

柯钟灵,陈燕惠. 抽动障碍动物模型的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(3): 416-422.

Ke ZL, Chen YH. Research advances in animal models of tic disorder [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(3): 416-422.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.03.019

抽动障碍动物模型的研究进展

柯钟灵,陈燕惠*

(福建医科大学附属协和医院,福州 350000)

【摘要】 抽动障碍是儿童期常见的神经发育性疾病,主要表现为不自主地重复的、突然的动作和/或发声,可伴有注意缺陷多动障碍、学习障碍、强迫症、品行障碍等,严重影响患儿学习、社会适应能力及心理的健康发展。但其病因及发病机制、药理机制尚未完全明确,这些基础研究需要通过动物模型进行进一步的探索及验证。目前存在多种抽动障碍模型的构建方法,主要是基于该病可能的发病机制,如神经递质异常、免疫功能紊乱、遗传因素等,但尚无一种动物模型能够完全符合抽动障碍的表现,本文对抽动障碍常用的动物模型进行了总结,以期实验研究提供参考。

【关键词】 抽动障碍;动物模型;啮齿类;病因;发病机制

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 03-0416-07

Research advances in animal models of tic disorder

KE Zhongling, CHEN Yanhui*

(Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China)

Corresponding author: CHEN Yanhui. E-mail: yanhui_0655@126.com

【Abstract】 Tic disorder is a common neurodevelopmental disease in childhood, which is mainly manifested as involuntary repetition, sudden movement and/or phonation, and may be accompanied by attention deficit hyperactivity disorder, learning disorder, obsessive-compulsive disorder, conduct disorder, etc., seriously affecting the children's learning, social adaptability and psychological healthy development. However, its etiology, pathogenesis and pharmacological mechanism have not been fully clarified, and these basic studies need to be further explored and verified through animal models. At present, there are a variety of construction method of tic disorder models, mainly based on the possible pathogenesis of the disease, such as neurotransmitter abnormalities, immune dysfunction, genetic factors, etc., but there is no animal model that can completely meet the manifestations of tic disorder. This paper summarizes the commonly used animal models of tic disorder, in order to provide a reference for experimental studies.

【Keywords】 tic disorder; animal model; rodents; cause; pathogenesis

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

抽动障碍(tic disorder, TD)是一种常见的儿童期发病的神经精神疾病,其特征是出现突然的、快速的、反复发作的、无节律性的运动(运动抽动)和/或发声(发声抽动)。其临床表现多样,可伴多种共患病,部分患儿表现为难治性^[1]。抽动障碍的病因

及发病机制尚不明确,其发病机制的假说主要是皮质-基底神经节-丘脑-皮质解剖通路以及位于这些回路内的神经递质的改变^[2]。抽动障碍的药物治疗常常是使用抗精神病药物,如氟哌啶醇、硫必利、阿立哌唑等,但部分患者尤其是 Tourette 综合征

【基金项目】福建省教育厅中青年教师科研课题(JT180171)。

Funded by Fujian Province Foundation for Education and Scientific Research Projects of Young and Middle-aged Teachers(JT180171).

【作者简介】柯钟灵(1987—),女,硕士,主治医师,主要从事小儿神经与发育行为研究。Email:kzl32@126.com

【通信作者】陈燕惠(1965—),女,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事小儿神经与发育行为研究。Email:yanhui_0655@126.com

(Tourette syndrome, TS) 的患者对这些药物无效。抽动障碍的发病机制、药物作用机制尚不明确,进一步的研究急需进行,动物模型的构建是进行抽动障碍相关研究的基础,但目前尚无公认的抽动障碍动物模型的构建方法,本文对抽动障碍的动物模型进行总结,以期对抽动障碍动物实验的开展提供必要的参考。

