

于俊,李明珠,朴浩哲,等. 紫杉醇诱导的神经病理性疼痛大鼠和小鼠动物模型研究及其在中医药方面应用进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(11): 1447-1461.

Yu J, Li MZ, Piao HZ, et al. Animal models of paclitaxel-induced neuropathic pain in rats and mice and their application in traditional Chinese medicine [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(11): 1447-1461.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.11.009

紫杉醇诱导的神经病理性疼痛大鼠和小鼠动物模型研究及其在中医药方面应用进展

于俊¹,李明珠^{2*},朴浩哲²,崔颖²,张立德³,金圣博³,王建波³

(1. 辽宁中医药大学,沈阳 110032;2. 中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院,沈阳 110042;3. 辽宁中医药大学,沈阳 110032)

【摘要】 中医药在防治化疗后所诱导的周围神经病理性疼痛(chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain, CIPNP)方面有明确的临床疗效优势,但其具体临床应用和作用机制等仍待更深入研究和探索,因此需要探究出更精准、更符合临床疾病发生发展规律的动物模型来作为研究的媒介。此文对近几年现有紫杉醇所致的 CIPNP 大鼠和小鼠动物模型的建立和检测标准进行深入的梳理和探讨,及其模型在中医药防治 CIPNP 方面的应用价值做相关评价及阐述,以期能为今后中医药防治 CIPNP 的实验研究提供理论依据和参考,更加利于临床实践和推广。

【关键词】 紫杉醇;化疗;周围神经病理性疼痛;动物模型;中医药防治

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 11-1447-15

Animal models of paclitaxel-induced neuropathic pain in rats and mice and their application in traditional Chinese medicine

YU Jun¹, LI Mingzhu^{2*}, PIAO Haozhe², CUI Ying², ZHANG Lide³, JIN Shengbo³, WANG Jianbo³

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China. 2. Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042. 3. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032)

Corresponding author: LI Mingzhu. E-mail: limingzhu198600@126.com

【Abstract】 Traditional Chinese medicines have demonstrated clinical efficacy in preventing and treating chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain (CIPNP). However, their specific clinical application and mechanism of action require further in-depth study and exploration. There is thus a need to develop more accurate and clinically relevant animal models that reflect the occurrence and development of human diseases as a tool for research. This review provides an in-depth analysis and discussion of the recent establishment and detection criteria of existing rat and mouse animal models of paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain. We also evaluate and explain the application of these models for the prevention and treatment of CIPNP in traditional Chinese medicine, thus providing a theoretical basis and reference for future experimental and mechanistic research on the subject. This research will benefit clinical practice and promotion, offering valuable insights into preventing and treating CIPNP using traditional Chinese medicines.

【基金项目】 国家自然科学基金(82104838), 辽宁省自然科学基金(2022-BS-059)。

Funded by National Natural Science Foundation of China(82104838), Provincial Natural Science Foundation of Liaoning(2020-BS-059).

【作者简介】 于俊(1997—),女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤及其并发症。Email:770245723@qq.com

【通信作者】 李明珠(1986—),女,副主任医师,研究生导师,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤及其并发症。

Email:limingzhu198600@126.com

[Keywords] paclitaxel; chemotherapy; peripheral neuropathic pain; animal model; traditional Chinese medicine prevention and treatment

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

恶性肿瘤是导致世界上每个国家人口死亡的主要原因,也是延长预期寿命的重要障碍,根据 2019 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的估计,在全球的 183 个国家中,有 112 个国家在 70 岁之前的第一或第二大死亡原因是恶性肿瘤,在另外 23 个国家中排名第三或第四^[1]。可见,恶性肿瘤作为全球人口主要死亡原因的地位日益突出^[2]。紫杉醇是一种广谱抗恶性肿瘤的化合物,主要来源于一种药用植物,特别是紫杉树、红豆杉的树皮,是目前最常见的化疗药物,并作为多种癌症如乳腺癌、肺癌和卵巢癌等恶性肿瘤的一线化疗药物,临床上被广泛应用^[3]。然而,紫杉醇的使用会产生不良反应,限制了其治疗的连续性,该不良反应就是所谓化疗诱导的神经病理性疼痛,其患病率高达 87%,主要是一种感觉症状,导致手和/或脚麻木、刺痛和疼痛,甚至影响运动功能,症状持续数月乃至数年,严重影响治疗的连续性患者的生活质量^[4]。近几年,现代医学一直致力于解决化疗后所诱导的周围神经病理性疼痛(chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain, CIPNP)的防治这一难题,所以 CIPNP 的防治已成为各大医家研究的热点,而中医药因其独特的辨证论治体系、安全有效且不良反应发生率低的优势而得到认可,在《2021 年化疗所致周围 CIPNP 中西医诊治专家共识》中指出越来越多的临床研究报道中使用中医药配合神经营养剂、抗氧化剂和钙镁合剂可以进一步降低周围 CIPNP 发生率,改善生存质量,提高患者对化疗耐受性和依从性,并将黄芪桂枝五物汤和通络蠲痹汤作为治疗 CIPNP 的 A+级推荐药物,但中医药的防治机制有待进一步明确和探究^[5]。因此,在研究时选择理想的 CIPNP 动物模型及准确的行为检测方法,已成为 CIPNP 病因病机及中医药防治 CIPNP 作用机制等热点研究极为关键的一步;而目前国内外的机理研究中经常使用大鼠或小鼠的 CIPNP 模型,但由于缺乏明确的分类和评价指标,使得现有的 CIPNP 动物模型不能得到充分合理的利用,影响了研究结果的可靠性与真实性^[6]。因此,本文介绍了紫杉醇化疗后所致的大鼠 CIPNP 和小鼠 CIPNP 模型的建立方法、具体成模检测方法以及大鼠和小鼠 CIPNP 模型在中医药临床科研中的

应用,以期后续实验中选择出更符合实验要求的 CIPNP 模型提供理论依据和参考,建立更适合于临床使用的动物模型,为国内外学者研究中西医结合治疗肿瘤疼痛提供理想的实验平台。

1 紫杉醇所致大鼠和小鼠 CIPNP 模型建立的主要方法

无论是大鼠还是小鼠 CIPNP 模型,常用注射方式都为腹腔注射或者静脉注射,且这两种注射方式相对来说都是安全性高且可操作性强的,但目前国内外对于 CIPNP 模型的造模还是以腹腔注射为主,腹腔注射主要的不良反应为腹膜肿胀^[7]。在对恶性肿瘤患者使用紫杉醇化疗时,单次治疗的起始剂量为 135 mg/m² 或 175 mg/m² (分别为 3.6 mg/kg 和 4.7 mg/kg)时,在治疗后的“24 ~ 72 h”可能出现神经损伤急性症状,但尚未报告关节或肌肉骨骼系统的客观变化,这种急性疼痛在输注后约 1 周缓解;而当紫杉醇的注射时间达到每 3 周静脉注射 3 ~ 24 h,累积注射剂量达到 1400 ~ 1500 mg/m² (37.8 ~ 40.5 mg/kg)的时候,这时患者会伴有“感觉丧失或感觉异常”或“可能干扰日常生活活动”的慢性疼痛的症状,所以紫杉醇所致的 CIPNP 大鼠和小鼠模型建立目前只有慢性模型,没有急性模型^[8-10]。

目前报道中,对于紫杉醇所致的 CIPNP 大鼠模型的建立,大多数学者选择 1 mg/kg 或 2 mg/kg,第 0、2、4、6 天注射,模拟临床多次化疗的方式造 CIPNP 慢性模型^[11-14];并且在一些学者的研究中发现,当紫杉醇单次注射剂量为 1.0 ~ 32.0 mg/kg,总剂量为 8.0 ~ 82.0 mg/kg 时,按照动物种属与用药转换公式,换算成人体的注射总剂量为 1.3 ~ 12.9 mg/kg,此时大鼠在接受该剂量范围的紫杉醇溶液注射后会出现一些行为学变化,如会出现肢体末端皮肤略显苍白,舔趾和抬足的次数增加等行为变化,进一步会出现机械性痛阈、机械痛觉过敏、冷痛阈等的疼痛行为改变^[7,15]。

对于紫杉醇所致的 CIPNP 小鼠模型的建立,大多数学者选择 2 mg/kg,每天注射 1 次,共 5 次的注射方式进行造模^[16-23];并且在一些学者的研究中发现,当紫杉醇单次注射剂量为 4.0 ~ 18.0 mg/kg,累

计总剂量为 4.0 ~ 8.0 mg/kg 时,按照动物种属与用药转换公式,换算成人体的注射总剂量 0.33 ~ 3.1 mg/kg,此时小鼠在接受紫杉醇注射后会出现机械性痛觉过敏、冷热痛觉过敏等疼痛行为学改变^[15]。

