

杨文静,崔淑芳. 裸鼹鼠脑形态研究进展及应用展望 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(5): 689-694.

Yang WJ, Cui SF. Research progress of brain morphology and function in naked mole-rats and application prospects [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(5): 689-694.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.05.018

# 裸鼹鼠脑形态研究进展及应用展望

杨文静,崔淑芳\*

(海军军医大学基础医学院实验动物学教研室,上海 200433)

**【摘要】** 裸鼹鼠具有抗肿瘤、耐低氧、耐疼痛、寿命长等优势特性,近年来逐渐成为科研界的新星,但是其在神经科学领域的应用尚待进一步深入推广。本文通过对裸鼹鼠脑形态,及大脑结构中控制视觉、听觉、嗅觉、感觉等功能的中枢结构进行系统的描述,系统阐述裸鼹鼠在长期演化过程中对低氧、黑暗等地下环境所做出的的适应性改变。裸鼹鼠这一结构与功能相适应的特征性改变,有望使其成为研究神经系统疾病包括神经退行性病变等方面的优势动物模型,从而进一步推动人类健康医学的发展。

**【关键词】** 裸鼹鼠;脑;视觉;听觉;神经退行性病变

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 05-0689-06

## Research progress of brain morphology and function in naked mole-rats and application prospects

YANG Wenjing, CUI Shufang\*

(Department of Laboratory Animal Science, School of Basic Medical Sciences, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

Corresponding author: CUI Shufang. E-mail: youngstar\_sf@163.com

**【Abstract】** Recently, naked mole-rats have become increasingly used in scientific research because of their advantages in anti-tumor, anti-hypoxia, anti-pain and long life-span studies. In this article, we summarize the brain morphology of naked mole-rats, and systematically describe the central structures of the brain that control the functions of vision, hearing, olfactory sense and sensation, and the adaptation of naked mole-rats to low oxygen, darkness and other underground environments. The naked mole rat is expected to become a dominant animal model for the study of neurodegenerative diseases and other aspects of neurological disorders, and may promote the development of medicines for human neurological health in the future.

**【Keywords】** naked mole-rats; brain; visual function; auditory function; neurodegeneration

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

裸鼹鼠是一种分布于非洲东部地区、营真社会性生活的啮齿类动物,体格大小与小鼠相近。裸鼹鼠基因组有 93% 的区域与人类、小鼠、大鼠保持较好的共线性关系<sup>[1]</sup>。裸鼹鼠长期生活在地下 2 m

左右的黑暗环境中<sup>[2]</sup>,潮湿黑暗的环境,势必会影响其视觉功能的发育,而代偿性引起听觉及感觉功能的增强,以满足地下生活的需求。由于穴居密度高,与外界气体交换不顺畅,洞穴中空气的 CO<sub>2</sub>

**【基金项目】** 国家自然科学基金青年项目(31700923),上海市科技发展基金(16140900100)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China, Youth Program(31700923), the Shanghai Committee of Science and Technology(16140900100)。

**【作者简介】** 杨文静(1986—),女,讲师,博士,研究方向:裸鼹鼠生物学特性及机制。Email:wenjing2006123@126.com

**【通信作者】** 崔淑芳(1968—),女,教授,硕士,研究方向:实验动物资源开发及特性。Email:youngstar\_sf@163.com

含量很高,而氧含量极低(10% ~ 15%)<sup>[2]</sup>,需要其大脑在整体结构的分布及功能的分配上进行最优的调整,以满足低氧条件下低能耗的生理过程<sup>[2]</sup>。因此,与适应地表生活的啮齿类动物相比,裸鼹鼠脑结构需要作出多方面的生物学改变,以适应特殊的地下环境。本文将从裸鼹鼠视觉、听觉、嗅觉、感觉等结构及功能方面的改变进行系统的阐述,揭示裸鼹鼠独特的脑形态及结构功能特点,为裸鼹鼠在生物医学领域的应用推广奠定一定的基础。

## 1 裸鼹鼠脑形态

裸鼹鼠脑由内皮、表皮、脑膜以及较厚的颅骨逐层包被,从上面观呈两侧半球略宽的扁球形,脑-体重比为 1.00:91.74,由嘴侧至尾侧,腹侧至背侧的顺序,脑部结构依次为嗅球、新皮质、梨状皮质、小脑、脑干<sup>[3]</sup>。