1 抽动障碍动物模型

抽动障碍根据临床特点及病程长短,主要分为短暂性 TD、慢性 TD 和 TS 三种类型,此外有一部分患者不符合上述三种类型的诊断标准,归为未分类的 TD^[1]。其相关行为现象高度复杂,动物模型一般都是哺乳类动物,特别是啮齿类动物,它们与人类的神经生物学相似且成本较低。与其他疾病的动物模型一样,抽动障碍的动物模型的验证也基于 3 个方面^[3-4]:(1) 表观效应:指动物模型的行为表现与抽动障碍的体征和症状之间是否具有类比性;(2) 结构效应:指动物模型行为表现的神经生物学机制与抽动障碍的病因和病理生理过程之间是否具有一致性;(3) 预测效应:评估动物模型对抽动障碍(如抗精神病药物)治疗的反应性如何。基于抽动障碍可能的发病机制,目前常用的动物模型主要有三种构建方法,具体分述如下。

2 基于神经递质失调建立的动物模型

2.1 多巴胺神经递质失调模型

研究认为多巴胺神经递质失调可能是抽动障碍发生重要的病理生理机制,它可能存在以下异常:1) 突触后多巴胺受体数量增加或多巴胺受体亲和力增强;2) 多巴胺神经支配增加;3) 突触前多巴胺异常;4) 多巴胺的释放增加^[5]。在此基础上建立的动物模型如下:

2.1.1 苯丙胺/阿朴吗啡(apomorphine, APO)模型

苯丙胺和阿朴吗啡是通过间接或直接激动多巴胺受体而构建模型。苯丙胺能够促进细胞外多巴胺的分泌增多,它引起多巴胺增多的可能机制是苯丙胺在多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)的帮助下进入细胞浆,再通过囊泡单胺转运蛋白(vesicular monoamine transporter, VMAT)的作用进入囊泡,导致囊泡中的 PH 值改变,改变的 PH 值引起多巴胺重新分布,由囊泡释放入胞浆, DAT 转运出细胞,导致细胞外多巴胺升高^[6],非选择性的间接

激动多巴胺受体;阿朴吗啡是多巴胺受体的非选择性的直接激动剂,它直接作用于多巴胺受体上引起神经元的活化。这两者通过全身性给药均可诱发刻板行为,表现为复杂的运动抽动,这些刻板行为包括过度的梳毛、撕咬和舔舐等。虽然这些方法不会诱发 TS 特有的肌阵挛样抽动,但它们对研究抽动障碍的神经精神共病具有重要意义,特别是强迫症^[7]。建模方式见表 1^[8-9]。

2.1.2 亚氨基二丙腈(iminodipropionitrile, IDPN)/6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)模型

IDPN 和 6-OHDA 是通过破坏多巴胺系统,使多巴胺分泌减少,多巴胺受体超敏构建动物模型。Damond 等^[10]创立神经毒素全身用药法建立 TD 模型,其使用 IDPN 破坏锥体外系的 DA 系统,DA 浓度持久降低,使动物在生长发育过程中出现 DA 受体超敏现象,导致动物出现刻板行为。IDPN 模型主要表现为摆头、旋转、舞蹈样运动等全身性抽动,这一模型是常用的 TS 动物模型,能够比较全面的再现 TD 行为学特征,建模时间短(7 d),持续时间长,可以维持 2 ~ 3 个月^[9]。也有人使用神经毒素 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)破坏脑内多巴胺系统,引起多巴胺下降,多巴胺受体超敏,从而发生 TD 样的过度活动和注意缺陷,但由于此模型损伤部位在黑质,操作不当,无法与帕金森模型鉴别^[11]。建模方式见表 1。

2.2 5-羟色胺神经递质失调模型

和多巴胺一样,5-羟色胺(serotonin, 5-HT)也是中枢性神经递质,它主要来自脑干的中缝核,在大脑内广泛存在,有研究发现 TS 患者的血清中 5-羟色胺的水平降低,其代谢产物 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA)在脑脊液和基底神经节也是降低的,但在皮层部位正常^[5]。药理学证据表明,许多调节 5-HT 活性的药物(如奥氮平)对抽动的治疗有效,从而提示 5-HT 系统在抽动的发病机制中起作用,很多抽动障碍的动物模型是通过 5-羟色胺的前体或 5-羟色胺激动剂全身给药的方法构建的^[7]。其中,比较受关注的是 2,5-二甲氧基-4-碘苯-2-氨基丙烷(DOI)构建的模型。DOI 是一种 5-羟色胺受体激动剂,DOI 全身给药可以诱导出摇头和痉挛,类似抽动运动,胆碱能激动剂(如多奈哌齐)和多巴胺拮抗剂(如氟哌啶醇)可调节 DOI 诱导的类似抽动的运动。但是该模型诱导出出现抽动样运动的频率较低,影响了该模型在电生理研

