

Application prospects of naked mole rats in biomedical research

CUI Shu-fang

(Laboratory Animal Centre, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Naked mole rats are unique animals with long lifetime, anti-tumor properties, hypoxia tolerance, low metabolic rate, analgesia, tactile sensitiveness, poor eyesight and strong bone regeneration ability. Based on the basic biological characteristics of naked mole rats, and the current research trends in the field of cancer, aging, hypoxia tolerance, as well as algesia, this review focuses on the application prospects of naked mole rats in biomedical research.

【Key words】 *Heterocephalus glaber*; Anti-tumor; Anti-aging; Hypoxia tolerance; Analgesia; Application prospects

Corresponding author: CUI Shu-fang, Email: youngstar_sf@163.com

2013 年, 裸鼹鼠成为《Nature》封面故事的主角^[1], 其独特的外形与终生不罹患癌症的特性一时吸引全球众多读者的眼球。其实, 裸鼹鼠除了拥有天然抗肿瘤的特性以外, 还集中了很多其他令人瞩目的生物学特性, 如抗衰老、低氧适应性强、疼痛耐受性强等, 每一种特性都与我们人类战胜重大疾病, 实现健康、长寿的梦想息息相关, 早已引起生命科学界的高度关注。笔者所在单位从非洲引进该物种, 并围绕其实验动物化和生物学特性开展研究, 至今已对其生活习性以及基本生物学特性有了更加直观与深入的认识, 而且随着合作机构的不断拓展与研究的不断深入, 更加坚信裸鼹鼠将在生物医学研究领域拥有越来越广阔而深远的应用前景。

1 生活习性及其基本生物学特性

裸鼹鼠(*Heterocephalus glaber*)是一种分布于非

洲索马里、肯尼亚、埃塞俄比亚等地的野生动物, 在动物学分类位置上属于哺乳纲、啮齿目、滨鼠科、裸鼹鼠属、裸鼹鼠种^[2]。其外观全身几乎无毛, 皮肤褶皱呈暗粉色, 2 对门齿明显突出, 成年动物体重约 30 ~ 50 g^[3]。野生环境中, 裸鼹鼠终生在地下 2 m 左右的黑暗洞穴中生活, 以植物地下球根块茎为食。它们是哺乳类动物中、迄今为止发现的唯一一种与蜜蜂、蚂蚁等昆虫类似、营社会性生活的群居性动物, 群居数量可达 300 只。由于身处恶劣的生存环境以及社会化结构的特殊性, 裸鼹鼠形成了有别于其他哺乳动物的独特生理学特点。

1.1 寿命长

裸鼹鼠是啮齿目动物中寿命最长的保持者, 最老的个体年龄超过 28 岁^[4], 是同属啮齿目动物小鼠寿命的 7 ~ 9 倍。笔者单位已经培育裸鼹鼠 7 年, 现有的种群当中, 年龄最大的已经超过 18 年。

1.2 对癌症具有超级免疫力

裸鼹鼠对癌症具有天生的抗性。不论是从野生环境捕获的还是动物园饲养的裸鼹鼠,至今都没有发现自发癌症的例子^[5]。

1.3 缺氧耐受性强

裸鼹鼠长期生活在地下 2 m 左右的环境中,由于穴居密度高,与外界气体交换不顺畅,洞穴中空气的二氧化碳含量很高,而氧含量极低(10% ~ 15%)。这样的空气环境对于其他任何一种哺乳动物来说都可能是致命的,会导致大脑损伤以及其他各器官系统的病理性改变,甚至危及生命^[6]。而裸鼹鼠却未见任何缺氧性疾病发生,说明裸鼹鼠具有极强的耐低氧能力。笔者单位研究发现裸鼹鼠心脏每搏输出量较大,泵血能力较强;肺脏导气部非常发达,各级气管扩张程度远远高于 C57BL/6J 小鼠;骨骼肌中肌红蛋白含量约为小鼠的 1.5 倍,骨骼肌中微血管密度显著高于 C57BL/6J 小鼠,从而提高骨骼肌在低氧条件下的功能,这些特点使裸鼹鼠更适合低氧环境。

1.4 新陈代谢率低,体温调节能力差

裸鼹鼠的新陈代谢率比其他体型接近的哺乳动物低,体温调节能力非常差,其正常体温大约 30 ~ 33℃,当环境温度低于 28℃ 时,便失去了维持恒定体温的能力,需要互相拥挤着取暖,以保证体温不至于丧失太多^[7,8]。

1.5 痛觉缺失

裸鼹鼠的痛觉感受器以及连接方式非常独特,具有奇特的耐疼痛生物特性^[9],它对酸性物质和辣椒素刺激无疼痛相关的行为反应。此外,当受到炎症损伤或者已知物质的刺激时,裸鼹鼠也无痛觉过敏反应。

1.6 触觉异常灵敏,视觉功能低下

裸鼹鼠终生在黑暗的地下洞穴生活,眼睛高度退化,几乎完全丧失了视觉,仅依靠身体两侧的触须来辨认方向,大脑皮层中负责视觉的区域大大减小,改用于感受触觉^[10]。

1.7 骨骼维稳与再生能力强

裸鼹鼠在 1 ~ 24 岁之间,骨密度随年龄增长没有发生明显的变化,骨骼保持了良好的结构和强度。此外,雌性裸鼹鼠怀孕时腰椎长度能够增加 32% 以上,具有独特的延长骨骼的能力^[11]。