## 2 视觉系统

完整视觉功能的是通过眼球、视神经以及大脑中枢三个部分有机协作以实现视觉信号输入及信息的整合,并最终为机体做出相应的行为学反应,这显然是一个非常消耗能量的过程<sup>[4-6]</sup>。野外自然环境中裸鼹鼠在终年不见阳光的地下穴居生活,在漫长的演化过程中裸鼹鼠的视觉功能逐渐退化,包括其眼部结构、视神经以及视觉中枢均出现了不同程度的结构和功能上的削弱。这对于裸鼹鼠来说,无论从功能上和能量消耗方面来看都是其不断演化的必然结果<sup>[4,6]</sup>。目前,裸鼹鼠视觉功能也得到了广泛和深入的研究<sup>[7-12]</sup>。总体来说,裸鼹鼠大脑中视丘和外侧膝状体显著萎缩<sup>[10]</sup>,橄榄状顶盖前区虽然存在但退化明显。此外,视交叉上核功能与其他啮齿类动物相似并在结构上得到了完好的保存。

### 2.1 裸鼹鼠眼球结构功能

裸鼹鼠眼球与其他哺乳动物结构组成相同:包括角膜、晶状体、虹膜以及视网膜等结构,区别在于以下几个方面。首先,裸鼹鼠的眼球冠状面外围直径大约是 1.6 mm,而同体积小鼠为 3.4 mm<sup>[3-4]</sup>。其次,相对于小鼠或者其他哺乳动物的球状眼球而言,裸鼹鼠眼球更类似于块茎状,并且在其基部有脂肪组织,位于视网膜后方<sup>[6]</sup>。再次,裸鼹鼠眼窝大小与同体积小鼠无区别,被大量软组织所占据,其中也包含有副泪腺结构<sup>[13]</sup>。另外,裸鼹鼠的眼球附着的位置和深度与其他哺乳动物存在一定的差

异。成年裸鼹鼠视网膜与典型的哺乳动物视网膜类似,由巩膜向玻璃体侧,依次为光感受器、外核层、外网层、内核层、内网层以及神经节细胞层<sup>[9]</sup>,裸鼹鼠视神经节细胞数目远低于其他哺乳动物<sup>[14]</sup>。裸鼹鼠眼部晶状体厚度在 0.85 ~ 0.9 mm 范围内<sup>[7]</sup>,其视网膜厚度会随着年龄增长而逐渐降低<sup>[6]</sup>,视网膜结构紊乱也严重限制了其视觉成像功能<sup>[4]</sup>。

### 2.2 裸鼹鼠视觉神经系统特点

裸鼹鼠视觉神经系统组成与其他啮齿动物类似,主要由视神经及位于外侧膝状体、上丘和顶盖前区等区域的核团组成,但是裸鼹鼠视神经在显微及超微结构上与其他动物存在一定的差异。

裸鼹鼠视神经髓鞘包裹层数与沙鼠几乎一致,但透射电镜下可见裸鼹鼠视神经横截面积远远小于沙鼠,其视神经髓鞘化比例仅有沙鼠的 1/2<sup>[6]</sup>,单层髓鞘的厚度远远小于沙鼠。这样的结果便是裸鼹鼠神经轴突外围髓鞘厚度远远低于沙鼠。

外侧膝状体是位于丘脑的一个小小的神经核团,直径只有几个毫米,是视觉信号在大脑中的第一站。外侧膝状体可以初步检测视觉图形的方位信息、运动方向和运动速度信息。裸鼹鼠外侧膝状体与同体积小鼠相比,发生了高度退化:体积大幅萎缩,仅有小鼠的 10% (裸鼹鼠为 0.05 mm<sup>3</sup>,小鼠为 0.46 mm<sup>3</sup>)<sup>[6]</sup>;厚度被压缩至 80 ~ 250 μm 的单层或数层,而同体积小鼠厚度为 350 ~ 450 μm<sup>[6]</sup>;背侧膝状体比腹侧膝状体退化更为严重,仅占小鼠的 5%,而腹侧则占 18%<sup>[6]</sup>。