究方面的应用^[7]。DOI 模型的构建时间较长,多需要 2 ~ 3 周左右^[12-13],请详见表 1。

2.3 GABA 神经递质失调模型

GABA 是一种抑制性神经递质,尸检、MRS、PET 和动物实验均证实 TS 患者存在的 GABA 的功能异常,巴氯芬是一种 GABAB 受体激动剂,对 TS 有不同程度的疗效,也支持 GABA 的异常是抽动障碍可能的机制之一^[5]。通过脑内局部注射 GABA 受体拮抗剂(如苦味毒),可以构建抽动障碍的动物模型,这一模型对研究抽动障碍如下优点:1)诱导出的症状是可逆的,仅存在数个小时;2)症状可以被迅速诱导出来,通常仅需要 2 ~ 10 min;3)可以反复在同一部位进行操作;4)在不同的部位(如感觉运动环路、边缘系统等)局部注射可以引出不同的刻板症状^[7]。这一模型在猴子及鼠类中均成功构建,考虑到啮齿类动物更为常用,故本文仅纳入啮齿类动物的建模方式^[14]请详见表 1。

2.4 兴奋性氨基酸失调模型

谷氨酸是大脑主要的兴奋性神经递质,尸检、MRS 等检查提示 TS 患者的苍白球、运动前皮质谷氨酸降低^[5]。但一项随机双盲的对照研究显示不管是谷氨酸受体的激动剂或抑制剂与安慰剂对比并不能改善抽动障碍的症状^[15]。Simith 等^[16]将谷氨酸受体激动剂[红藻氨酸、 α -氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑-4-丙酸(amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid, AMPA)]直接注入成年大鼠的纹状体,可诱导出旋转行为,诱导出的行为可以被谷氨酸受体拮抗剂、动作电位阻滞剂河豚毒素、多巴胺受体拮抗剂阻断,提示谷氨酸受体激动剂诱发旋转行为可能是多巴胺依赖的,其可能引起了多巴胺释放的增加。

2.5 一氧化氮失调的模型

有研究发现 TS 患者基底节神经元信号紊乱,特别是中间神经元(即一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)- γ -氨基丁酸能群和胆碱能神经元)参与了严重持续性 TS 的病理生理学^[17]。NOS 的抑制剂能够阻止 6-OHDA 诱导的旋转行为^[18]。以上这些研究提示 NO 失调可能引起抽动障碍。NO 可由其供体硝普纳释放而来。刘智胜等^[11]在雄性成年大鼠侧脑室注入硝普纳,成功的诱导动物出现了刻板行为。

3 基于免疫机制建立的动物模型

A 组链球菌(group A streptococcal, GAS)或其他

感染等强有力的免疫原性触发因素是 TD 发病的高危因素,免疫机制可能介导 TD 行为异常的发展变化^[19]。TD 的免疫动物模型主要采用的是以下 4 种方法:1)外周或中枢注射细胞因子或其他免疫调节剂,改变与 TS 相关的神经元功能和行为;2)免疫接种可能诱导交叉反应产生自身抗体的微生物的免疫原性成分;这些自身抗体是针对 TS 相关神经环路,例如皮质-纹状-丘脑-皮质环路中的多巴胺能通路。3)将含有与神经元或其他中枢神经系统的常驻细胞相结合的自身抗体的血清(使用来自受感染患者或直接接受抗原免疫的动物的血清),通过外周或中枢注入初生动物体内,从而破坏中枢神经系统的信号传导和行为。4)在小鼠品系或转基因中进行的研究,这些小鼠在接触特定环境刺激后会自发产生自身抗体或产生免疫异常^[20]。TD 免疫模型的构建方法众多,目前尚无公认的 TD 免疫模型,选取几种建模方式介绍如下(见表 2)。