在实验研究中,上述疼痛的行为表现的变化可以用来确定建模是否成功。表 1~3 从造模方法、药物注射方式、药物总剂量、大鼠或小鼠种类、行为表现、安全性以及适用的研究范围方面详细叙述国内外常用的紫杉醇所致的 CIPNP 大鼠和小鼠的模型。大鼠均选取 SD 或 Wistar 大鼠,小鼠种类的选取较多,但还是以 C57BL/6J 或 CD1 小鼠为多数,大鼠雄性或者雌性无明显差别,但小鼠在相同的注射方式和种类下,不同性别会出现不同的行为表现。

2 成模检测方法

紫杉醇化疗所引起的 CIPNP 的临床表现,如手和/或脚的麻木、刺痛、疼痛和感觉障碍等症状,这些症状在大鼠或小鼠的 CIPNP 模型中也会有对应的行为表现,而建立模型和评估疗效的成功,通常是通过机械痛阈值、机械性痛觉过敏、冷热痛阈值以及冷热痛觉过敏的变化来评估的。下文详细介绍了近几年国内外常用的成模检测方法。

2.1 机械痛阈检测

2.1.1 Von Frey 法

机械异常性疼痛是指大鼠或小鼠对机械刺激的过度疼痛反应,最常见的测试是使用 Von Frey 纤维丝的单丝进行评估。这项测试一共需要选择其中 8 根不同压力值的单丝,分别触压大鼠或小鼠的后脚掌中部,逐渐增加硬度,用垂直于表面的力施加到 Von Frey 纤维丝上,力会使单丝弓起大约 6 ~ 8 s,这对健康的大鼠或小鼠来说,会导致爪子急剧缩回,这样可以通过测量阈值来评估机械性异常痛^[58]。

2.1.2 足底动态实验

使用动态足底感觉计(意大利)测量大鼠或小鼠的机械痛觉,让大鼠或小鼠在穿孔平台顶部的塑料外壳内栖息 30 ~ 60 min,然后启动微处理器,该微处理器会自动抬起一根金属丝,大鼠或小鼠落定时,该金属丝在后爪上施加线性增加的力(0.25 g/s,切断时间为 20 s),当大鼠或小鼠移除爪子或金属丝施加在后爪的重量达到 5 g 而产生切断力时,处理器会自动获得停止信号,此时大鼠或小鼠对机械刺激的退出阈值自动记录为 g,需要对大

鼠或小鼠后爪进行至少 3 次测试^[56,59]。

2.2 机械痛觉过敏检测

2.2.1 Von Frey 纤维丝法(4.0 g、15.0 g、0.6 g)

使用 Von Frey 纤维丝评估机械敏感性(英国林顿仪器公司),将大鼠放置在带金属丝的透明有机玻璃盒(15 cm × 16 cm × 21 cm)中,并使其适应环境;当 4 只爪子都与地板接触时,将 Von Frey 纤维丝(4 g、15 g)按力的升序施加到后爪上,且将每根 Von Frey 纤维丝施加到每个后爪足底中部区域的五个离散点上,并保持 5 s,记录退出次数,以 2 min 的时间间隔进行 5 次实验,结果记录为大鼠对每根纤维丝的戒断发生率^[13,39]。将小鼠单独放置在透明有机玻璃盒(9 cm × 7 cm × 11 cm)中,行为测试开始前,使其适应玻璃盒 1 h,然后当小鼠后爪的腹面接近高架钢丝网平台(意大利)时,将 0.6 g Von Frey 纤维丝(芝加哥,美国)从下方输送至右后爪的足底表面,并对后爪施加力,需要用 0.6 g Von Frey 纤维丝测试 10 次(每次持续时间为 3 s,每次间隔时间为 10 s,然后测量脱丝反应频率),其中在紫杉醇处理的大鼠或小鼠中,机械超敏反应的发生率为 90%^[18]。

2.2.2 兰德尔足压(Randall-Selitto)实验

Randall-Selitto 实验是机械痛觉过敏的一种测量方法,这项测试有助于评估大鼠而不是小鼠的伤害性阈值,因为需要动物用爪子进行沉重的物理约束测试,而小鼠很少能容忍这种处理;测试时需要把大鼠被限制在一个可以接触到后爪的背包、毛巾或圆柱体中;为了获得可靠的数据,大鼠需要习惯于实验设备一段时间,然后用 Ugo Basile 镇痛仪将压力施加于大鼠足底表面,然后使压力以恒定的速率增加,直至观察到大鼠出现伤害性行为反应(如发出痛苦叫声),测试结果是得到两个相似的连续压力值^[60]。

2.3 冷痛觉过敏检测

2.3.1 丙酮实验

通过丙酮实验评估冷痛觉过敏,将每只大鼠或小鼠放置在由铁丝网制成的盒子(20.0 cm × 13.5 cm × 27.0 cm)中,并在实验前让其栖息 30 min。用针头和注射器将 1 L 丙酮(日本大阪市和谷纯化学有限公司)喷洒在每个后爪的足底皮肤上 3 次,并在丙酮喷洒开始后 40 s 内记录退出反应的次数。还有 1 种方式是将大鼠或小鼠置于封闭的矩形金属丝网室中,在右后爪的足底表面喷洒约 100 μL 丙

表 1 大鼠 CIPNP 模型

Table 1 CIPNP acute model of rat

造模方法 Modeling methods	注射药物方式 Injecting drugs	药物总剂量 Total drug dose	疼痛行为表现 Pain behavior	大鼠种类 Rat species	安全性 Safety	适用研究场景 Applicable research areas
1 mg/kg,第 0、2、4、6 天注射 ^[11] 1 mg/kg, injected on days 0,2,4 and 6 ^[11]	腹腔注射 <i>i.p</i>	4 mg/kg	机械痛阈、冷痛觉、机械性痛觉过敏 + MA, + CA, + MH	Wistar 雄性大鼠 Wistar male rats	明确记载无大鼠死亡记录 Clearly document that no rat deaths are recorded	机制研究 Mechanism research
2 mg/kg,第 0、2、4、6 天注射 ^[12] 2 mg/kg, injected on days 0,2, 4 and 6 ^[12]	腹腔注射 <i>i.p</i>	8 mg/kg	机械痛阈、机械性痛觉过敏 + MA, + MH	SD 雄性大鼠 SD male rats	无死亡描述 Deathless description	机制研究 Mechanism research
2 mg/kg,第 0、2、4、6 天注射 ^[13] 2 mg/kg, injected on days 0, 2, 4 and 6 ^[13]	腹腔注射 <i>i.p</i>	8 mg/kg	冷痛觉过敏、机械性痛觉过敏 + CH, + MH	SD 雄性大鼠 SD male rats	明确记载无大鼠死亡记录 Clearly document that no rat deaths are recorded	机制研究 Mechanism research
2,4 mg/kg,第 0、2、4、6 天注射 ^[14] 2,4 mg/kg, injected on days 0, 2, 4 and 6 ^[14]	腹腔注射 <i>i.p</i>	8,16 mg/kg	热痛觉过敏、机械痛阈、机械性痛觉过敏 + HH, + MA, + MH	Wistar 雄性大鼠 Wistar male rats	无死亡描述 Deathless description	机制研究 Mechanism research
0.1,0.5,1.0 mg/kg, 每天注射 1 次,连续 5 d,持续 2 周 ^[24] 0.1,0.5,1.0 mg/kg, injected once per day for 5 days for 2 weeks ^[24]	腹腔注射 <i>i.p</i>	1,5,10 mg/kg	机械性痛觉过敏、机械痛阈、热痛觉 + MH, + MA, + HA	SD 雄性大鼠 SD male rats	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
0.5,1.0,2.0 mg/kg, 每 2 d 注射 1 次,共 4 次 ^[25-26] 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg, injectnce every 2 days,4 times in total ^[25-26]	腹腔注射 <i>i.p</i>	2,4,8 mg/kg	机械痛阈、机械性痛觉过敏、热痛觉、冷痛觉、未出现运动缺陷 + MA, + MH, + HA, + CA, - motor deficit	SD 雄性大鼠 SD male rats	无死亡描述 Deathless description	疗效研究 Curative effect research
1 mg/kg,每 2 d 注射 1 次,共 4 次 ^[27] 1 mg/kg, injected once every 2 days, 4 times in total ^[27]	腹腔注射 <i>i.p</i>	4 mg/kg	机械性痛觉过敏 + MH	SD 雄性和雌性大鼠 SD male and female rats	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
2 mg/kg,第 1、3、5、7 天注射 ^[28] 2 mg/kg, injected on days 1, 3, 5 and 7 ^[28]	腹腔注射 <i>i.p</i>	8 mg/kg	机械痛阈、热痛觉过敏 + MA, + HH	SD 雄性大鼠 SD male rats	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
2 mg/kg,每 2 d 注射 1 次,共 4 次 ^[29] 2 mg/kg, injected once every 2 days, 4 times in total ^[29]	腹腔注射 <i>i.p</i>	8 mg/kg	机械痛阈、冷痛觉 + MA, + CA	SD 雄性大鼠 SD male rats	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
2 mg/kg,每 2 d 注射 1 次,共 16 次 ^[30] 2 mg/kg, injected once every 2 days,16 times in total ^[30]	腹腔注射 <i>i.p</i>	32 mg/kg	热痛觉过敏 + HH	SD 雄性大鼠 SD male rats	明确记载无大鼠死亡记录 Clearly document that no rat deaths are recorded	机制研究 Mechanism research
2 mg/kg,每 4 d 注射 1 次,持续 4 次 ^[31] 2 mg/kg, injected once every 4 days, 4 times ^[31]	腹腔注射 <i>i.p</i>	8 mg/kg	机械痛阈 + MA	SD 雄性大鼠 SD male rats	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research