上丘是中脑背侧四叠体的上一对小丘,是视觉反射中枢,即接受视束及枕叶皮质来的纤维,又发出纤维参与构成顶盖延髓束和顶盖脊髓束,交叉后下行,止于脑神经运动核及脊髓前角细胞,完成视觉反射。裸鼹鼠中脑大部分结构与小鼠相似,唯有其上丘严重退化<sup>[6]</sup>,上丘中的视网膜投影主要投射向对侧而少量投射至同侧。这一投射区厚度仅有 30 ~ 100 μm,远远小于同体积小鼠的 300 μm 平均水平,视网膜投影区大约只有同体积小鼠的 15% (裸鼹鼠 0.08 mm<sup>3</sup>,小鼠 0.53 mm<sup>3</sup>),整个上丘体积也只有小鼠的 42% 左右 (裸鼹鼠 1.41 mm<sup>3</sup>,小鼠 3.34 mm<sup>3</sup>)<sup>[6]</sup>。与鼯形鼠属和 Ansell's 鼯鼠,裸鼹鼠的投射区密度较低,并且几乎没有视神经投射至对侧视交叉上核或者终纹床核以及其他边缘结构中<sup>[6]</sup>,这也是导致其视觉辨认能力受到极大程度削

弱的重要原因之一。

顶盖前区作为裸鼹鼠视觉中枢中一个非常重要的结构,位于上丘嘴侧位置,同其他鼹鼠相似,保持着典型的橄榄状,但其体远小于同体积小鼠,只有小鼠体积的 15% ~ 25% (裸鼹鼠为  $0.01 \text{ mm}^3$ ; 小鼠为  $0.03 \text{ mm}^3$ )<sup>[6]</sup>,这就导致裸鼹鼠顶盖前区发挥视觉功能的数量显著降低。虽然尚能接受视网膜投影,但是却丧失实现清晰的图像成像能力<sup>[15]</sup>。

针对上述视觉神经系统的功能学检测证实,裸鼹鼠选择性的丧失了控制视觉成像功能的中枢结构而仅仅保留了已经高度退化的橄榄状顶盖前区用于处理分析光线信号,以保证机体必需的昼夜节律<sup>[6]</sup>。

### 3 听觉系统

听觉传导通路主要由三级神经元组成,听感受器为螺旋器,声波的震动通过外耳道使骨膜振动,骨膜带动鼓室内的听小骨,把声波的振动经卵圆窗传至内耳蜗的外淋巴,进一步影响到蜗管内的淋巴振动,最后传到螺旋器,刺激 Corti 器上的毛细胞,使其发生极化而产生听觉冲动,经听觉传导通路传向听觉中枢,期间需要经过多次中继和反复交叉才能传至丘脑和听皮质,而重要的中继站有上橄榄核、斜方体核、外侧丘脑、下丘和内侧面膝状体等<sup>[16-17]</sup>。

穴居动物的听觉功能最近几年才开始得到研究人员的关注<sup>[18-20]</sup>。穴居物种的听觉功能显著区别于适应地面、高空以及水中环境的物种,出现了一定程度的退化,可能是洞穴中的特殊环境(狭长、封闭)限制了其听力的发展,这也是其它穴居生活动物的共同特点:比如分布于北美的独居动物衣囊鼠<sup>[19]</sup>,以及分布在地中海东部的独居动物盲鼹鼠都具有明显的听力退化<sup>[17-18,21]</sup>。

裸鼹鼠虽然是穴居动物,但是并非独居而是营大型群居生活,群落中可多达 300 个以上个体,它们可以至少产生 17 种不同的声音与特定的行为动作相对应<sup>[22]</sup>,但是它们却与营独居生活的穴居动物一样,听力退化,不依靠声音传播来完成群落内个体间的信息交流,这也是进行群居生活的物种中的一个特例。

#### 3.1 裸鼹鼠听觉灵敏度及声源定位功能

近年来,研究人员在裸鼹鼠听觉灵敏度和声源定位功能方面也取得了一定的进展。

首先从外观来看,裸鼹鼠没有外耳廓,只有皮肤构成的环状结构位于外耳道开口处。与生活在地表的啮齿类动物相比,裸鼹鼠听力的独特之处在于其极低的听觉灵敏度和高频波段听力<sup>[7]</sup>。裸鼹鼠能接收的声音信号范围非常局限,接收声音阈值只有 35 dB(出现在声波为 4 KHz 时)<sup>[7]</sup>;能接收的高频率声音波段范围只有(60 dB 声压级时)65 Hz ~ 12.8 Hz,甚至低于擅长识别低频波段声音的啮齿类动物能感知的高频波段声波。噪声阈值测试显示,裸鼹鼠只有在声音持续相当长的时间直至逼近渐进阈值时才能感知到声音信号<sup>[7]</sup>。