4 基于遗传变异的动物模型

抽动障碍的基因研究表明,神经系统内多巴胺、5-羟色胺和组胺的通路相关基因(DRD2、DRD4、DAT、5-HT2C、MAO)可能与 TS 的发病机制有关,近年来,一些新的候选基因,如 CNTNAP2, SLITRK1, HDC 也被鉴定出来^[28]。随着基因工程的发展,与抽动障碍相关的基因突变的动物模型也成功构建了出来。

4.1 D1CT-7 小鼠模型

D1CT-7 小鼠携带有一个转基因(通过将霍乱毒素胞内酶 A1 亚基连接到人多巴胺 D1 受体启动子上产生),导致位于梨状皮质第二层、体感皮质第二层和第三层、杏仁核夹层上的多巴胺 D1 神经元的亚组慢性活化。D1CT-7 小鼠表现出许多与 TS 相类似的状况,从生后第 3 周(大致相当于 TS 发病年龄)开始出现突发性轴性抽动,有性别倾向,雄性的 D1CT-7 小鼠症状更为严重和复杂,而且这些症状能够被抗精神类药物或可乐定控制。D1CT-7 小鼠的表现预测及效应预测均很好,但是在结构效应上仍有质疑。因为皮层第二、三层的锥体细胞主要是皮层内的水平投射,它接受大量的多巴胺神经元的传入,通过 D1 受体的活化加强突触后膜的兴奋性,导致皮层活动增强,但这与 TS 患者中观察到的皮层活动减少不一致^[4]。尽管如此,D1CT-7 小鼠仍被认为是最佳的 TS 验证模型^[29]。

表 1 基于神经递质失调建立的动物模型

Table 1 Animal model based on neurotransmitter dysregulation

参考文献 Reference	动物 Animal	实验组 Experimental group	对照组 Control group	给药途径 Route of administration
[8]	ICR 小鼠, 雄性, 6 ~ 9 周 ICR mice, male, 6 ~ 9 weeks	甲基苯丙胺 Methamphetamine was 2 mg/kg)	NS	ip
[9]	Wistar 大鼠, 雄性, 4 周, (100 ± 200) g Wistar rats, male, 4 weeks old, (100 ± 20) g	Apo (2 mg/kg/day)	NS	ip
	Wistar 大鼠, 雄性, 4 周, (100 ± 20) g Wistar rats, male, 4 weeks old, (100 ± 20) g	IDPN (150 mg/kg/day)	NS	ip
[11]	雄性大鼠 Male, rat, 220 ~ 250 g	6-OHDA (8 µg/1.5 µL/2 min)	APO (1 mg/kg), ip	脑内注射到前额叶皮质 Intracerebral injection to medial prefrontal cortex
	小鼠, 生后 5 d Mice, postnatal 5 days	6-OHDA (100 µg)	NS	脑池注射 (Intracerebroventricular injection)
[12]	SD 大鼠, 雄性, 200 ~ 220 g, 清洁级 SD rat, male, 200 ~ 220 g, clean	DOI (1 mg/kg)	NS	ip
[13]	SD 大鼠 SD rat	DOI (1 mg/kg)	NS	ip
[14]	C57BL/6 小鼠, 雄性, 2.5 ~ 5 月龄 C57BL/6 mice, male, aged 2.5 ~ 5 months	苦味毒 (Picrotoxin) 2 µL	NS	显微注射至纹状体/皮质 Microinjected into the striatum / cortex
[16]	Wistar 大鼠, 雄性, 225 ~ 275 g Wistar rats, male, 225 ~ 275 g	红藻氨酸 Kainate	NS	通过导管注入到纹状体 Inuected through guide cannula in the dorsal striatum
	Wistar 大鼠, 雄性, 225 ~ 275 g Wistar rats, male, 225 ~ 275 g	AMPA	NS	通过导管注入到纹状体 Inuected through guide cannula in the dorsal striatum
[11]	成年大鼠, 雄性 Adult rat, male	硝普纳 Nitropra	/	侧脑室注射 Intracerebroventricular injection
参考文献 Reference	给药次数 Frequency of administration	行为表现 Behaviors	病理生理改变 Pathophysiological changes	药物治疗反应 Drug response
[8]	1 次 Once	自主活动增多 Hyperlocomotion	/	粗毛豚草素有效 Hispidulin is effective
[9]	1 周 1 week	刻板行为 ↑ Stereotyped behaviors ↑	DA ↑ DRD2 ↑	氟哌啶醇有效控制刻板行为 Haloperidol effectively controls stereotyped behavior
	1 周 1 week	刻板行为 ↑ Stereotyped behaviors ↑	DA ↓ DRD2 ↑	氟哌啶醇有效控制刻板行为 Haloperidol effectively controls stereotyped behavior)
[11]	1 次 Once	过度活动, 注意缺陷 Hyperactivity, attention deficit	/	/
	1 次 Once	过度活动, 注意缺陷 Hyperactivity, attention deficit	/	/
[12]	Qd × 15d	爪动作、自咬增加 Claw action and self bite ↑	DA ↑ 5-HT ↓	/
[13]	Qd × 21d	刻板行为增加 Stereotyped behavior ↑	/	天麻素有效 Gastrodin is effective
[14]	1 次 Once	刻板的举起对侧的前后爪子、或摇头 (纹状体), 探索, 嗅, 舔后(皮质) Stereotyped lifting of the contralateral forepaw or hindpaw or jerks of the head ↑ (striatum) exploration, sniffing and licking of the hindpaws ↑ (cortex)	/	/
[16]	1 次 Once	旋转行为 Contralateral rotation ↑	/	/
	1 次 Once	旋转行为 Contralateral rotation ↑	/	/
[11]	1 次 Once	刻板行为 Stereotyped behavior ↑	/	/