续表 1

造模方法 Modeling methods	注射药物方式 Injecting drugs	药物总剂量 Total drug dose	疼痛行为表现 Pain behavior	大鼠种类 Rat species	安全性 Safety	适用研究场景 Applicable research areas
2 mg/kg, 每 2 d 注射 4 次, 共 4 次 ^[32] 2 mg/kg, injected 4 times every 2 days, 4 times in total ^[32]	腹腔注射 <i>i.p</i>	32 mg/kg	机械痛阈、冷痛觉过敏 + MA, + CH	SD 雄性大鼠 SD male rats	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
2 mg/kg, 每天注射 1 次, 共 5 次 ^[33] 2 mg/kg, injected once per day, 5 times in total ^[33]	腹腔注射 <i>i.p</i>	10 mg/kg	热痛觉过敏 + HH	SD 雄性大鼠 SD male rats	明确记载无大鼠死亡记录 Clearly document that no rat deaths are recorded	机制研究 Mechanism research
3, 6 mg/kg, 第 1、2、8、9、15、16、22、23 天注射 ^[34] 3, 6 mg/kg, injected on days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23 ^[34]	腹腔注射 <i>i.p</i>	24, 48 mg/kg	机械痛阈、未出现冷痛觉过敏 + MA, -CH	SD 雄性大鼠 SD male rats	明确记载无大鼠死亡记录 Clearly document that no rat deaths are recorded	发展性研究 Developmental research
4 mg/kg, 第 1、4、8、11 天注射 ^[35] 4 mg/kg, injected on days 1, 4, 8 and 11 ^[35]	腹腔注射 <i>i.p</i>	16 mg/kg	机械痛阈、冷痛觉过敏 + MA, + CH	SD 雄性大鼠 SD male rats	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
5 mg/kg, 第 0、7、14、21 天注射 ^[36] 5 mg/kg, injected on days 0, 7, 14 and 21 ^[36]	腹腔注射 <i>i.p</i>	20 mg/kg	机械痛阈、机械性痛觉过敏 + MA, + MH	SD 雄性大鼠 SD male rats	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
5 mg/kg, 每 2 d 注射 1 次, 持续 5 次 ^[37] 5 mg/kg, injected once every 2 days 5 times ^[37]	静脉注射 <i>i.v</i>	25 mg/kg	热痛觉减退、运动缺陷 + HHO, + motor deficit	SD 雄性大鼠 SD male rats	第 11 天治疗组有大鼠死亡 On the 11th day, rats died in the treatment group	都不适用 Neither applies
6 mg/kg, 每周注射 1 次, 共 4 次 ^[38] 6 mg/kg, injected once a week for 4 times ^[38]	腹腔注射 <i>i.p</i>	24 mg/kg	机械痛阈 + MA	SD 雄性大鼠 SD male rats	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
9 mg/kg, 第 0、2、4、6 天注射 ^[39] 9 mg/kg, injected on days 0, 2, 4 and 6 ^[39]	腹腔注射 <i>i.p</i>	36 mg/kg	冷痛觉、机械痛阈、机械性痛觉过敏、热痛觉 + CA, + MA, + MH, + HA	Wistar 雄性大鼠 Wistar male rats	明确记载无大鼠死亡记录 Clearly document that no rat deaths are recorded	疗效研究 Curative effect research
16 mg/kg, 每周注射 1 次, 持续 5 周 ^[40] 16 mg/kg, injected once a week for 5 weeks ^[40]	腹腔注射 <i>i.p</i>	80 mg/kg	热痛觉减退、机械性痛觉过敏 + HHO, + MH	SD 雄性大鼠 SD male rats	明确记载有 2 只大鼠死亡, 1 只 在第 1 次注射时死亡, 另 1 只 在第 4 次注射时死亡 Two rats were clearly documented to have died, one at the first injection and the other at the fourth injection	都不适用 Neither applies
15 ~ 18 mg/kg, 第 0、3 天注射 ^[41] 15 ~ 18 mg/kg, injected on day 0, 3 ^[41]	静脉注射 <i>i.v</i>	30 ~ 36 mg/kg	冷痛觉过敏、机械痛阈、未出现热痛觉减退 + CH, + MA, -HHO	SD 雌性大鼠 SD female rats	明确记载无大鼠死亡记录 Clearly document that no rat deaths are recorded	发展性研究 Developmental research
16 mg/kg, 每 2 d 注射 1 次, 共 2 次 ^[17] 16 mg/kg, injected once every 2 days, 2 times in total ^[17]	腹腔注射 <i>i.p</i>	32 mg/kg	机械痛阈 + MA	SD 雄性大鼠 SD male rats	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental studies

注: *i.p*: 腹腔注射; *i.v*: 静脉注射; CA: 冷痛觉; CH: 冷痛觉过敏; HA: 热痛觉; HH: 热痛觉过敏; HHO: 热痛觉减退; MA: 机械痛阈; MH: 机械痛觉过敏; + : 这种行为是在紫杉醇给药后经过评估有类似疼痛的行为; - : 这种行为在紫杉醇给药后经过评估不明显。(下表同)
Note. *i.p*. Intraperitoneal injection. *i.v*. Intravenous injection. CA. Cold allodynia. CH. Cold hyperalgesia. HA. Heat allodynia. HH. Heat hyperalgesia. HHO. Heat hypoalgesia. MA. Mechanical allodynia. MH. Mechanical hyperalgesia. +. This behaviour was assessed as pain-like following paclitaxel administration. -. This behaviour was assessed as insignificant following paclitaxel administration. (The same in the following tables)

表 2 小鼠 CIPNP 模型
Table 2 CIPNP acute model of mice

造模方法 Modeling methods	注射药物方式 Injecting drugs	药物总剂量 Total drug dose	疼痛性为表现 Pain behavior	小鼠种类 Mice species	安全性 Safety	适用研究范围 Applicable research areas
1 ~ 2 mg/kg, 每天注射 1 次, 共 5 次 ^[16] 1 ~ 2 mg/kg, injected once per day, 5 times in total ^[16]	腹腔注射 <i>i.p</i>	5 ~ 10 mg/kg	机械痛阈 + MA	ddY 系雄性小鼠 ddY male strain mice	无死亡描述 Deathless description	机制研究 Mechanism research
2 mg/kg, 每天注射 1 次, 共 5 次 ^[17] 2 mg/kg, injected once per day, 5 times in total ^[17]	腹腔注射 <i>i.p</i>	10 mg/kg	机械痛阈、热痛觉过敏 + MA, + HH	BALB/c 雌性小鼠 BALB/c female mice	无死亡描述 Deathless description	机制研究 Mechanism research
2 mg/kg, 每天注射 1 次, 共 5 次 ^[18] 2 mg/kg, injected once per day, 5 times in total ^[18]	腹腔注射 <i>i.p</i>	10 mg/kg	机械性痛觉过敏 + MH	瑞士雄性小鼠 Swiss male mice	无死亡描述 Deathless description	机制研究 Mechanism research
2 mg/kg, 每天注射 1 次, 共 5 次 ^[19] 2 mg/kg, injected once per day, 5 times in total ^[19]	腹腔注射 <i>i.p</i>	10 mg/kg	机械痛阈、机械性痛觉过敏、热痛觉过敏、热痛觉 + MA, + MH, + HH, + HA	瑞士白化雄性小鼠 Swiss albino male mice	无死亡描述 Deathless description	疗效研究 Curative effect research
2 mg/kg, 每天注射 1 次, 共 5 次 ^[20] 2 mg/kg, injected once per day, 5 times in total ^[20]	腹腔注射 <i>i.p</i>	10 mg/kg	热痛觉过敏 + HH	BALB/c 雄性和雌性小鼠 BALB/c male and female mice	无死亡描述 Deathless description	机制研究 Mechanism research
2 mg/kg, 每天注射 1 次, 共 5 次 ^[21] 2 mg/kg, injected once per day, 5 times in total ^[21]	腹腔注射 <i>i.p</i>	10 mg/kg	机械痛阈 + MA	BALB/c 雌性小鼠 BALB/c female mice	无死亡描述 Deathless description	机制研究 Mechanism research
2 mg/kg, 每天注射 1 次, 共 5 次 ^[22] 2 mg/kg, injected once per day, 5 times in total ^[22]	腹腔注射 <i>i.p</i>	10 mg/kg	热痛觉过敏 + HH	BALB/c 雌性小鼠 BALB/c female mice	无死亡描述 Deathless description	机制研究 Mechanism research
2 mg/kg, 每天注射 1 次, 共 5 次 ^[23] 2 mg/kg, injected once per day, 5 times in total ^[23]	腹腔注射 <i>i.p</i>	10 mg/kg	机械痛阈、热痛觉过敏 + MA, + HH	CD1 雄性小鼠 CD1 male mice	无死亡描述 Deathless description	机制研究 Mechanism research
2 mg/kg, 每 3 d 注射 1 次, 共 4 次 ^[42] 2 mg/kg, injected once every 3 days, 4 times in total ^[42]	腹腔注射 <i>i.p</i>	8 mg/kg	机械痛阈 + MA	C57BL/6J 雄性和雌性小鼠 C57BL/6J male and female mice	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
2 mg/kg, 每隔 1 d 注射 1 次, 共 4 次 ^[43] 2 mg/kg, injected once every 1 day, 4 times in total ^[43]	腹腔注射 <i>i.p</i>	8 mg/kg	机械痛阈、冷痛觉 + MA, + CA	C57BL/6J 雄性小鼠 C57BL/6J male mice	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
2 mg/kg, 第 1、3、5、8 天注射 ^[44] 2 mg/kg, injected on days 1, 3, 5 and 8 ^[44]	腹腔注射 <i>i.p</i>	8 mg/kg	热痛觉 + HA	CD1 小鼠 CD1 mice	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
4 mg/kg, 第 1、3、5、7 天注射 ^[45] 4 mg/kg, injected on days 1, 3, 5 and 7 ^[45]	腹腔注射 <i>i.p</i>	16 mg/kg	机械性痛觉过敏 + MH	CrIj: CD1 (ICR) 雄性小鼠 CrIj: CD1 (ICR) male mice	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research