在声源定位方面,由于裸鼹鼠听力精准度极低并且无法区分噪音和所需声音导致其声源定位能力几乎丧失。持续时间低于 40 ms 或者持续时间较长的声音无法被裸鼹鼠利用双耳的定位功能辨别出其声源地<sup>[7]</sup>。

#### 3.2 裸鼹鼠听觉中枢的功能特点

虽然裸鼹鼠听觉灵敏度和听力定位功能在演化过程中出现了严重的退化,但是这并不妨碍裸鼹鼠听觉神经中枢结构的保留,这一现象与听力退化的衣囊鼠和盲鼹鼠相似<sup>[17,19]</sup>。裸鼹鼠的听觉中枢——前庭蜗神经核得到了保留,这些核团结构正常,只是体积较小,尤其是负责双耳定位功能的核团体积萎缩更为明显。这些结构主要包括蜗腹侧后核、蜗神经后核(其中的颗粒细胞散在分布在其中)、蜗腹侧前核、橄榄核复合体以及斜方体等<sup>[7]</sup>。这也从一定程度上可以推断,裸鼹鼠听觉灵敏度功能退化可能只是适应其生活习惯而出现的适应性改变,而并非负责听力的相关结构出现改变所致。但是与其他穴居地下的动物类似,裸鼹鼠脑中控制高频波段上橄榄核、外侧上橄榄核、斜方体内侧核以及斜方体<sup>[23-25]</sup>等结构小于其他啮齿类动物。这些核团体积上的萎缩可能一定程度上与整体听觉灵敏度降低以及声源定位功能退化有关<sup>[17]</sup>。

### 4 躯体感觉系统

哺乳动物的躯体感觉系统包括触觉、痛觉及温度觉等系统。Henry 等<sup>[11]</sup>研究人员发现裸鼹鼠躯体感觉皮质主要包括三个区域:初级躯体感觉皮质、次级躯体感觉皮质及壁腹侧区。

#### 4.1 初级躯体感觉皮质

初级躯体感觉皮层位于中央后回,是躯体感觉系统的一部分。在初级躯体感觉皮层,触觉表现从

脚趾(大脑半球顶部)到嘴部(底部)有序排列(以倒置方式)<sup>[11]</sup>。

裸鼹鼠脑部结构中一个最显著的特点就是其接收体感信号输入的新皮质区。躯体感觉皮质几乎占据了裸鼹鼠新皮质尾侧所有区域,这是以牺牲皮层其他功能区域为代价实现的。裸鼹鼠的初级躯体感觉皮质具有其诸多独特之处。与其他啮齿类动物相比,裸鼹鼠初级躯体感觉皮质区域显著大于现已研究过的其他啮齿类动物(初级躯体感觉皮质区域体积/整个皮层体积比增加了大约 50%)<sup>[8]</sup>,这一增加的比例显著高于已经报道的盲鼹鼠<sup>[26]</sup>,并且裸鼹鼠初级躯体感觉皮质区缺少无应答区。其次,与盲鼹鼠类似,本应为初级视觉皮质区域的皮层中央及尾侧部位已经被裸鼹鼠初级躯体感觉皮质大量占据<sup>[8,26]</sup>,这可能是鼹鼠属的一个共性。裸鼹鼠初级躯体感觉皮质最为重要的特点在于其外侧皮质主要用于控制牙齿的功能,其中控制上下切牙功能的皮质区域大于超过了初级躯体感觉皮质区域的 30%<sup>[8]</sup>,远远超过了同体积小鼠中控制上下切牙功能的皮质区域<sup>[27]</sup>。这一现象与裸鼹鼠行为学表型一致,裸鼹鼠在其自然生存的环境中主要依赖其切牙进行觅食、挖掘以及搬运物体等重要活动。较大的牙齿功能皮层控制区域得裸鼹鼠有望成为研究控制牙齿功能的初级躯体感觉皮质可塑性首选的实验动物<sup>[28]</sup>。