目前,国内外学者陆续揭示了裸鼹鼠心脏^[12]、消化道^[13]、血管^[14]、皮肤^[15]、触须^[16]、骨骼肌^[17]、睾丸^[18]、肾脏^[19]、松果体^[20]、毛囊^[21]、牙齿^[22]等组织器官的结构特点。第二军医大学实验动物中心从非洲引进裸鼹鼠,初步探索了其人工饲养繁育方

法^[23],并在国内率先开展裸鼹鼠生物学特性的研究工作^[24]。现已初步研究了裸鼹鼠的生长发育规律,绘制了生长曲线及部分脏器指数^[25];明确了 3、6、9 月龄裸鼹鼠的血液生理生化、尿常规等正常值范围^[26];开展了成年裸鼹鼠心脏^[27]、肝脏^[28]、肺脏^[29]、肾脏^[30]、胸腺、淋巴结、脾脏^[31]、骨骼^[32]、骨骼肌^[33]等组织的解剖显微结构以及超微结构的研究;并检测了其遗传生化标记位点^[34],在裸鼹鼠的生物学特性研究方面做了大量的探索性工作,并取得良好进展,为标准化裸鼹鼠的开发和推广应用奠定了重要的研究基础。

2 裸鼹鼠在生物医学研究中的应用前景

2.1 抗肿瘤研究

肿瘤已经成为人类目前死亡的一大病因,严重威胁人类健康与寿命,人类实现攻克肿瘤的梦想至今没有见到曙光。经历漫长的肿瘤防治研究与实践,科学家普遍坚信彻底阐明肿瘤发生、发展的分子机制、肿瘤细胞的信号转导网络,在此基础上设计具有多靶点抑制作用的药物,是当前与将来预防与攻克肿瘤的主流方向^[35]。有关肿瘤产生的分子机制与调控信号通路的研究也已经取得许多发现,但由于受到肿瘤疾病的多样性、复杂性,研究手段的局限性,包括动物模型资源的局限性等诸多因素的限制,还远不够系统、深入与准确,这在很大程度上制约了肿瘤分子靶向治疗的研究进展,也是当前人类找不到对抗肿瘤有效策略的关键原因之一。

裸鼹鼠是至今为止在啮齿类动物中唯一被证实对肿瘤有超级免疫力的动物,因此有望作为一种少有的肿瘤抗性动物模型,在肿瘤分子调控机制、筛选药物靶点以及肿瘤免疫学等转化医学研究领域发挥独特而重要的作用。

有关裸鼹鼠抗肿瘤机制的现有研究结果不仅印证了裸鼹鼠抗肿瘤的特性,而且还为将来的研究指出了一定思路与方向。如 Seluanov 领导的研究团队发现^[36],与小鼠相比,裸鼹鼠成纤维细胞具有更为敏感的“早期接触抑制”能力,该动物可以通过 p16Ink4a 和 p27Kip1 介导的 ECI 以及 p53 和 pRb 两条信号通路严格控制细胞过量增殖,能有效防止细胞癌变。但是裸鼹鼠细胞“早期接触抑制”的产生由哪种基因表达诱导及其具体的信号转导调控机制尚不明确。2009 年, Xiao 等^[1]研究发现,裸鼹鼠细胞大量表达高分子量透明质酸 (high-molecular-mass hyaluronic acid, HMM-HA) 的能力在“早期接触抑

制”中起到重要作用,一旦敲除透明质酸合成酶基因(HAS2)或者使透明质酸-降解酶过度表达而清除HMM-HA,裸鼹鼠细胞变得容易癌变。但是裸鼹鼠HMM-HA的合成与降解机制及其参与细胞“早期接触抑制”调节的机制都不得而知。因此,结合当前抗肿瘤研究方向,运用现代分子生物学知识与技术,在现有研究基础上,系统深入筛选与验证裸鼹鼠抑癌基因、癌基因、损伤修复相关基因、细胞周期调控基因等相关关键基因,探明其在各种细胞转导通路中的调控机制与功能,将为深入揭示肿瘤发生分子调控机制、筛选抗肿瘤药物靶点提供强有力佐证。

另一个有趣的现象是,大量的研究证实恶性肿瘤组织中,端粒酶活性高表达往往与肿瘤发生率呈正相关。但裸鼹鼠例外:该动物正常细胞可以在长期保持端粒酶较高活性的同时,依然拥有超强的肿瘤抗性。这提示裸鼹鼠体内很可能存在某种特别的机制或途径,能够抵消端粒酶的高度活性,使得其整个生命历程中能够有效避免癌症的发展。因此,裸鼹鼠的这一发现为端粒酶功能研究提供了新的视角、增加了新的维度。对裸鼹鼠端粒酶活性与肿瘤发生这种特殊关系的深入研究,将有可能促使我们挖掘出新的肿瘤发生机制,为肿瘤的预防、诊断和治疗提供新思路。

其次,肿瘤的发生、侵蚀与转移无不与机体抵抗外界不利因素的刺激、诱导能力密切关系。Liang等^[37]尝试使用致癌物质RasG12和SV40大T抗原(TAg)诱导裸鼹鼠细胞癌变,没有成功。而这种诱导细胞癌变的方法用于其他多个物种都是有效的^[38-41]。这提示裸鼹鼠具有较强的对抗外界不利因素刺激的能力。因此,深入研究裸鼹鼠的抗肿瘤免疫机制,尤其是抗肿瘤细胞免疫机制,探明T细胞、NK细胞、巨噬细胞、嗜酸性细胞、中性粒细胞的数量、功能以及在裸鼹鼠抵抗肿瘤过程中所起的作用,也将为肿瘤免疫学的发展提供重要参考依据。