续表 2

造模方法 Modeling methods	注射药物方式 Injecting drugs	药物总剂量 Total drug dose	疼痛性为表现 Pain behavior	小鼠种类 Mice species	安全性 Safety	适用研究范围 Applicable research areas
4 mg/kg, 第 1、3、5、7 天注射 ^[46] 4 mg/kg, injected on days 1, 3, 5 and 7 ^[46]	腹腔注射 <i>i.p</i>	16 mg/kg	机械痛阈、热痛觉过敏 + MA, + HH	C57BL/6J 雄性和雌性小鼠 C57BL/6J male and female mice	无死亡描述 Deathless description	机制研究 Mechanism research
4 mg/kg, 每隔 1 d 注射 1 次, 共 4 次 ^[47] 4 mg/kg, injected once every 1 day, 4 times in total ^[47]	腹腔注射 <i>i.p</i>	16 mg/kg	机械性痛觉过敏 + MH	ICR 雌性小鼠 ICR female mice	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
4 mg/kg, 每隔 1 d 注射 1 次, 共 4 次 ^[48] 4 mg/kg, injected once every 1 day, 4 times in total ^[48]	腹腔注射 <i>i.p</i>	16 mg/kg	机械痛阈 + MA	C57BL/6J 雄性小鼠 C57BL/6 male mice	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
4 mg/kg, 第 0、2、4、6 天注射 ^[49] 4 mg/kg, injected on days 0, 2, 4 and 6 ^[49]	腹腔注射 <i>i.p</i>	16 mg/kg	机械痛阈、冷痛觉 + MA, + CA	C57BL/6J 雄性小鼠 C57BL/6 male mice	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
6 mg/kg, 注射 1 次 ^[50] 6 mg/kg, injected once ^[50]	腹腔注射 <i>i.p</i>	6 mg/kg	机械痛阈 (WT 雄性小鼠在第 4 周时机械痛阈消失)、冷痛觉 + MA (MA disappeared in WT male mice at week 4), + CA	WT 雄性和雌性小鼠 WT male and female mice	无死亡描述 Deathless description	都不适用 Neither applies
8 mg/kg, 每 2 d 注射 1 次, 共 4 次 ^[51] 8 mg/kg, injected once every 2 days, 4 times in total ^[51]	腹腔注射 <i>i.p</i>	32 mg/kg	机械性痛觉过敏、冷痛觉过敏 + MH, + CH	C57BL/6J 雄性和雌性小鼠 C57BL/6J male and female mice	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research
20 mg/kg, 第 15、17、19、21 天注射 ^[52] 20 mg/kg, injected on days 15, 17, 19 and 21 ^[52]	腹腔注射 <i>i.p</i>	80 mg/kg	机械性痛觉过敏、冷痛觉过敏 + MH, + HH	C57BL/6J 雄性小鼠 C57BL/6J male mice	无死亡描述 Deathless description	发展性研究 Developmental research

表 3 大、小鼠 CIPNP 造模注射方式
Table 3 CIPNP model injection method of rat and mice

注射方式 Injection methods	注射部位 Injection site	配置浓度 Configuration concentration	每次注射量 Injection volume	溶媒 Solvent
腹腔注射 [17, 20, 22, 28–30, 35, 43, 45, 53–57] <i>i.p</i> ^[17, 20, 22, 28–30, 35, 43, 45, 53–57]	腹腔 Abdominal cavity	1.0 mg/mL	1.0 mL	生理盐水 Normal saline
		1.0 mg/mL	0.5 mL	5% 葡萄糖溶液 5% glucose solution
		0.2 mg/mL	< 0.3 mL	乙醇溶液, 聚氧乙基化蓖麻油, 生理盐水 Ethanol solution, polyoxyethylated castor oil, normal saline
		0.2 mg/mL	小鼠 < 0.3 mL mice < 0.3 mL	
		1.0 mg/mL	大鼠 < 0.8 mL rats < 0.8 mL	
静脉注射 ^[39, 41] <i>i.v</i> ^[39, 41]	鼠尾静脉 Caudal vein of the rat	–	1.0 mL	乙醇溶液, 聚氧乙基化蓖麻油, 生理盐水 Ethanol solution, polyoxyethylated castor oil, normal saline
	颈静脉 Jugular vein	6.0 mg/mL	1.0 mL	乙醇溶液, 聚氧乙基化蓖麻油, 生理盐水 Ethanol solution, polyoxyethylated castor oil, normal saline

酮,用 1 min 的持续时间观察冷感觉,根据反应用 5 分制评分:1 分 = 舔爪反应;2 分 = 抖动反应;3 分 = 右后爪抬起持续时间在 4 s 内;4 分 = 右后爪抬起的持续时间为 5 ~ 8 s;5 分 = 右后爪抬起的持续时间超过 8 s;需要检测 3 次,得到累积分数,最低得 0 分,最高得 15 分,得 15 分时被认为是严重的神经元损伤^[19,34]。

2.3.2 冷水浸泡实验

为了测试冷痛觉过敏反应,可以进行冷水浸泡实验。将大鼠或小鼠为 1 只后爪浸泡在充满冷水($4 \pm 1^\circ\text{C}$)的水浴中,在整个实验过程中,用温度计(克利夫顿,新泽西州)监测并保持水浴的温度。每只后爪每隔 10 min 测试 2 次,以便在测试之间恢复,截止时间设置为 20 s,以防止组织损伤,计算从冷水浴中垂直或水平抽出后爪的潜伏期的平均值,此平均值用作测试数据^[39]。

2.3.3 冷水浴鼠尾撤尾法

在使用尾部浸入实验测试冷痛觉异常时,将大鼠或小鼠的尾部末端(5 cm 远端)浸入装满 10°C 冷水的容器中。在整个实验过程中保持恒定温度(10°C),记录大鼠或小鼠尾尖拔出的潜伏期,浸入时间不能超过 20 s,避免任何组织损伤。对每只大鼠或小鼠重复该程序 3 次,并计算平均值^[61-62]。

2.3.4 冷足底实验

冷足底实验可以客观、廉价地评估大鼠或小鼠的冷痛觉反应,并可以量化镇痛和超敏反应。使用装满湿冰或干冰的铝盒(或铝箔盒)将玻璃板冷却至所需的起始温度,使用 T 型灯丝的热电偶探头测试中心测量板的温度,一旦平板达到所需的起始温度,使房间的温度保持稳定,将大鼠或小鼠放在观察箱中 15 min,使其安静,再将大鼠或小鼠后爪放在有压缩干冰的玻璃表面上,记录大鼠或小鼠开始到出现缩爪、舔脚或抓挠的时间,截止时间为 90 s,以避免皮肤冻伤,此期间被称为潜伏期,用作冷痛觉反应的衡量标准,每只大鼠或小鼠在正式实验前 1 周接受适应性测试^[63-64]。

2.4 热痛觉过敏检测

2.4.1 热辐法

(1)热辐鼠尾法

用甩尾测试评估热痛觉时,需要使用甩尾镇痛仪(型号:35100;意大利)提供主要刺激,该装置拥有一个红外(I.R.)源(50 W 灯泡),热辐射能量从该红外源发出,并将光束集中到大鼠或小鼠的尾巴