#### 4.2 次级躯体感觉皮质

在初级躯体感觉皮质后侧及外侧边缘相邻的区域为次级躯体感觉皮质,这一区域主要用于控制对侧躯体感觉。次级躯体感觉皮质在形态上是初级躯体感觉皮质的缩小版并且以面部和鼻部中线为界与后者呈镜像对称状。次级躯体感觉皮质从垂直方向来看,其中控制面部功能的区域位于中间,而控制四肢和躯干的区域位于侧面。同初级躯体感觉皮质区域相比,裸鼹鼠次级躯体感觉皮质中控制躯体和面部功能的区域较前者大<sup>[8,11]</sup>。

#### 4.3 壁腹侧区皮质

壁腹侧区皮质只存在于少数哺乳动物中<sup>[29]</sup>,位于次级躯体感觉皮质侧面<sup>[30-31]</sup>。此区域主要参与控制面部和嘴部躯干的活动。裸鼹鼠中的三级皮质感觉区的位置目前还存在一些争议。

## 5 展望

裸鼹鼠作为一种新兴的实验动物资源,其寿命

长、肿瘤耐受性高、耐疼痛、耐低氧等生物学特性使其逐渐成为生物医学的研究热点。近年来,随着人口老龄化的到来,越来越多的神经退行性疾病也成为影响人类生活质量的重要医学难题。而裸鼹鼠大脑在长期演化过程中产生的一些改变,是其适应环境的演化结果,这也使其成为研究神经退行性变的最具潜力型动物模型之一。

长期黑暗的环境,使得裸鼹鼠视觉功能严重退化,其眼部结构几乎可以用“迷你”来描述,视网膜以及其他附属结构简化,远不及其他视力正常的啮齿类动物<sup>[4-5]</sup>。其视力只能感受到无定形的光线信号,但无法接收清晰的图像信号<sup>[6]</sup>。它对图形图像识别能力降低,是相应神经核团退化的结果<sup>[4,6]</sup>,可能与人类大脑在受到创伤、炎症及缺血缺氧性损伤时发生病变的核团定位相似,可成为研究神经源性视觉功能退变的天然动物模型。继发性视神经损伤是由各种原因所致的脑损伤,如脑外伤、脑血管意外、脑炎或脑膜炎后遗症、缺血缺氧性脑病。视神经损伤后可出现视力下降甚至失明,直接光反射消失,间接光反射有时正常<sup>[32]</sup>。另外,裸鼹鼠视网膜功能退化,也可以使其成为视觉病变的优势动物模型,进行相应的分子机制及药物研发的研究<sup>[33]</sup>。

裸鼹鼠听觉系统及听力也到了一定程度的削弱。首先外耳廓在演化过程中消失,在耳开口处只有由皮肤组成的环状结构<sup>[7]</sup>。在听觉方面,其声源定位能力障碍,只能辨识以泥土为传播介质的低频声音<sup>[7]</sup>。在临床患者当中,经常有一些听觉中枢处理障碍的患者,如自闭症、听神经病、部分老年性聋等<sup>[34]</sup>,严重影响患者的生活质量。近十多年来,人工听觉(人工耳蜗和人工中耳等)已成为治疗耳聋的重要方法之一。然而这些装置还有待于通过研究来发展和改善,这就需要可靠的耳聋模型。而裸鼹鼠恰可以成为研究听觉系统障碍的天然动物模型,尤其是用于研究神经中枢发育异常或者病变导致的听力受损的生物学机制研究。

但是,裸鼹鼠其他功能则代偿性增强:在与其身体直径相当的洞穴中,裸鼹鼠主要依赖其体表数根触须发挥的触觉功能代偿其严重退化的视力和听力<sup>[8-9]</sup>。这些生理功能的变化可能主要是其脑内对应脑区的形态结构和功能出现适应性的变化造成的<sup>[8-11]</sup>。那么,调控裸鼹鼠感觉系统功能的基因可进行深入挖掘,包括触觉、痛觉等方面的功能基因,使其成为研究感觉功能异常的天然动物模型。

## 6 结语

综上,深入揭示裸鼹鼠神经系统结构和功能的特征,一方面能够使这一动物的生物学信息更加清晰,另一方面可以使其在神经科学领域得到更为广泛的应用,从而进一步推动生物医学的发展,为解决相应的生物医学难题提供有效的技术支持。