再有,裸鼹鼠在抵抗肿瘤过程中某些关键性生物活性物质,将为筛选肿瘤药物提供新思路。如自从Nature报道高分子量透明质酸被认为是裸鼹鼠抵抗肿瘤细胞增殖的有效成分之后,Vera教授带领的课题组在深度挖掘高分子量透明质酸代谢机制与参与抗癌的调控机制,试图寻求到抗癌药物的治疗靶点的同时,还运用从裸鼹鼠体内提取的高分子量透明质酸分别注射到小鼠和人类细胞内,测试其抗癌的有效性。

2.2 抗衰老研究

不伴随老年性疾病的“健康长寿”是自古以来

全人类共同的梦想。抗衰老以及预防与治疗老年性疾病的药物的开发始终吸引着众多科学家与医药企业的关注,但收效不甚理想。究其因是人们对于衰老这一复杂生物学过程的机制,至今没有较为系统与深入的认识。尽管有关衰老的假说与学说已有近300个之多,但都因研究角度的单一,或研究方法与手段的局限性而难免以偏概全^[42]。从系统论出发,深入完善与整合各种学说,从分子、细胞、组织、整体水平探寻机体衰老、抗衰老的因子及其相互作用机制,进而筛选到系列关键性靶点,是衰老与抗衰老机制学说研究的大趋势,也是提高抗衰老药物研发效率与效果的重要前提条件。裸鼹鼠作为啮齿类动物中的既长寿,又健康的典型,加之93%的基因与人类有同源性,提示其在抗衰老研究领域拥有重要价值与应用前景。

现有研究已经发现裸鼹鼠与抗衰老密切相关的部分特殊生物学现象,这些特殊的生物学现象将为当前抗衰老机制、抗衰老药物研发提供新的视角。

过量自由基、尤其是活性氧(ROS)导致的氧化损伤与细胞衰老、凋亡关系密切^[43]。但是研究表明,裸鼹鼠有大量活性氧与很高的氧化损伤。另一方面,Karl等发现,裸鼹鼠肝脏中多种蛋白酶、蛋白酶样物质活性显著高于小鼠,表明裸鼹鼠蛋白质循环体系非常活跃,细胞异常蛋白的表达量极低,具有更稳定的蛋白质组^[44];而且裸鼹鼠蛋白质很少出现不可逆的氧化损伤、蛋白质变性等现象,因此可以肯定,裸鼹鼠体内至少蛋白质代谢能有效补偿自由基、ROS氧化损伤的副作用。这种补偿机制尚待进一步探明。Azpurua^[45]研究发现裸鼹鼠成纤维细胞的翻译速度与小鼠相仿,而翻译的错配率却比小鼠低四倍,提示裸鼹鼠蛋白质高效准确的翻译调控机制在维持蛋白质的稳定性方面起到一定作用。而裸鼹鼠是如何补偿细胞脂质、细胞膜、线粒体、DNA、染色体等的氧化损伤作用的,目前尚不得而知。DNA与线粒体DNA(mtDNA)损伤修复能力都与抗衰老能力密切相关。因此,沿着裸鼹鼠是如何补偿氧化损伤这条思路,逐一探明裸鼹鼠蛋白质翻译调控过程、DNA损伤修复能力、线粒体结构与功能及mtDNA损伤修复能力等,将为系统揭示裸鼹鼠抗衰老的关键因素,丰富与完善衰老的相关学说提供新的佐证,并为寻求补偿氧化损伤的措施新思路。

其次,端粒酶、端粒与衰老及肿瘤也密切相关,开发端粒酶制剂,维持或适当延长人体正常细胞端粒长度,进而达到延缓寿命目标,也是当前与将来开发抗衰老药物的热点之一^[46]。不过,广泛应用端粒

酶制剂还有一个实践和研究的过程,而且还有一个因素值得注意,即正常细胞的端粒得以人为延长,是否有罹患癌症的风险?裸鼹鼠是目前唯一被发现正常细胞既保持端粒酶高活性,又能有效抵御肿瘤的啮齿类动物^[47]。深入探明裸鼹鼠既保持端粒酶活性的长期稳定表达,同时又能有效抵抗癌症的平衡机理,将使我们对端粒酶在抗衰老以及肿瘤发生过程中的作用有更准确、更深入的认识,同时为合理制备与使用端粒酶制剂提供理论依据。

另外,从免疫学角度寻求抗衰老的方法也吸引着不少研究机构。免疫系统的衰老主要表现在与衰老相关的疾病发生率增高,如感染、中枢系统退行性疾病、自身免疫性疾病以及肿瘤等^[48]。裸鼹鼠具有较强的耐化学应激、DNA 损伤物质(如化疗药物)和毒素的能力,笔者单位研究已经证实自噬裸鼹鼠在抵抗病毒时发挥了重要作用^[49-50],而自噬是天然免疫的重要部分;另外,尚未见裸鼹鼠发生退行性疾病、自身免疫性疾病及肿瘤的报道,可见裸鼹鼠免疫功能,尤其是功能的稳定性很好。因此深度挖掘裸鼹鼠免疫系统结构、功能,尤其探明其抗外界不利刺激因素时的调节机制以及维持免疫功能长期稳定性的内在原因,对于阐释免疫与肿瘤、免疫与衰老的关系具有重要参考价值。