上。热源的刺激强度设置为 50 W,因为该水平在未处理的对照大鼠或小鼠中能产生 6 ~ 8 s 的基线甩尾反射潜伏期。将大鼠或小鼠放在测试板上,并用无菌毛巾覆盖。光束聚焦在距离尾巴尖端 5 cm 的位置。为了防止组织损伤,第 2 次和第 3 次刺激在距离第一个部位 1 cm 的两个方向上进行,将大鼠或小鼠的最大反应延迟 15 s 后的时间设置为截止时间,以避免任何潜在的组织损伤,传感器会自动记录甩尾反射的潜伏期,每只大鼠或小鼠每隔 15 s 测量 3 次基线和退出潜伏期,其平均值用作测试数据^[39]。

(2)热辐射鼠后足法

将大鼠或小鼠置于玻璃表面的再生障碍箱中,并允许其适应环境 20 min,在开始时调整光的强度,使平均基线时间为 9 s,截止潜伏期为 20 s;使用辐射热刺激器将焦点精确地对准每只大鼠或小鼠后爪的足底表面中部,并记录其回缩的潜伏期,每只大鼠或小鼠双足需要分别连续测量 5 次,每次需要间隔 5 s,在这 5 个数值中去掉最大和最小值后计算平均值,该平均值即为大鼠或者小鼠的热痛阈^[14]。

2.4.2 热板实验法

将大鼠或小鼠单独放置在热板上,然后将温度调节至($55 \pm 1^\circ\text{C}$),记录大鼠或小鼠第 1 次为避免热量而出现疼痛感、舔爪或跳跃反应的时间,然后立即将大鼠或小鼠从热板中取出,要求截止时间是 20 s,以避免损坏爪子^[65]。

2.4.3 热水浴鼠尾浸泡实验

在大鼠或小鼠接受紫杉醇给药 30 min 后,进行热水浴鼠尾浸泡实验。在正式实验前 1 周,对每只大鼠或小鼠进行适应性测试。在大鼠或小鼠不再挣扎后,将尾巴浸入水浴中,记录了从浸入到甩尾反应的时间,温度设定为 47°C ,大多数大鼠或小鼠的甩尾时间为 10 s。为了防止高温伤害,选择 20 s 作为截止时间。每只大鼠或小鼠测试 3 次,间隔至少 5 min,3 次测试的平均值用于测试数据^[66]。

3 大鼠 CIPNP 模型在中医药临床科研中的应用

大鼠 CIPNP 模型也是中医学者们研究中医药防治紫杉醇诱导的神经病理性疼痛机制和疗效的一个重要媒介,而且在目前国内所能查阅到的文献中发现,中医药临床科研中实验者选择的大多都是大鼠 CIPNP 模型,这与大鼠的行为表现较小鼠更易

于观察有关。如吴非泽^[67]的研究中使用 8 mg/kg, 每 3 d 注射 1 次, 连续 3 次的造模方式, 并在第 0、2、4、6、8、10 天进行疼痛行为测试, 其在后续实验中其发现复方温络通散方外用可有效防治紫杉醇所致周围神经毒性, 明显缓解大鼠机械性痛觉过敏, 其机制是温络通散通过调节亚油酸代谢通路、甘油磷脂代谢通路发挥防治紫杉醇所致 CIPNP 的作用。邹晓玲^[68]在实验研究中对 Wistar 雄性大鼠用 8 mg/kg, 第 1、4、7 天注射的造模方式进行造模, 并根据给药前后疼痛行为数据的变化发现参附注射液具有减轻紫杉醇化疗所致 CIPNP 的作用, 且高剂量时效果明显, 其作用机制可能是与紫杉醇能够维持外周神经结构的完整性有关, 血清中 NGF 的高表达可能与该作用机制有一定相关性。钟敏钰^[69]在进行实验研究前为了成功建立紫杉醇所致的大鼠 CIPNP 模型, 其选择对 SD 雄性大鼠重复腹腔注射紫杉醇 1.0 或 2.0 mg/(kg·d), 经过在造模前 1 d 和造模后的第 3、5、7、12、16、20 天对大鼠进行机械缩足反射阈值 (mechanical withdrawal threshold, MWT) 和热缩足潜伏 (thermal withdrawal latency, TWL) 测试, 结果表明重复腹腔注射紫杉醇 2.0 mg/(kg·d) 可以成功建立化学治疗导致的 CIPNP 的动物模型; 通过对 20 d 内大鼠机械痛觉过敏和热痛觉过敏的数据改变的观察, 其发现川芎嗪注射液能有效防治紫杉醇所致的大鼠 CIPNP, 降低机械刺激性痛觉过敏和热痛觉过敏, 并且其效果不亚于通常用于治疗神经性疼痛的抗癫痫药物; 这可能与川芎嗪注射液减少了 NGF 在中枢和外周神经系统中的表达, 从而减少神经损伤有关。多位学者在对大鼠进行 2 mg/kg, 第 1、3、5、7 天注射或 2 mg/kg, 第 0、2、4、6 天注射方式下, 成功得到了紫杉醇诱导的大鼠 CIPNP 模型, 在此基础上通过观察 3 周内大鼠第 0、7、14、21 天的行为测试数据指标发现黄芪桂枝五物汤水煎液可抑制紫杉醇所致周围神经病变, 且不影响紫杉醇的抗肿瘤效果, 黄芪桂枝五物汤能够改善紫杉醇所致周围神经病变的药理作用可能是通过下调 TLR4/NF- κ B 和激活 PI3K/Akt-Nrf2 通路发挥抗炎、抗氧化作用所介导的, 也有可能是黄芪桂枝五味汤提高了血清和脊髓中的 SOD 活性, 降低了血清和脊髓中的 MDA 含量, 发挥了保护神经细胞的直接抗氧化作用^[70-71]。饶志璟^[72]在明确了温经化瘀通络方在临床试验中能显著降低 CIPNP 发生率, 且能更有效地降低患者神经症状评分 (total

neuropathy score, TNS) 的基础上, 为了进一步探求其中的作用机理, 其进行了实验研究, 采用了对 SD 雌性大鼠进行 8 mg/kg, 第 1、4、7 天注射的造模方式得到 CIPNP 模型, 并在对比了 10 d 内大鼠的机械痛阈变化后, 得出了化瘀通络方可显著缓解紫杉醇诱导化疗后周围神经病变大鼠的行为学改变, 其机制可能与下调脊髓组织中 CCL2 表达, 干扰 TLR4 蛋白信号通路, 减轻炎症免疫级联反应有关的结论, 这也间接证明了目前临床虽然对于中医治疗紫杉醇诱导的 CIPNP 有疗效肯定, 但对于机制的研究还是处于不明朗的阶段, 还有很多的机制可能性, 所以动物模型作为机制研究的媒介, 还是具有重要的研究意义。韩滨等^[73]在研究中对大鼠在第 0、7、14、21 天进行行为测试, 发现了桃红四物汤可缓解每隔 2 d 注射 8 mg/kg 紫杉醇, 共注射 4 次造成的外周神经损伤的 SD 雌性大鼠疼痛症状, 其机制可能与降低炎症反应、诱导自噬清除损伤碎片而促进神经损伤恢复有关。对于 CIPNP 的治疗, 中医的一些经典方也有很好疗效, 比如在最新的研究中发现芍药甘草汤的治疗减轻了用 2 mg/kg, 第 1、3、5、7 天注射紫杉醇的大鼠模型中诱导的慢性疼痛; 其中实验数据进一步表明, 芍药甘草汤逆转了紫杉醇大鼠中 TRPV1、TLR4-MyD88 信号的表达^[74]。当然, 除了上述的成方, 在最新的报道中也提到一些中药成分的提取物对该病的治疗有一定疗效, 并从实验数据方面对其可能的机制与作用进行了证实, 其中槲皮素在中药侧柏叶、高良姜、款冬花、桑寄生中均含有此成分; 严进红等^[75]通过对大鼠每隔 2 d 腹腔注射 2 mg/kg 紫杉醇, 共注射 4 次建立紫杉醇诱导的神经痛模型, 并通过第 0、2、4、6、8 天大鼠的行为测试数据变化分析来明确槲皮素是通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路来影响脊髓中的炎症因子水平, 进而减少炎症细胞迁移。综合以上国内学者对于中医药防治 CIPNP 机制实验研究的造模方式以及结合内容来看, 选择雄性 SD 大鼠 2 mg/kg, 第 0、2、4、6 天注射的造模方式无论从安全性还是疼痛行为表现的时间节点方面, 对于中医药防治 CIPNP 作用机制的实验研究和疗效实验研究都是最佳的造模方式, 这种方式既保证了实验过程中动物的安全性也为实验提供了足够的观察指标和可靠的实验数据。另外, 表 1 ~ 2 中的大鼠和小鼠 CIPNP 模型绝大多数都是非中医药实验研究中所选择的 CIPNP 模型, 所以和中医药实验研究中的 CIPNP 模型选择还是