### 参 考 文 献(References)

- [ 1 ] 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.
- [ 2 ] Larson J, Park TJ. Extreme hypoxia tolerance of naked mole rat brain [J]. *Neuroreport*, 2009, 20(18): 1634-1637.
- [ 3 ] Xiao J, Levitt JB, Buffenstein R. A stereotaxic atlas of the brain of the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*) [J]. *Neuroscience*, 2006, 141(3): 1415-1435.
- [ 4 ] Mills SL, Catania KC. Identification of retinal neurons in a regressive rodent eye (the naked mole-rat) [J]. *Vis Neurosci*, 2004, 21(2): 107-117.
- [ 5 ] Nikitina NV, Maughan BB, O' Riain MJ, et al. Postnatal development of the eye in the naked mole rat (*Heterocephalus glaber*) [J]. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2004, 277(2): 317-337.
- [ 6 ] Hetling JR, Baig-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.
- [ 7 ] Heffner RS, Heffner HE. Degenerate hearing and sound localization in naked mole-rats (*Heterocephalus glaber*) with an overview of central auditory structures [J]. *J Comp Neurol*, 1993, 331(3): 418-433.
- [ 8 ] 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.
- [ 9 ] 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.
- [ 10 ] 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.
- [ 11 ] Henry EC, Remple MS, O' Riain MJ, et al. Organization of somatosensory cortical areas in the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*) [J]. *J Comp Neurol*, 2006, 495(4): 434-452.
- [ 12 ] Crish SD, Dengler-Crish CM, Catania KC. Central visual system of the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*) [J]. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2006, 288(2): 205-212.
- [ 13 ] Pevet P, Heth G, Hiam A, et al. Photoperiod perception in the blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*, Nehring): involvement of the Harderian gland, atrophied eyes, and melatonin [J]. *J Exp Zool*, 1984, 232(1): 41-50.
- [ 14 ] Cernuda CR, DeGrip WJ, Cooper HM, et al. The retina of *Spalax ehrenbergi*: novel histologic features supportive of a modified photosensory role [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(7): 2374-2383.
- [ 15 ] Nemec P, Burda H, Peichl L. Subcortical visual system of the African mole-rat *Cryptomys anselli*: to see or not to see? [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(3): 757-768.
- [ 16 ] Aitkin LM, Horseman BG, Bush BMH. Some aspects of the auditory pathway and audition in the european mole, *Talpa europaea* [J]. *Brain Behav Evol*, 1982, 21(2-3): 49-59.
- [ 17 ] Bronchti G, Heil P, Scheich H, et al. Auditory pathway and auditory activation of primary visual targets in the blind mole rat (*Spalax ehrenbergi*): I. 2-deoxyglucose study of subcortical centers [J]. *J Comp Neurol*, 1989, 284(2): 253-274.
- [ 18 ] Bruns V, Müller M, Hofer W, et al. Inner ear structure and electrophysiological audiograms of the subterranean mole rat, *Spalax ehrenbergi* [J]. *Hear Res*, 1988, 33(1): 1-9.
- [ 19 ] Heffner RS, Heffner HE. Vestigial hearing in a fossorial mammal, the pocket gopher (*Geomys bursarius*) [J]. *Hear Res*, 1990, 46(3): 239-252.
- [ 20 ] Müller M, Burda H. Restricted hearing range in a subterranean rodent, *Cryptomys hottentotus* [J]. *Naturwissenschaften*, 1989, 76(3): 134-135.
- [ 21 ] Heffner RS, Heffner HE. Hearing and sound localization in blind mole rats: *Spalax ehrenbergi* [J]. *Hear Res*, 1992, 62(2): 206-216.
- [ 22 ] Pepper JW, Braude SH, Lacey EA, et al. Vocalizations of the naked mole-rat [M]. Princeton: Princeton University Press; 1991.
- [ 23 ] Helfert RH, Snead CR, Altschuler RA. The ascending auditory pathways [M]. New York: Raven Press; 1991.
- [ 24 ] Kudo M, Nakamura Y, Tokuno H, et al. Auditory brainstem in the mole (*Mogera*): Nuclear configurations and the projections to the inferior colliculus [J]. *J Comp Neurol*, 1990, 298(4): 400-412.
- [ 25 ] Aitkin LM, Horseman BG, Bush BMH. Some aspects of the auditory pathway and audition in the european mole, *Talpa europaea* [J]. *Brain Behav Evol*, 1982, 21(2-3): 49-59.
- [ 26 ] Necker R, Rehkämper G, Nevo E. Electrophysiological mapping of body representation in cortex of the blind mole rat [J]. *Neuroreport*, 1992, 3(6): 505-508.
- [ 27 ] Chapin JK, Sadeq M, Guise JL. Corticocortical connections within the primary somatosensory cortex of the rat [J]. *J Comp Neurol*, 1987, 263(3): 326-346.
- [ 28 ] Henry EC, Marasco PD, Catania KC. Plasticity of the cortical dentition representation in the naked mole-rat [J]. *J Comp Neurol*, 2005, 485(1): 64-74.
- [ 29 ] Krubitzer L, Manger P, Pettigrew J, et al. Organization of