注: NS: 生理盐水, saline; ip: 腹腔注射, intraperitoneal injection; DA: 多巴胺, Dopamine; DRD2: 多巴胺受体 2, Dopamine receptor 2

表 2 基于免疫机制建立的动物模型

Table 2 Animal model based on immune mechanism

参考文献 Reference	动物 Animal	实验组 Experimental group	对照组 Control group	给药途径 Route of administration
[21]	SJL/J 小鼠雄性及雌性交配后产幼鼠 SJL/J mice give birth to pups after mating	0.4 μ g IL-2/0.5 mL PBS 中孕期 (孕 12 d 开始)给药 Administered in the middle pregnancy (from the 12 th day of pregnancy)	PBS	ip
[22][23]	BALB/c 小鼠,雄性,3 月龄 BALB/c mice, male, 3 months old	IL-2/IL-6 200 ng	PBS	ip
[24]	SD 大鼠,雄性,8 周龄 SD rats, male, aged 8 weeks old	TS 血清 TS sera 10 μ L	ADHD 血清 ADHD sera/PBS	显微注射到纹状体 Striatal micro infusion
[25]	BALB/c 小鼠,雄性,2 ~ 3 月龄 BALB/c mice, male, 2 ~ 3 months old	抗链球菌 IgM 抗体 IgM antibody against Streptococcus 6.25/ 12.5 μ g	PBS	Sc
[26]	SJL/J 小鼠,雄性/雌性, 4 ~ 6 周龄 SJL/Jmice, male/female, 4 ~ 6 weeks old	GABHS 2.5 μ L	PBS	Sc
[27]	Wistar 大鼠,孕鼠, 12 周龄,体重 216 ~ 263g Wistar rats, pregnant rats, 12 weeks old, weight 216 ~ 263 g	LPS 100 μ g/kg 孕中期 孕 9.5 d) 给药 Administration in the second trimester	NS	ip
参考文献 Reference	给药次数 Frequency of administration	病理生理改变 Pathophysiological changes	行为表现 Behaviors	
[21]	Qd $\times$ 5d	/	自我梳理、直立 $\uparrow$, 条件性眨眼获得 $\downarrow$ Self-grooming $\uparrow$ Rearing $\uparrow$ Conditioned eyeblink acquisition $\downarrow$)	
[22][23]	1 次 Once	IL-2: DA $\uparrow$ NE $\uparrow$ IL-6: DA $\uparrow$ 5-HT $\uparrow$	IL-2: 挖掘、直立、探索新事物 $\uparrow$ Digging, rearing $\uparrow$ Investigation of novel object $\uparrow$ IL-6: 挖掘、梳理 $\uparrow$ Digging, rearing $\uparrow$ Grooming $\uparrow$	
[24]	1 次 Once	在丘脑发现来自人的抗 HCN-4 抗体 Anti-HCN4 antibody colocalized with human TS sera in thalamus	刻板动作 $\uparrow$, 类似抽动症状(如前爪梳理) $\uparrow$ Stereotypic movements $\uparrow$ Tic-like behaviors (Especially forepaw grooming $\uparrow$)	
[25]	1 次 Once	纹状体、运动皮层 IgM $\uparrow$ IgM in striatum and motor cortex $\uparrow$	刻板行为 $\uparrow$; 上下摆动头、吸吮、梳理行为 $\uparrow$ Stereotypy scores $\uparrow$ Head bobbing, sniffing $\uparrow$ Grooming $\uparrow$	
[26]	3 周 1 次, 共 3 次 Once every three weeks, A total of 3 times	抗脑组织抗体 $\uparrow$, 脑内多个部位 IgG $\uparrow$ Anti brain tissue antibody $\uparrow$, IgG in many parts of the brain $\uparrow$	直立、梳理行为 $\uparrow$ 服从、防御逃脱行为 $\uparrow$ 协调、社交行为减少, 学习能力下降 Rearing grooming $\uparrow$ Exploration, social investigation $\downarrow$ Submissive and defense-escape behaviors $\uparrow$ Coordination, social behavior and learning ability $\downarrow$	
[27]	1 次 Once	纹状体 DA 合成减少 $\downarrow$ Striatal DA synthesis $\downarrow$	雄性子鼠重复性行为增多 Repetitive behaviors in male offspring $\uparrow$	