有一定区别的,虽然疾病的发生发展规律是相同的,但中医药对于疾病的治疗还是更趋向于慢性治疗,所以即使在相同的造模方式下 Wistar 雄性大鼠可以表现出更多的疼痛行为表现或者相同的疼痛行为表现^[67-70];但还是选择 SD 雄性大鼠作为中医药实验研究中 CIPNP 模型最适合的大鼠种类选择,是因为 SD 雄性大鼠疼痛行为表现持续时间更长^[67-75],更符合中医药治疗的基本规律,见表 4。

表 4 大、小鼠 CIPNP 模型在中医中的应用

Table 4 Rat and mice CIPNP model applied in traditional Chinese medicine						
使用药物 Drugs use	大鼠/小鼠 种类 Rat/mice species	紫杉醇注 射方式 Paclitaxel injection	药物总 剂量 Total drug dose	造模方法 Modeling methods	行为表现 Behavior	检测方法 Detection methods
复方温络通散 ^[67] Compound Wenluotong powder ^[67]	SD 雌性大鼠 SD female rats	腹腔注射 <i>i.p</i>	24 mg/kg	8 mg/kg, 每 3 d 注射 1 次, 连续 3 次 (第 1、4、7 天注射) 8 mg/kg, once every 3 days, three times in a row (injected on days 1, 4 and 7)	机械性痛觉过敏 + MH	Von Frey 纤维丝 Von Frey filament
参附注射液 ^[68] Shenfu injection ^[68]	Wistar 雄性大鼠 Wistar male rats	腹腔注射 <i>i.p</i>	24 mg/kg	8 mg/kg, 第 1、4、7 天注射 8 mg/kg, injected on days 1, 4 and 7	机械性痛觉过敏、热 痛觉过敏 + MH, + HH	机械缩足反射阈值、热 缩足潜伏期 Mechanical foot retraction reflex threshold, thermal foot retraction latency
川芎嗪注射液 ^[69] Ligustrazine injection ^[69]	SD 雄性大鼠 SD male rats	腹腔注射 <i>i.p</i>	8 mg/kg	2 mg/kg, 第 1、3、5、7 天注射 2 mg/kg, injected on days 1, 3, 5 and 7	机械性痛觉过敏、热 痛觉过敏 + MH, + HH	机械缩足反射阈值、热 缩足潜伏期 Mechanical foot retraction reflex threshold, thermal foot retraction latency
黄芪桂枝五物汤 ^[70] Huangqiguizhiwuwu decoction ^[70]	Wistar 雄性大鼠 Wistar male rats	腹腔注射 <i>i.p</i>	8 mg/kg	2 mg/kg, 第 1、3、5、7 天注射 2 mg/kg, injected on days 1, 3, 5 and 7	机械性痛觉过敏、热 痛觉过敏 + MH, + HH	Von Frey 纤维丝、热辐 射鼠后足法 Von Frey filament, thermal radiation rat rear foot method
黄芪桂枝五物汤 ^[71] Huangqiguizhiwuwu decoction ^[71]	SD 雄性大鼠 SD male rats	腹腔注射 <i>i.p</i>	8 mg/kg	2 mg/kg, 第 0、2、4、6 天注射 2 mg/kg, injected on days 0, 2, 4 and 6	机械性痛觉过敏、冷 痛觉过敏 + MH, + CH	Von Frey 纤维丝、丙酮 实验 Von Frey filament, acetone experiment
温经化瘀通络方 颗粒 ^[72] Wenjinghuayutongluo formula granules ^[72]	SD 雌性大鼠 SD female rats	腹腔注射 <i>i.p</i>	24 mg/kg	8 mg/kg, 第 1、4、7 天注射 8 mg/kg, injected on days 1, 4 and 7	机械性痛觉过敏、冷 痛觉过敏 + MH, + CH	Von Frey 纤维丝、冷板 实验测定 Von Frey filament, cold plate test determination
桃红四物汤 ^[73] Taohongsiwu decoction ^[73]	SD 雌性大鼠 SD female rats	腹腔注射 <i>i.p</i>	32 mg/kg	8 mg/kg, 第 1、3、5、7 天注射 8 mg/kg, injected on days 1, 3, 5 and 7	机械性痛觉过敏、冷 痛觉过敏、热痛觉 过敏 + MH, + CH, + HH	Von Frey 纤维丝、机械 缩足反射阈值、冷热板 实验测定 Von Frey filament, mechanical foot retraction reflex threshold, hot and cold plate test determination
芍药甘草汤 ^[74] Peony and licorice decoction ^[74]	SD 雌性大鼠 SD female rats	腹腔注射 <i>i.p</i>	8 mg/kg	2 mg/kg, 第 1、3、5、7 天注射 2 mg/kg, injected on days 1, 3, 5 and 7	机械痛阈、热痛觉 过敏 + MA, + HH	Von Frey 纤维丝、热辐 射鼠后足法 Von Frey filament, thermal radiation rat rear foot method
槲皮素 ^[75] Quercetin ^[75]	SD 雌性大鼠 SD female rats	腹腔注射 <i>i.p</i>	8 mg/kg	2 mg/kg, 第 1、3、5、7 天注射 2 mg/kg, injected on days 1, 3, 5 and 7	机械痛阈 + MA	Von Frey 纤维丝 Von Frey filament

4 结语

根据国际癌症研究机构 (international agency for research on cancer, IARC) 发布的全球癌症 2020 年统计数据中,女性乳腺癌位于 2020 年全球恶性肿瘤发病率的榜首,约有 230 万例新发病例,占全部新发病例的 11.7%,其次是肺癌,约有 180 万例新发病例,占全部新发病例的 11.4%^[2];而这些恶性肿瘤

患者大部分要接受紫杉醇治疗,在治疗过程中或治疗后,患者可能出现感觉障碍或在执行特定的手动任务(如按钮)时出现问题,且这些症状随着剂量的累积,症状的程度可能会更严重,并可能导致多达 25% 使用紫杉醇治疗的患者改变、减少或停止给药,甚至有 41% 的患者在结束治疗 3 年后仍会出现症状,有 14% 的患者在停止治疗 13 年后,症状持续存在,上述情况不仅会导致患者生活质量的下降,还会增加医疗支出^[4];而 CIPNP 是一种复杂的疾病,依赖于不同化疗药物作用机制的多样性,根据化合物的不同,化疗药物可导致各种神经病变类型,包括感觉和/或运动、脱髓鞘和轴突、颅骨和自体神经病变,所以其发病机制也尚未完全了解^[76]。为了解决上述疑难问题,选择理想的动物模型是解决问题的关键,而大鼠和小鼠 CIPNP 模型具有造模和行为检测简单方便、利用率高等优点,成为了国内外研究人类疾病发病机制和探索疾病防治原则的优秀工具,具有十分广阔的应用前景,为国内外肿瘤学家研究化疗后癌痛搭建了一座桥梁;在实验研究中,可以根据研究课题的方向和实际情况所需要的模型特点来选择符合临床的动物模型,这对实验数据结果的可靠性具有重要意义。西医方面尚无明确的治疗方案可用于 CIPNP,因为其确切的病理生理学尚不清楚,CIPNP 最常被认认为是由于轴突病变导致的神经性疼痛,其原因可能是轴突退化,然而,大多数治疗神经性疼痛的药物,包括三环类抗抑郁药和抗惊厥药,都只能是减轻症状,且在 CIPNP 中的疗效最低,还具有不可逆的副作用,而现有的指南在美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)的指导下仅推荐度洛西汀作为治疗 CIPNP 的一线药物治疗^[4,77]。中医药因其独特的辨证论治体系、安全有效且不良反应发生率低的优势,在紫杉醇化疗后诱导的 CIPNP 的治疗方面得到了认可且被指南推荐,这可能与中医药能够下调 TLR4/NF- κ B 和激活 PI3K/Akt-Nrf2 通路或调控 Wnt/ β -catenin 信号通路以及下调脊髓组织中 CCL2 表达,来减轻炎症反应有关^[70,72,75],为此需要更精准、更符合临床的动物模型来深入研究和探索具体的发病机制及治疗作用机理。

目前国内外对紫杉醇诱导的大或小鼠 CIPNP 模型的研究中,大多数实验者选择的观察周期都不超过 3 周(21 d),疼痛行为测试的时间节点选择也是以每隔 2 d 测试 1 次或每周测试 1 次为主^[67-75],