从分子生物学角度深度挖掘衰老、抗衰老的机制是众多衰老学说相互交融、整合与发展的必经之路。裸鼹鼠寿命长达 28 年以上,其衰老基因、长寿基因的激活与阻抑及其调控机制中,隐藏着其赖以维持稳定的端粒酶高活性、DNA(mtDNA)损伤修复能力、活跃的蛋白质循环体系等一系列有助于延缓衰老、抵抗退行性疾病的“遗传密码”与转录调控“秘密”。现有的研究已经证实 α -2-巨球蛋白基因(A2m)^[51]等与衰老相关的基因以及与抗衰老相关的端粒酶逆转录酶基因(TERT)在裸鼹鼠都有较高表达^[37]。裸鼹鼠基因组测序工作的完成,为我们在现有基础上,运用基因组学、蛋白组学、表观遗传学等技术,进一步筛选与验证裸鼹鼠抗衰老的相关关键基因,探明其信号传导网络与调控机制,筛选相关药物靶点奠定了基础。

2.3 低氧适应研究

低氧适应机制研究与军事行动、高原作业、登山活动、医疗急救等行业及相关学科密切相关。当前,国内外对于低氧适应机制的研究多选择高原人群(如安第斯人,我国的藏族等人)及高原动物作为实验样本,在探寻其低氧适应的生理学、生物化学以及组织形态学特征基础上,着重开展低氧适应相关候

选基因的筛选以及低氧感知与信号通路的研究^[52]。尽管目前低氧适应的分子调节机制取得一定研究进展,但还未获得对适应过程中相关基因的全面认识,而且这些基因表达调控的机制和相互关系也尚未被发现^[53]。裸鼹鼠低氧环境的高度适应能力,为低氧适应研究领域提供了一种宝贵的研究资源。

首先,裸鼹鼠将在低氧生理学研究领域扮演重要角色。前期研究已经发现裸鼹鼠低氧适应的部分结构特征与生理机制,如肺毛细血管呈肺泡囊双侧分布,基础代谢率底、血红蛋白氧亲和力高等^[54],但是,裸鼹鼠组织与细胞对氧的高效摄取、输送与利用机制,包括裸鼹鼠在低氧环境下其心、脑、骨骼肌等组织毛细血管密度的改变状况及线粒体结构、功能和数目对机体能量供给的影响等不明确,探明这些机制,将为研究如何提高机体氧摄取、转运能力与效率提供参考依据。尤其值得关注的是,裸鼹鼠脑部神经系统拥有很强的低氧适应保护机制^[6]。这种保护机制,对于人类及其他哺乳动物,包括已经应用于低氧适应研究的鼯鼠、鼠兔等高原动物^[55-56],只存在于初生阶段的神经系统,随着出生之后脑细胞发育成熟,这种保护机制也就随之消失,而裸鼹鼠神经细胞却终身拥有^[6]。因此,对裸鼹鼠低氧环境下大脑调控和组织的抵抗机制进行研究,有望为治疗因突发心脏病、中风或意外事故而造成的脑部缺氧提供一种新型临床治疗思路与方法,为开展缺血性脑损伤的药物靶点研究奠定基础。

另外,开展裸鼹鼠低氧适应的分子机制研究,有望挖掘出裸鼹鼠特异的耐受低氧环境的关键调控基因或新的细胞外信号传导通路。基因组测序结果表明,与其他哺乳类相比,裸鼹鼠 HIF-1 α 基因可能通过特异地改变 VHL 结合位点的氨基酸种类而延缓其泛素依赖的降解过程^[57]。本中心前期的研究也发现,耐受低氧环境的成年裸鼹鼠组织中 HIF-1 α 的累积水平显著高于对缺氧敏感的成年小鼠,因此,裸鼹鼠组织中保持着高水平的 HIF-1 α 和 VEGFA 蛋白的表达或累积。同时,裸鼹鼠组织(脑、肝、肾)在急性低氧刺激后(5% O₂),HIF-1 α 或 VEGF 的表达同样发生不同程度的上调。而且,低氧诱导裸鼹鼠成纤维细胞中 HIF-1 α 或 VEGF 的表达。这些结果说明,裸鼹鼠可能通过上调 HIF-1 α 或 VEGF 的表达来阻止细胞程序性死亡从而抵抗组织缺氧。然而,在低氧刺激不同时间后,裸鼹鼠脑组织(4 h)和肝脏组织(15 h)中 HIF-1 α 蛋白的表达呈现下调,这可能与低氧情况下裸鼹鼠降低其基础代谢率有关。因而上述结果也提示,低氧条件下,尽管 HIF-1 参与

激活 VEGF 的转录,但对维持 VEGF 的活化并不是必须的。这提示裸鼹鼠低氧适应的基因群及其调控机制具有特异性。因此,系统筛选与验证裸鼹鼠低氧适应的关键基因及相关基因,全面系统探明其对红细胞生成、血管生长与舒缩、糖代谢与应激反应的调节机制,将有助于开展低氧适应分子机制的比较医学研究,准确筛选抗衰老与退行性疾病的药物靶点以及制定有效的低氧损伤医学预防措施。

2.4 疼痛研究

疼痛生物学机制的阐明将对战事创伤,急性外伤或一些疾病所致的慢性病痛的治疗带来无限希望。虽然急性的疼痛可以预防或者适应,但是慢性的疼痛却是一种非常令人痛苦的疾病,终生患病率达 20% ~ 60%^[58]。世界卫生组织已将疼痛确定为继血压、呼吸、脉搏、体温之后的“第五大生命体征”。以慢性疼痛中的神经源性疼痛为例,它是一种病灶累及感觉神经系统导致的疼痛^[59]。对大多数病人来说,神经源性疼痛多是外周神经源性的,如周围神经损伤所致或者代谢性疾病,如糖尿病所致,会从多方面影响患者健康和生活质量,包括睡眠和认知过程^[60-61]。与情感有关的疾病例如抑郁症和焦虑症,在遭受慢性痛的患者中常常见到,流行病学研究表明大约 50% 的患者经历慢性痛时表现出抑郁样症状^[62-63]。目前研究人员已经从神经内分泌^[64-66],神经免疫^[67-68],神经营养因子^[69-70],以及胶质细胞^[71]等方面开展了系统的研究工作,在此基础上,从分子到整体水平深入阐明参与疼痛的信号传导机制并筛选到关键的调控靶标,将为临床上攻克疼痛提供重要的治疗策略。