注: PBS: 磷酸缓冲盐溶液, phosphate buffer saline; Sc: 皮下注射, subcutaneous injection; GABHS: A 组 β -溶血性链球菌, Group A β -hemolytic streptococcus.

4.2 DAT 基因敲除或沉默小鼠模型

DAT 主要功能是促进多巴胺在突触前末端的再摄取。DAT 功能和表达的降低有利于纹状体中多巴胺水平的显著增强。DAT 基因敲除小鼠会有类似 TS 的行为及某些生化异常改变, 包括持续性行为、过度运动和

注意力改变, 刻板的摇头行为增加, 其脑区不但有多巴胺神经递质的升高, 同时在特定的脑区海马也存在 5-羟色胺水平的升高, 在纹状体区 5-羟色胺的转运增大^[30]。DAT 基因敲除或沉默小鼠模型并没有自发的抽动表现, 但可能对于研究 TS 相关的内表型具有较高

的有效性^[4]。

4.3 MAOA 基因敲除小鼠模型

单胺氧化酶 A(monoamine oxidase A, MAOA)是 5-羟色胺和去甲肾上腺素代谢的关键酶,在多巴胺的降解中起重要作用,MAOA 基因敲除小鼠会表现出自发的重复刻板行为以及攻击性^[30]。MAOA 基因敲除小鼠的体感皮质明显受损,其可能可以作为研究 TS 患者该区域的神经解剖学改变的模型^[4]。

4.4 其他基因突变模型

接触蛋白相关蛋白样 2 (contactin-associated protein-like 2, CNTNAP2) 蛋白在细胞粘附途径和皮层发育中起关键作用。CNTNAP2 基因缺陷小鼠梳理行为异常增多,严重到可导致胡须、面部以及身体损伤,但这些异常行为可以被氟哌啶醇控制;其纹状体释放的多巴胺水平升高,GABA 能神经元减少,改变抑制信号的传导^[31]。SLITRK 家族由 6 个基因组成,编码富含亮氨酸的跨膜蛋白,参与轴突靶向和神经元分化。SLITRK1 在大脑中的功能尚不清楚。SLITRK1 基因敲除小鼠表现出高去甲肾上腺素水平,以及对可乐定敏感类焦虑反应,但并没有出现类似抽动或相关的运动表现^[32]。组氨酸脱羧酶(L-histidine decarboxylase, HDC)通过促进组氨酸转化成组胺在组胺能信号中起作用,在 TS 的患者中发现 HDC 基因突变,HDC 基因敲除的小鼠有几个与 TS 相关的特征,在服用多巴胺激动剂后,小鼠的脑组胺减少,刻板行为增加,包括直立、嗅闻和撕咬,被认为可以作为抽动障碍的模型^[33]。