但在新的研究中发现动物严重的痛觉过敏在第 3 周才开始,而热痛觉过敏将持续 8 周以上,机械性异位痛将持续 12 周^[78],所以在今后的实验中建议实验人员延长疼痛指标的观察周期以及对行为测试时间间隔进行调整,以增加实验结果的准确性。目前动物模型在生物医学上常应用于基础研究、应用研究、发展性研究 3 个实验研究场景,其中大鼠和小鼠的基因组与人类基因组高度同源,可以模拟人类疾病的发展、诊断以及类似于人类的治疗,所以常用于基础研究中的机制研究、应用研究中的疗效研究以及发展性研究;就本文来讲机制研究是指 CIPNP 的发病机制和中医药对于大鼠或小鼠 CIPNP 模型的作用机制也就是中医药与 CIPNP 模型机体结构组成部分的相互关系,以及其间发生的某种生理、病理变化;疗效研究是指评估中医药作为潜在治疗药物的有效性,发展性研究是指用应用创新的中医药研究成果和现有的医学知识与技术,以发展创新技术为内容而进行的研究实验^[79-81]。在中医药治疗紫杉醇诱导的 CIPNP 机制研究及紫杉醇诱导的 CIPNP 发病机制研究模型中,要在保证动物安全的基础上,根据所研究的通路需要的观察指标选择合适的造模方式而且机制研究不需要很多的疼痛评估和疗效的评价,1 ~ 2 种疼痛行为检测方式就可以进行深入探讨,所以 SD 大鼠 1 ~ 2 mg/kg,第 0、2、4、6 天注射或者 BALB/c 小鼠 2 mg/kg,每天注射 1 次,共 5 次的造模方式最适用于机制研究^[11-14,17,20-22,33,71]。中医药治疗紫杉醇诱导的 CIPNP 疗效研究要模拟临床多次化疗、多次注射形成的 CIPNP 临床情况且需要 2 种以上的疼痛阈值评估手段,多种方式的评估更有利于全方面评估中医药疗效,这样就需要选择能够使动物出现多种疼痛行为变化而作为观察指标的造模方式,所以大鼠 2、9 mg/kg,第 0、2、4、6 天注射或者瑞士白化小鼠 2 mg/kg,每天注射 1 次,共 5 次的造模方式最适用于中医药治疗紫杉醇诱导的 CIPNP 疗效研究^[19,39,71]。在中医药治疗紫杉醇诱导的 CIPNP 发展性研究模型中,其在于发展创新中医药可行性的评估,更加侧重于研究疗效结合机制,所以可以选择单种或多种疼痛行为检测,且造模时的注射剂量有多种选择,可选择小剂量的雄性 SD 大鼠 2 mg/kg,第 1、3、5、7 天的造模方式^[28,75],也可以选择大剂量的雄性 SD 大鼠 15 ~ 18 mg/kg,第 0、3 天的造模方式^[41]。而就目前中医药实验所涉及的紫

杉醇诱导的 CIPNP 动物模型的应用来看,大多数实验没有根据实验的研究范围选择适合的 CIPNP 模型,这不仅会影响实验结果的准确性,还会因不合理使用而浪费动物资源,建议在今后的实验中,研究者要根据实验研究的类型选择符合实验目的的 CIPNP 模型。对于现有的作用机制研究,总结起来就是可能与降低了炎症反应有关,说明中医药治疗紫杉醇诱导 CIPNP 作用机制的研究还尚未明确,这与国内目前缺乏中医相关的大、小鼠 CIPNP 模型的造模体系和如何将大、小鼠模型与紫杉醇所致 CIPNP 中医辨证相关的气虚、血虚、寒凝、血瘀等分型相结合有直接关系,所以建议在今后的实验中要建立与中医相关的动物模型,将造模与中医辨证理论相结合,这对于国内外学者探索中医药防治 CIPNP 的作用机理及 CIPNP 的发病机理更具有指导意义。并要利用中医的独特优势发扬中医药治疗 CIPNP,这还需要学者们进一步完善和建立中医大、小鼠 CIPNP 模型标准,不断探索、发掘与研究,逐步形成疗效更加确切的诊疗体系,从而使其获得更广泛的临床应用。

参 考 文 献(References)

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 王悠清. 2020 年全球癌症统计报告 [J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(3): 398-398.
Wang YQ. Global cancer statistics report 2020 [J]. *Chin J Prev Med*, 2021, 55(3): 398-398.
- [3] Sharifi-Rad J, Quispe C, Patra JK, et al. Paclitaxel: application in modern oncology and nanomedicine-based cancer therapy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 3687700.
- [4] Velasco-González R, Coffeen U. Neuropathophysiological aspects of paclitaxel-induced peripheral neuropathy [J]. *Neurotox Res*, 2022, 40(6): 1673-1689.
- [5] 樊碧发. 化疗所致周围 CIPNP 中西医诊治专家共识 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(23): 1761-1767, 1779.
Fan BF. Expert consensus on the treatment of chemotherapy induced peripheral neuropathic pain in Chinese and Western medicine [J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2021, 28(23): 1761-1767, 1779.
- [6] 李明珠, 王文萍, 金圣博. 奥沙利铂诱导的神经病理性疼痛大鼠模型研究及其在中医方面应用进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(2): 278-285.
Li MZ, Wang WP, Jin SB. Rat model of neuropathic pain induced by oxaliplatin and its application in traditional Chinese medicine [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2020, 28(2): 278-285.
- [7] Al Moundhri MS, Al-Salam S, Al Mahrouqee A, et al. The effect of curcumin on oxaliplatin and cisplatin neurotoxicity in rats: some behavioral, biochemical, and histopathological studies [J]. *J Med Toxicol*, 2013, 9(1): 25-33.
- [8] Wolf S, Barton D, Kottschade L, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(11): 1507-1515.
- [9] Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: a comprehensive survey [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(7): 872-882.
- [10] Food and Drug Administration. Guidance for industry: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers [R]. Rockville MD: Food and Drug Administration; 2005.
- [11] Paniagua N, Sánchez-Robles EM, Bagues A, et al. Behavior and electrophysiology studies of the peripheral neuropathy induced by individual and co-administration of paclitaxel and oxaliplatin in rat [J]. *Life Sci*, 2021, 277: 119397.
- [12] Xia Z, Xiao Y, Wu Y, et al. Sodium channel Nav1.7 expression is upregulated in the dorsal root ganglia in a rat model of paclitaxel-induced peripheral neuropathy [J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1738.
- [13] Griffiths LA, Duggett NA, Pitcher AL, et al. Evoked and ongoing pain-like behaviours in a rat model of paclitaxel-induced peripheral neuropathy [J]. *Pain Res Manag*, 2018, 2018: 8217613.
- [14] Chiba T, Oka Y, Kambe T, et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy increases substance P release in rat spinal cord [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 770: 46-51.
- [15] Hama A, Takamatsu H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain and rodent models [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2016, 15(1): 7-19.
- [16] Katsuyama S, Sato K, Yagi T, et al. Effects of repeated milnacipran and fluvoxamine treatment on mechanical allodynia in a mouse paclitaxel-induced neuropathic pain model [J]. *Biomed Res*, 2013, 34(2): 105-111.
- [17] Thangamani D, Edafiohio IO, Masocha W. The anticonvulsant enaminone E139 attenuates paclitaxel-induced neuropathic pain in rodents [J]. *Sci World J*, 2013, 2013: 240508.
- [18] Manjavachi MN, Passos GF, Trevisan G, et al. Spinal blockage of CXCL1 and its receptor CXCR2 inhibits paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 151: 136-143.
- [19] Kaur S, Muthuraman A. Ameliorative effect of Gallic acid in paclitaxel-induced neuropathic pain in mice [J]. *Toxicol Rep*, 2019, 6: 505-513.
- [20] Parvathy SS, Masocha W. Co-administration of indomethacin and minocycline attenuates established paclitaxel-induced neuropathic thermal hyperalgesia: involvement of cannabinoid CB1 receptors [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10541.
- [21] Thomas A, Okine BN, Finn DP, et al. Peripheral deficiency and antiallodynic effects of 2-arachidonoyl glycerol in a mouse model