疼痛感觉信号传导系统几乎在所有脊椎动物上是高度保守的,而只有一种哺乳动物——裸鼹鼠例外。如果能够在这种先天性痛觉缺失的动物上挖掘出其独特之处,并加以利用,将为疼痛的治愈带来巨大希望。Carstens 等^[72]已经发现裸鼹鼠体内分布于皮肤的触觉感受器天生就缺少 P 物质和降血钙素源性肽。这些感觉神经肽通常与初级伤害感受传入神经纤维密切相关,当这些肽类物质缺失时,疼痛相关的行为会被削弱^[73-74]。Park 等^[75]进一步研究发现,作为机体内、外环境与脊髓联结纽带的背根神经节(Dorsal root ganglion, DRG)也不表达 P 物质,因此接受辣椒酸或者酸性物质处理时,裸鼹鼠也不会表现出伤害防御反应^[76]。除此之外,也有研究发现裸鼹鼠体内伤害感受器本身在分子水平就发生了特异性的改变,从而影响了其正常功能及其与中枢神经系统之间的关联,从此实现了化学感受器功能削

减以及丧失^[77-80]。究竟什么样的选择压力使得裸鼹鼠进化获得如此非同寻常的伤害感受系统呢?一种可能的解释源于这种地下生活的哺乳动物所具有特殊的生活习性,狭窄且通风能力差的洞穴里具有较高的 CO₂ 浓度^[81],后者作为一种有害的刺激可以通过引起组织酸中毒刺激 C 纤维^[82]。高浓度 CO₂ 可能产生了一种选择压力剥夺了伤害感受器被酸性物质活化的能力,从而抑制了周围神经系统和中枢神经系统释放神经肽类物质。裸鼹鼠对炎性疼痛不敏感可能也是这一物种长期适应的一种重要的副产物。由此看来,进一步在裸鼹鼠的分子和细胞水平研究伤害感受系统可以为在人类及其他哺乳动物中进行疼痛刺激的转变提供重要的思路。除了上述已经发现的独特之处,裸鼹鼠 DRG 神经元自身的信号转导系统,以及感觉中枢对于痛觉信号的处理、整合和反馈过程在这一群体进化中获得了怎样的改变,裸鼹鼠在进化过程中是否选择性的关闭或者开启了某些基因的表达而从此获得了疼痛耐受,都值得我们 从基因,细胞,以及整体水平加以深入研究。

除了经典观点认为的疼痛及疼痛的调节只受神经元调节之外,近年来的研究表明,脊髓胶质细胞,主要是小胶质细胞和星型胶质细胞特异性的参与了病理性疼痛过程^[83]。特异性表达于小胶质细胞的嘌呤能受体 P2X4Rs,以及主要表达于小胶质细胞的 P2X7Rs 被激活之后,可以刺激小胶质细胞通过释放促进细胞因子^[84-85],趋化因子^[86-87],神经营养因子^[88-89],肿瘤坏死因子^[90]等参与疼痛过程的级联放大反应^[71]。目前关于胶质细胞在裸鼹鼠疼痛耐受中发挥了怎样的作用,尚未得到深入的研究,这也为我们进一步利用裸鼹鼠观察胶质细胞在疼痛耐受中的研究提供了契机。

疼痛这一疾病过程是由神经系统,免疫系统等多系统共同参与的一个复杂的事件,可以发生于身体的任何组织或者器官。若能充分利用裸鼹鼠这一痛觉缺失的动物模型,从分子和细胞水平差异性筛选其参与痛觉缺失的特异之处,在裸鼹鼠体内特异性表达其本身缺失的与疼痛相关的基因,利用疼痛动物模型中普遍认可的观察指标,在整体动物水平加以验证,将为我们系统性的阐明疼痛的生物学机制,并为治疗疼痛提供重大的理论基础。

3 结语

除了在抗肿瘤、抗衰老、低氧适应以及疼痛等特定研究领域具有深远应用前景外,裸鼹鼠在生物学

其他众多领域也具有潜在的应用价值。如裸鼹鼠骨骼能在长达 20 余年的生命历程中维持稳定的骨密度^[11],提示其拥有良好的防止骨成分流失及骨骼损伤修复能力,有望成为人类临床骨质疏松症防治研究的新型工具;又如其较强的肌肉损伤修复能力^[33]提示其可能在肌萎缩症防治研究领域发挥作用;肾小管上皮细胞的快速适应与修复能力^[30]提示其在肾脏损伤修复研究领域具有重要价值,等等。因此,裸鼹鼠可以称之为一种“多能”性的新型研究工具或载体。随着标准裸鼹鼠化种群的建立及应用的不断推广,裸鼹鼠将在生命科学与生物医药研究各领域中发挥出越来越突出的支撑作用。