5 其他方法构建的 TD 动物模型

应激刺激亦可诱导出抽动障碍的行为改变,由此构建焦虑性刺激(突然的发声刺激)引起抽动样行为(刻板的梳理行为)的动物模型^[34]。抽动障碍的部分患儿发作前有感觉异常的先兆症状,前脉冲抑制(prepulse inhibition, PPI)就是据此建立的,它是一个用惊吓等反射刺激构建的非药物诱导的抽动障碍模型^[35]。

6 总结

根据不同的可能病因及发病机制,目前已经成功构建的 TD 动物模型有神经递质失调、免疫模型以及基因突变三大类型。其中神经递质失调型比较常用的模型是 IDPN 神经毒素构建的模型;免疫模型尚无常用模型;基因突变型里以 D1CT-7 小鼠模型为最佳的验证模型。因抽动障碍的病因及发病机制尚未完全清楚,目

前尚无能够表观效应、结构效应及预测效应均符合的 TD 动物模型,有待将来进一步的研究。

参 考 文 献(References)

- [1] Arlington VA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. American Psychiatric Publication, 2013.
- [2] Singer HS. Tics and tourette syndrome [J]. Continuum (Minneapolis), 2019;25(4):936-958.
- [3] Willner P. Validation criteria for animal models of human mental disorders: learned helplessness as a paradigm case [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1986, 10(6):677-690.
- [4] Godar SC, Mosher LJ, Di Giovanni G, et al. Animal models of tic disorders: A translational perspective Sean [J]. J Neurosci Methods, 2014, 238:54-69.
- [5] Augustine F, Singer HS. Merging the pathophysiology and pharmacotherapy of tics [J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2019, 8:595.
- [6] Freyberg Z, Sonders MS, Aguilar JI, et al. Mechanisms of amphetamine action illuminated through optical monitoring of dopamine synaptic vesicles in Drosophila brain [J]. Nat Commun, 2016, 7: 10652.
- [7] McCairn KW, Isoda M. Pharmacological animal models of tic disorders [M]. Elsevier Inc., 2013.
- [8] Huang W, Lee H, Chen H, et al. Hispidulin, a constituent of Clerodendrum inerme that remitted motor tics, alleviated methamphetamine-induced hyperlocomotion without motor impairment in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 166:18-22.
- [9] Zhang F, Li A. Dual ameliorative effects of Ningdong granule on dopamine in rat models of Tourette's syndrome [J]. Sci Rep, 2015, 5:7731.
- [10] Diamond BI, Reyes MG, Borison R. A new animal model for Tourette syndrome [J]. Adv Neurol, 1982, 35:221-225.
- [11] 刘智胜. 儿童抽动障碍 [M]. 北京: 人民卫生出版社; 2014.
- [12] 车立纯. 抽动障碍动物模型的比较研究 [D]. 山东: 青岛大学, 2014.
- [13] Che LC. Comparative study on animal models of tic disorder [D]. Shandong: Qingdao University, 2014.
- [14] Long H, Wang C, Ruan J, et al. Gastrodin attenuates neuroinflammation in DOI-induced Tourette syndrome in rats [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2019, 33:e22302.
- [15] Pogorelov V, Xu M, Smith HR, et al. Corticostriatal interactions in the generation of tic-like behaviors after local striatal disinhibition [J]. Exp Neurol, 2016, 265:122-128.
- [16] Lemmon ME, Grados M, Kline T, et al. Efficacy of glutamate modulators in tic suppression: A double-blind, randomized control trial of D-serine and riluzole in Tourette Syndrome [J]. Pediatr Neurol, 2015, 52(6):629-634.
- [17] Smith ID, Todd MJ, Beninger RJ. Glutamate receptor agonist injections into the dorsal striatum cause contralateral turning in the rat: involvement of kainate and AMPA receptors [J]. Eur J