- somatosensory cortex in monotremes; in search of the prototypical plan [J]. J Comp Neurol, 1995, 351(2): 261-306.
- [30] Fabri M, Burton H. Ipsilateral cortical connections of primary somatic sensory cortex in rats [J]. J Comp Neurol, 1991, 311(3): 405-424.
- [31] Remple MS, Henry EC, Catania KC. Organization of somatosensory cortex in the laboratory rat (*Rattus norvegicus*): evidence for two lateral areas joined at the representation of the teeth [J]. J Comp Neurol, 2003, 467(1): 105-118.
- [32] 姚璟. 干细胞移植联合针灸治疗 1 例继发性视神经损伤患者的护理 [J]. 护理实践与研究, 2011, 8(24): 155-156.
- Yao J. Nursing care of a patient with secondary optic nerve injury treated by stem cell transplantation [J]. Nursing Prac Res, 2011, 8(24): 155-156.
- [33] Polo V, Rodrigo MJ, Garcia-Martin E, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease [J]. Eye (Lond), 2017, 31(7): 1034-1041.
- [34] 李兴启. 中国听力学的发展与未来 [J]. 听力学及言语疾病杂志, 2016, 24(3): 217-223.
- Li XQ. Development and future of audiology in China [J]. J Audiol Speech Disorders, 2016, 24(3): 217-223.
- [收稿日期] 2021-03-12

## 将大鼠子宫内膜移植到小鼠模拟人类子宫内膜异位症的新动物模型

子宫内膜异位症是子宫内膜细胞在子宫外腹腔或盆腔生长的一种病理状态,其并发症可导致女性不孕。虽然小鼠模型在不孕和生殖领域的研究应用广泛,但因啮齿类动物没有月经周期和子宫内膜脱落,所以小鼠不可能自然出现子宫内膜异位症。如何诱导建立小鼠子宫内膜异位症的动物模型是十分必要的。

伊朗克尔曼沙医科大学解剖系的研究人员,通过对比了三种制作啮齿类动物子宫内膜异位症模型的方式,制作了一种新的用于模拟人类子宫内膜异位的动物模型。

研究将小鼠分为了手术组对照组、同种异体小鼠子宫内膜移植组,以及大鼠子宫内膜移植至小鼠手术组,其中手术组又分为子宫内膜移植至前腹壁和子宫内膜移植至肠系膜组。为了增加子宫内膜厚度便于移植及解剖操作,本实验选用有妊娠经历的大/小鼠并放置于雄性鼠周围,诱导雌激素分泌,同时将受体小鼠暴露于雄性小鼠周围促进雌激素分泌以保证子宫内膜的激素依赖性,最终通过病理学及相关分子标志物的测定,判断模型是否构建成功。

研究发现,与对照组相比,同种及异种子宫内膜移植到小鼠腹壁的 *HOXA10* 和 *HOXA11* 的基因表达显著降低,且呈现子宫内膜细胞的高速率增殖后产生的氧化应激;对血管生成率的评价中,同种及异种小鼠子宫内膜移植组的血管生成数量高于手术对照组;且发现了巨噬细胞中含铁血黄素的沉积。提示模型中出现了血管生成及巨噬细胞的过度活化;但是只有大鼠子宫内膜移植到小鼠前腹壁模型组,可出现 VEGF-A、TNF- $\alpha$ 、NO、MDA、血清 CA-125 和 IL-37 浓度升高,动物总重量降低,子宫内膜病变的重量和大小显著增加。

综上所述,本文通过构建并对比了几种不同的子宫内膜异位症动物模型,发现将大鼠子宫内膜移植到小鼠前腹壁的异种移植,在形态学、组织学和遗传学上可模拟人类子宫内膜异位症,可作为一种新的子宫内膜异位症动物模型。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2021, 4(3): 268-277; <https://doi.org/10.1002/ame2.12181>)。