参 考 文 献

- [1] Tian X, Azpurua J, Hine C, et al. High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat [J]. *Nature*, 2013, 499(7458): 346–349.
- [2] Wilson DE, Reeder DM. *Mammal Species of the World* (3rd ed.) [M]. Johns Hopkins University Press, 2005: 1542–1543.
- [3] Sherman PW, Jennifer J, Richard A. *The Biology of the Naked Mole-rat* [M]. Princeton University Press, 1992: 433–434.
- [4] Buffenstein R. Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat; insights from a successful aging species [J]. *J Comp Physiol B*, 2008, 178(4): 439–445.
- [5] Buffenstein R. The naked mole-rat: a new long-living model for human aging research [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60(11): 1369–1377.
- [6] Nathaniel TI, Saras A, Umesiri FE, et al. Tolerance to oxygen nutrient deprivation in the hippocampal slices of the naked mole rats [J]. *J Integr Neurosci*, 2009, 8(2): 123–136.
- [7] Goldman BD, Goldman SL, Lanz T, et al. Factors influencing metabolic rate in naked mole-rats (*Heterocephalus glaber*) [J]. *Physiol Behav*, 1999, 66: 447–459.
- [8] Riccio AP, Goldman BD. Circadian rhythms of body temperature and metabolic rate in naked mole-rats [J]. *Physiol Behav*, 2000, 71(1–2): 15–22.
- [9] Park TJ, Lu Y, Juttner R, et al. Selective inflammatory pain insensitivity in the African naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*) [J]. *PLoS Biol*, 2008, 6(1): e13.
- [10] Hetling JR, Balg-Silva MS, Comer CM, et al. Features of visual function in the naked mole-rat *Heterocephalus glaber* [J]. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*, 2005, 191(4): 317–330.
- [11] Henry EC, Dengler-Crish CM, Catania KC. Growing out of a caste-reproduction and the making of the queen mole-rat [J]. *J Exp Biol*, 2007, 210(Pt 2): 261–268.
- [12] Grimes KM, Lindsey ML, Gelfond JA, et al. Getting to the heart of the matter: age-related changes in diastolic heart function in the longest-lived rodent, the naked mole rat [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(4): 384–394.
- [13] Kotze SH, Van Der Merwe EL, Bennett NC, et al. The comparative anatomy of the abdominal gastrointestinal tract of six species of African mole-rats (Rodentia, Bathyergidae) [J]. *J Morphol*, 2010, 271(1): 50–60.
- [14] Csizsar A, Labinskyy N, Orosz Z, et al. Vascular aging in the longest-living rodent, the naked mole rat [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(2): H919–927.
- [15] St John Smith E, Purfurst B, Grigoryan T, et al. Specific paucity of unmyelinated C-fibers in cutaneous peripheral nerves of the African naked-mole rat: comparative analysis using six species of Bathyergidae [J]. *J Comp Neurol*, 2012, 520(12): 2785–2803.
- [16] Park TJ, Comer C, Carol A, et al. Somatosensory organization and behavior in naked mole-rats: II. Peripheral structures, innervation, and selective lack of neuropeptides associated with thermoregulation and pain [J]. *J Comp Neurol*, 2003, 465(1): 104–120.
- [17] Mc Mullen CA, Andrade FH, Crish SD. Underdeveloped extraocular muscles in the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*) [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2010, 293(5): 918–923.
- [18] Endo H, Okanoya K, Park TJ, et al. Localization of the cytochrome p450 side-chain cleavage enzyme in the inactive testis of the naked mole-rat [J]. *Zoolog Sci*, 2002, 19(6): 673–678.
- [19] Onyango DW, Oduor-Okello D, Otiang a-Owiti GE. Ultrastructural study of the testis of non-breeding naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*, Ruppell) [J]. *Ann Anat*, 1993, 175(5): 447–452.
- [20] Quay WB. Pineal atrophy and other neuroendocrine and circumventricular features of the naked mole-rat, *Heterocephalus glaber* (Ruppell), a fossorial, equatorial rodent [J]. *J Neural Transm*, 1981, 52(1–2): 107–115.
- [21] Crish SD, Rice FL, Park TJ, et al. Somatosensory organization and behavior in naked mole-rats I: Vibrissa-like body hairs comprise a sensory array that mediates orientation to tactile stimuli [J]. *Brain Behav Evol*, 2003, 62(3): 141–151.
- [22] Catania KC, Remple MS. Somatosensory cortex dominated by the representation of teeth in the naked mole-rat brain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(8): 5692–5697.
- [23] 孙伟, 汤球, 赵善民, 等. 裸鼹鼠人工饲养繁殖初步研究 [J]. *实验动物与比较医学*, 2013, 33(4): 296–300.
- [24] 赵善民, 崔淑芳. 裸鼹鼠生物学特性的研究进展 [J]. *实验动物与比较医学*, 2013, 33(5): 400–405.
- [25] 张璐, 袁子彦, 赵善民, 等. 裸鼹鼠生长发育指标及主要脏器系数正常参考值测定 [J]. *实验动物与比较医学*, 2013, 33(6): 473–476.
- [26] 赵善民, 孙伟, 汤球, 等. 裸鼹鼠血液生理生化及尿常规值的测定 [J]. *实验动物与比较医学*, 2013, 33(6): 469–472.
- [27] 袁子彦, 赵懿宁, 张璐, 等. 裸鼹鼠心脏显微结构与超微结构观察 [J]. *实验动物与比较医学*, 2013, 33(5): 383–387.
- [28] 袁子彦, 赵懿宁, 张璐, 等. 裸鼹鼠肝脏显微结构与超微结构观察 [J]. *实验动物与比较医学*, 2013, 33(5): 373–