- Pharmacol, 1996,301(1-3):7 - 17.
- [17] Lenington JB, Coppola G, Kataoka-Sasaki Y, et al. Transcriptome analysis of the human striatum in Tourette syndrome [J]. Biol Psychiatry, 2016,79(5):372-382.
- [18] Bortolanza M, Padovan-neto FE, Cavalcanti-kiwiatkoski R, et al. Are cyclooxygenase-2 and nitric oxide involved in the dyskinesia of Parkinson's disease induced by L-DOPA? † [J]. Philos Trans R Soc L B Biol Sci, 2015,370(1672):20140190.
- [19] Martino D, Zis P, Buttiglione M. The role of immune mechanisms in Tourette syndrome [J]. Brain Res, 2015,1617:126-143.
- [20] Hornig M, Lipkin WI. Immune-mediated animal models of Tourette syndrome [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013,37(6):1120-1138.
- [21] Ponzio NM, Servatius R, Beck K, et al. Cytokine levels during pregnancy influence immunological profiles and neurobehavioral patterns of the offspring [J]. Ann N Y Acad Sci, 2007,1107:118-128.
- [22] Zalcman S, Murray L, Dyck DG, et al. Interleukin-2 and -6 induce behavioral-activating effects in mice [J]. Brain Res, 1998,811(1-2):111-121.
- [23] Zalcman S, Green-Johnson JM, Murray L, et al. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6 [J]. Brain Res, 1994,643(1-2):40-49.
- [24] Yeh CB, Shui HA, Chu TH, et al. Hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide channel 4 (HCN4) involvement in Tourette's syndrome autoimmunity [J]. J Neuroimmunol, 2012,250(1-2):18-26.
- [25] Zhang D, Patel A, Zhu Y, et al. Anti-Streptococcus IgM antibodies induce repetitive stereotyped movements: Cell activation and co-localization with Fc α / μ receptors in the striatum and motor cortex [J]. Brain Behav Immun, 2012,26(4):521-533.
- [26] Yaddanapudi K, Hornig M, Serge R, et al. Passive transfer of streptococcus-induced antibodies reproduces behavioral disturbances in a mouse model of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection [J]. Mol Psychiatry, 2010,15(7):712-726.
- [27] Kirsten TB, Chaves-Kirsten GP, Chaible LM, et al. Hypoactivity of the central dopaminergic system and autistic-like behavior induced by a single early prenatal exposure to lipopolysaccharide [J]. J Neurosci Res, 2012,90(10):1903-1912.
- [28] Qi Y, Zheng Y, Li Z, et al. Genetic studies of tic disorders and tourette syndrome [J]. Methods Mol Biol, 2019,2011:547-571.
- [29] Fowler SC, Mosher LJ, Godar SC, et al. Assessment of gait and sensorimotor deficits in the DICT-7 mouse model of Tourette syndrome [J]. J Neurosci Methods, 2017,292:37-44.
- [30] Fox MA, Panessiti MG, Hall FS, et al. An evaluation of the serotonin system and perseverative, compulsive, stereotypical, and hyperactive behaviors in dopamine transporter (DAT) knockout mice [J]. Psychopharmacology (Berl), 2013,227(4):685-695.
- [31] Karayannis T, Au E, Patel JC, et al. Cntnap4/Caspr4 differentially contributes to GABAergic and dopaminergic synaptic transmission [J]. Nature, 2014,511(7508):236-240.
- [32] Katayama K, Yamada K, Ornathanalai VG, et al. Slitrk1-deficient mice display elevated anxiety-like behavior and noradrenergic abnormalities [J]. Mol Psychiatry, 2010,15(2):177-184.
- [33] Karagiannidis I, Dehning S, Sandor P, et al. Support of the histaminergic hypothesis in tourette syndrome: Association of the histamine decarboxylase gene in a large sample of families [J]. J Med Genet, 2013,50(11):760-764.
- [34] Godar SC, Bortolato M. What makes you tic? Translational approaches to study the role of stress and contextual triggers in Tourette syndrome [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017,76 (Pt A): 123-133.
- [35] Swerdlow NR. Update: Studies of prepulse inhibition of startle, with particular relevance to the pathophysiology or treatment of Tourette Syndrome [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2014,37(6):1150-1156.

[收稿日期] 2019-12-20