- 377.
- [29] 袁子彦, 赵懿宁, 张璐, 等. 裸鼹鼠肺脏显微结构与超微结构观察 [J]. 实验动物与比较医学, 2013, 33(5): 378–382.
- [30] 张璐, 赵懿宁, 袁子彦, 等. 裸鼹鼠与 C57BL/6J 小鼠肾脏结构及超微结构比较 [J]. 实验动物与比较医学, 2013, 33(5): 388–394.
- [31] 赵善民, 赵懿宁, 汤球, 等. 裸鼹鼠胸腺、脾脏及淋巴结解剖学、组织学与超微结构研究 [J]. 实验动物与比较医学, 2013, 33(5): 395–399.
- [32] 赵善民, 肖邦, 余琛琳, 等. 裸鼹鼠骨骼标本的制作及其形态学观察 [J]. 实验动物与比较医学, 2013, 33(6): 493–498.
- [33] 袁子彦, 汤球, 孙伟, 等. 裸鼹鼠与 C57BL/6J 小鼠骨骼肌结构与摄氧能力比较 [J]. 实验动物与比较医学, 2013, 33(6): 487–492.
- [34] 林丽芳, 王洪, 赵善民, 等. 裸鼹鼠生化位点的初步研究 [J]. 实验动物与比较医学, 2013, 33(6): 477–480.
- [35] 齐平, 靳颖华, 张为革, 等. 分子靶向抗肿瘤药物研究进展 [J]. 中国医药, 2014, 16(2): 302–303.
- [36] Seluanov A, Hine C, Azpurua J, et al. Hypersensitivity to contact inhibition provides a clue to cancer resistance of naked mole-rat [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(46): 19352–19357.
- [37] Liang ST, Mele J, Wu YH, et al. Resistance to experimental tumorigenesis in cells of a long-lived mammal, the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*) [J]. Aging Cell, 2010, 9(4): 626–635.
- [38] Livingston DM, Bradley MK. The simian virus 40 large T antigen: A lot packed into a little [J]. Mol Biol Med, 1987, 4(2): 63–80.
- [39] Sun B, Huang Q, Liu S, et al. Progressive loss of malignant behavior in telomerase-negative tumorigenic adrenocortical cells and restoration of tumorigenicity by human telomerase reverse transcriptase [J]. Cancer Res, 2004, 64(17): 6144–6151.
- [40] Sun B, Chen M, Hawks CL, et al. The minimal set of genetic alterations required for conversion of primary human fibroblasts to cancer cells in the subrenal capsule assay [J]. Neoplasia, 2005, 7(6): 585–593.
- [41] Weinberg RA. Oncogenes, antioncogenes, and the molecular basis for multistep carcinogenesis [J]. Cancer Res, 1989, 49(14): 3713–3721.
- [42] 张赛君, 张先凡. 衰老理论与学说 [J]. 中国医药科学, 2011, 1(20): 39–41.
- [43] 李崧, 王秀娟, 康学, 等. 抗衰老机制及中药复方抗衰老研究进展 [J]. 北京中医药, 2011, 30(10): 794–795.
- [44] Rodriguez KA, Edrey YH, Osmulski P, et al. Altered composition of liver proteasome assemblies contributes to enhanced proteasome activity in the exceptionally long lived naked mole rat [J]. PLoS One, 2012, 7(5): e35890.
- [45] Azpurua J, Ke Z, Chen IX, et al. Naked mole-rat has increased translational fidelity compared with the mouse, as well as a unique 28S ribosomal RNA cleavage [J]. PNAS, 2013, 110(43): 17350–17355.
- [46] 吕欣桐. 端粒、端粒酶与抗衰老的研究进展 [J]. 医学信息, 2011, 24(5): 33–34.
- [47] Liang S, Mele J, Wu Y, et al. Resistance to experimental tumorigenesis in cells of a long-lived mammal, the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*) [J]. Aging Cell, 2010, 9(4): 626–635.
- [48] 张娜, 李电东, 邓洪斌. 免疫系统的衰老及其机制 [J]. 国际老年医学杂志, 2014, 35(1): 27–30.
- [49] Zhao S, Luo H, Kan G, et al. The protective role of autophagy in *Heterocephalus glaber* hepatic stellate cells exposed to H₂O₂ or nutritional stress [J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(2): –473.
- [50] Zhao S, Lin L, Kan G, et al. High autophagy in the naked mole rat may play a significant role in maintaining good health [J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 33(2): 321–332.
- [51] Yu C, Lj Y, Holmes A, et al. RNA sequencing reveals differential expression of mitochondrial and oxidation reduction genes in the long lived naked mole rat when compared to mice [J]. PLoS ONE, 2011, 6(11): e26729.
- [52] 李文玲, 李继中, 杨舒黎, 等. HIF-2 α 在高原动物低氧适应中的研究进展 [J]. 安徽农学科学, 2012, 40(7): 4036–4038.
- [53] 包鹏甲, 裴杰, 阎萍, 等. 藏羊 EPO 基因遗传多样性与高原低氧适应性 [J]. 江苏农业学报, 2014, 30(3): 581–585.
- [54] Larson J, Park TJ. Extreme hypoxia tolerance of naked mole-rat brain [J]. Neuroreport, 2009, 20(18): 1634–1637.
- [55] 于红妍. 高原鼯鼠对低氧环境适应的研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2011, 39(31): 19239–19240.
- [56] 马兰, 格日力. 高原鼠兔低氧适应分子机制的研究进展 [J]. 生理科学进展, 2007, 38(2): 143–146.
- [57] Kim EB, Fang X, Fushan AA, et al. Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat [J]. Nature, 2011, 479(7372): 223–227.
- [58] Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment [J]. Eur J Pain, 2006, 10: 287–333.
- [59] Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes [J]. Neurology, 2008, 70: 1630–1635.
- [60] Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, et al. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey [J]. Pain, 2011, 152: 2836–2843.
- [61] Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment [J]. Pain, 2011, 152: 14–27.
- [62] Bair MJ, Robinson RL, Katon W, et al. Depression and pain comorbidity: a literature review [J]. Arch Intern Med, 2003, 163: 2433–2445.
- [63] Maletic V, Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain [J]. Front Biosci, 2009, 14: 5291–5338.
- [64] Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders [J]. Psychoneuroendocrinology, 2000, 25: 1–35.
- [65] Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of

- insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders [J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160: 1554 – 1565.
- [66] Lang UE, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression; perspectives on new treatment strategies [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 31: 761 – 777.
- [67] Clark AK, Old EA, Malcangio M. Neuropathic pain and cytokines; current perspectives [J]. *J Pain Res*, 2013, 6: 803 – 814.
- [68] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents; the role of cytokines in the pathophysiology of major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65, 732 – 741.
- [69] Coull JA, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain [J]. *Nature*, 2005, 438, 1017 – 1021.
- [70] Ferrini, F., De Koninck, Y. Microglia control neuronal network excitability via BDNF signaling[J]. *Neural Plast* 2013 (2013), Article ID 429815, 11 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/429815>
- [71] Watkins LR, Maier SF. The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain [J]. *Annu Rev*, 2000, *Psychol* 51: 29 – 57.
- [72] Carstens EE, Carstens MI, Simons CT, et al. Dorsal horn neurons expressing NK-1 receptors mediate scratching in rats [J]. *Neuroreport*, 2010, 21: 303 – 308.
- [73] Kuraishi Y, Nagasawa T, Hayashi K, et al. Scratching behavior induced by pruritogenic but not algisogenic agents in mice [J]. *Eur J pharmacol*, 1995, 275: 229 – 233.
- [74] Thomsen JS, Petersen MB, Benfeldt E, et al. Scratch induction in the rat by intradermal serotonin; a model for pruritus [J]. *Acta Derm Venereol*, 2001, 81: 250 – 254.
- [75] Park TJ, Comer C, Carol A, et al. Somatosensory organization and behavior in naked mole-rats; II. Peripheral structures, innervation, and selective lack of neuropeptides associated with thermoregulation and pain [J]. *J Comp Neurol*, 2003, 465: 104 – 120.
- [76] Park TJ, Lu Y, Jüttner R, et al. Selective inflammatory pain insensitivity in the African naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*) [J]. *PLoS Biol*, 2008, 6: e13. doi: 10.1371/journal.pbio.0060013.
- [77] Sneddon LU, Braithwaite VA, Gentle MJ. Do fishes have nociceptors? Evidence for the evolution of a vertebrate sensory system [J]. *Proc Biol Sci*, 2003, 270: 1115 – 1121.
- [78] Sandercock DA. Putative nociceptor responses to mechanical and chemical stimulation in skeletal muscles of the chicken leg [J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2004, 46: 155 – 162.
- [79] McKeegan DE. Mechano-chemical nociceptors in the avian trigeminal mucosa [J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2004, 46: 146 – 154.
- [80] Koltzenburg M, Lewin GR. Receptive properties of embryonic chick sensory neurons innervating skin [J]. *J Neurophysiol*, 1997, 78: 2560 – 2568.
- [81] Chris G. Faulkesa, Nigel C. Bennett. Family values: group dynamics and social control of reproduction in African mole-rats [J]. *Trends Ecol Evol*, 2001, 16: 184 – 190.
- [82] Steen KH, Reeh PW, Anton F, et al. Protons selectively induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in rat skin, in vitro [J]. *J Neurosci*, 1992, 12: 86 – 95.
- [83] Milligan ED, Mehmert KK, Hinde JL, et al. Thermal hyperalgesia and mechanical allodynia produced by intrathecal administration of the human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) envelope glycoprotein, gp120 [J]. *Brain Res*, 2000, 861: 105 – 116.
- [84] Ferrari D, Chiozzi P, Falzoni S, et al. Purinergic modulation of interleukin-1 beta release from microglial cells stimulated with bacterial endotoxin [J]. *J Exp Med*, 1997, 185: 579 – 582.
- [85] Hide I, Tanaka M, Inoue A, et al. Extracellular ATP triggers tumor necrosis factor- α release from rat microglia [J]. *J Neurochem*, 2000, 75: 965 – 972.
- [86] Kataoka A, Tozaki-Saitoh H, Koga Y, et al. Activation of P2X7 receptors induces CCL3 production in microglial cells through transcription factor NFAT [J]. *J Neurochem*, 2009, 108: 115 – 125.
- [87] Shiratori M, Tozaki-Saitoh H, Yoshitake M, et al. P2X7 receptor activation induces CXCL2 production in microglia through NFAT and PKC/MAPK pathways [J]. *J Neurochem*, 2000, 114: 810 – 819.
- [88] Trang T, Beggs S, Wan X, et al. P2X4-receptor-mediated synthesis and release of brain-derived neurotrophic factor in microglia is dependent on calcium and p38-mitogen-activated protein kinase activation [J]. *J Neurosci*, 2009, 29: 3518 – 3528.
- [89] Beggs S, Trang T, Salter MW. P2X4R⁺ microglia drive neuropathic pain [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 1068 – 1073.
- [90] Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Tsuda M, et al. Mechanisms underlying extracellular ATP-evoked interleukin-6 release in mouse microglial cell line, MG-5 [J]. *J Neurochem*, 2001, 78: 1339 – 1349.

[收稿日期] 2015-11-16