- of paclitaxel-induced neuropathic pain [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110456.
- [22] Masocha W. Gene expression profile of sodium channel subunits in the anterior cingulate cortex during experimental paclitaxel-induced neuropathic pain in mice [J]. Peer J, 2016, 4: e2702.
- [23] Ruiz-Medina J, Baulies A, Bura SA, et al. Paclitaxel-induced neuropathic pain is age dependent and devolves on glial response [J]. Eur J Pain, 2013, 17(1): 75–85.
- [24] Dina OA, Chen X, Reichling D, et al. Role of protein kinase Cepsilon and protein kinase A in a model of paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in the rat [J]. Neuroscience, 2001, 108(3): 507–515.
- [25] Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, et al. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel [J]. Pain, 2001, 94(3): 293–304.
- [26] Flatters SJ, Bennett GJ. Ethosuximide reverses paclitaxel- and vincristine-induced painful peripheral neuropathy [J]. Pain, 2004, 109(1–2): 150–161.
- [27] Staurengo-Ferrari L, Bonet IJM, Araldi D, et al. Neuroendocrine stress axis-dependence of duloxetine analgesia (anti-hyperalgesia) in chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. J Neurosci, 2022, 42(3): 405–415.
- [28] Li Y, Yin C, Liu B, et al. Transcriptome profiling of long noncoding RNAs and mRNAs in spinal cord of a rat model of paclitaxel-induced peripheral neuropathy identifies potential mechanisms mediating neuroinflammation and pain [J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 48.
- [29] Huynh PN, Giuvelis D, Christensen S, et al. RgIA4 accelerates recovery from paclitaxel-induced neuropathic pain in rats [J]. Mar Drugs, 2019, 18(1): 12.
- [30] Pourmohammadi N, Alimoradi H, Mehr SE, et al. Lithium attenuates peripheral neuropathy induced by paclitaxel in rats [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2012, 110(3): 231–237.
- [31] Ganugula R, Deng M, Arora M, et al. Polyester nanoparticle encapsulation mitigates paclitaxel-induced peripheral neuropathy [J]. ACS Chem Neurosci, 2019, 10(3): 1801–1812.
- [32] Deng L, Guindon J, Vemuri VK, et al. The maintenance of cisplatin- and paclitaxel-induced mechanical and cold allodynia is suppressed by cannabinoid CB₂ receptor activation and independent of CXCR4 signaling in models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. Mol Pain, 2012, 8: 71.
- [33] Amoateng P, Adjei S, Osei-Safo D, et al. Analgesic effects of a hydro-ethanolic whole plant extract of *Synedrella nodiflora* (L.) Gaertn in paclitaxel-induced neuropathic pain in rats [J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1): 226.
- [34] Yamashita Y, Irie K, Kochi A, et al. Involvement of Charcot-Marie-Tooth disease gene mitofusin 2 expression in paclitaxel-induced mechanical allodynia in rats [J]. Neurosci Lett, 2017, 653: 337–340.
- [35] Nakamura H, Kawashiri T, Kobayashi D, et al. Analgesic effects of sokeikakketsuto on chemotherapy-induced mechanical allodynia and cold hyperalgesia in rats [J]. Biol Pharm Bull, 2021, 44(2): 271–274.
- [36] Xu F, Xu S, Wang L, et al. Antinociceptive efficacy of verticinone in murine models of inflammatory pain and paclitaxel-induced neuropathic pain [J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(9): 1377–1382.
- [37] Cavaletti G, Cavalletti E, Montaguti P, et al. Effect on the peripheral nervous system of the short-term intravenous administration of paclitaxel in the rat [J]. Neurotoxicology, 1997, 18: 137–145.
- [38] Mori K, Kawashiri T, Mine K, et al. Inhibitory effect of $\alpha 1$ receptor antagonists on paclitaxel-induced peripheral neuropathy in a rodent model and clinical database [J]. Toxics, 2022, 10(11): 669.
- [39] Beh ST, Kuo YM, Chang WW, et al. Preventive hypothermia as a neuroprotective strategy for paclitaxel-induced peripheral neuropathy [J]. Pain, 2019, 160(7): 1505–1521.
- [40] Authier N, Gillet JP, Fialip J, et al. Description of a short-term Taxol®-induced nociceptive neuropathy in rats [J]. Brain Res, 2000, 887(2): 239–249.
- [41] Cliffer KD, Siuciak JA, Carson SR, et al. Physiological characterization of taxol-induced large-fiber sensory neuropathy in the rat [J]. Ann Neurol, 1998, 43(1): 46–55.
- [42] Son DB, Choi W, Kim M, et al. Decursin alleviates mechanical allodynia in a paclitaxel-induced neuropathic pain mouse model [J]. Cells, 2021, 10(3): 547.
- [43] Martínez-Martel I, Bai X, Batallé G, et al. New treatment for the cognitive and emotional deficits linked with paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice [J]. Antioxidants, 2022, 11(12): 2387.
- [44] Micheli L, Testai L, Angeli A, et al. Inhibitors of mitochondrial human carbonic anhydrases VA and VB as a therapeutic strategy against paclitaxel-induced neuropathic pain in mice [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6229.
- [45] Ami N, Okamoto K, Oshima H. Analgesic effect of magnetic stimulation on paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain in mice [J]. Brain Res, 2012, 1461: 24–29.
- [46] Li Y, Kang J, Xu Y, et al. Artesunate alleviates paclitaxel-induced neuropathic pain in mice by decreasing metabotropic glutamate receptor 5 activity and neuroinflammation in primary sensory neurons [J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 902572.
- [47] Sankaranarayanan I, Tavares-Ferreira D, Mwirigi JM, et al. Inducible co-stimulatory molecule (ICOS) alleviates paclitaxel-induced neuropathic pain via an IL-10-mediated mechanism in female mice [J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 32.
- [48] Uchida H, Jun N, Ueda H. Lysophosphatidic acid and its receptors LPA1 and LPA3 mediate paclitaxel-induced neuropathic pain in mice [J]. Mol Pain, 2014, 10: 71.
- [49] Slivicki RA, Mali SS, Hohmann AG. Voluntary exercise reduces both chemotherapy-induced neuropathic nociception and deficits in hippocampal cellular proliferation in a mouse model of paclitaxel-induced peripheral neuropathy [J]. Neurobiol Pain,

- 2019, 6:100035.
- [50] Luo X, Huh Y, Bang S, et al. Macrophage toll-like receptor 9 contributes to chemotherapy-induced neuropathic pain in male mice [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(35): 6848–6864.
- [51] Caillaud M, Patel NH, Toma W, et al. A fenofibrate diet prevents paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice [J]. *Cancers*, 2020, 13(1): 69.
- [52] Suo J, Wang M, Zhang P, et al. Siwei Jianbu Decoction improves painful paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mouse model by modulating the NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Regen Med Res*, 2020, 8: 2.
- [53] Li Y, Yin C, Li X, et al. Electroacupuncture alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain in rats via suppressing TLR4 signaling and TRPV1 upregulation in sensory neurons [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5917.
- [54] Lee JH, Kim B, Ko SG, et al. Analgesic effect of SH003 and *Trichosanthes kirilowii* maximowicz in paclitaxel-induced neuropathic pain in mice [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2022, 44(2): 718–730.
- [55] Masocha W, Parvathy SS. Preventative and therapeutic effects of a GABA transporter 1 inhibitor administered systemically in a mouse model of paclitaxel-induced neuropathic pain [J]. *Peer J*, 2016, 4: e2798.
- [56] Qabazard B, Masocha W, Khajah M, et al. H₂S donor GYY4137 ameliorates paclitaxel-induced neuropathic pain in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110210.
- [57] Chen X, Green PG, Levine JD. Abnormal muscle afferent function in a model of Taxol chemotherapy-induced painful neuropathy [J]. *J Neurophysiol*, 2011, 106(1): 274–279.
- [58] Höke A, Ray M. Rodent models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *ILAR J*, 2014, 54(3): 273–281.
- [59] Al-Romaiyan A, Masocha W. Pristimerin, a triterpene that inhibits monoacylglycerol lipase activity, prevents the development of paclitaxel-induced allodynia in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 944502.
- [60] Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 284.
- [61] Singh J, Saha L, Singh N, et al. Study of nuclear factor-2 erythroid related factor-2 activator, berberine, in paclitaxel induced peripheral neuropathy pain model in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(5): 797–805.
- [62] Mangaiarkkarasi A, Rameshkannan S, Ali RM. Effect of gabapentin and pregabalin in rat model of taxol induced neuropathic pain [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(5): FF11–FF14.
- [63] Brenner DS, Golden JP, Vogt SK, et al. A simple and inexpensive method for determining cold sensitivity and adaptation in mice [J]. *J Vis Exp*, 2015, 97: 52640.
- [64] Hu PP, Huang F. Yunnan Baiyao ameliorates MIA-induced knee osteoarthritis pain in rats through anti-inflammatory effect [J]. *Chin J Clin Pharm Therap*, 2019, 3: 254–259.
- [65] Parvathy SS, Masocha W. Matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 prevents the development of paclitaxel-induced hyperalgesia in mice [J]. *Med Princ Pract*, 2013, 22(1): 35–41.
- [66] Xue C, Liu SX, Hu J, et al. *Corydalis saxicola* Bunting total alkaloids attenuate paclitaxel-induced peripheral neuropathy through PKC ϵ /p38 MAPK/TRPV1 signaling pathway [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 58.
- [67] 吴非泽. 中药复方温络通散外用防治紫杉醇致周围神经毒性的作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学; 2018.
- Wu FZ. Study on the mechanism of external application of WenLuoTong powder against peripheral neurotoxicity induced by paclitaxel [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine; 2018.
- [68] 邹晓玲. 参附注射液减轻紫杉醇外周神经毒性的临床及实验研究 [D]. 成都: 成都中医药大学; 2018.
- Zou XL. Clinical and experimental study on Shenfu injection to alleviate the peripheral neurotoxicity of paclitaxel [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; 2018.
- [69] 钟敏钰. 川芎嗪注射液干预紫杉醇致大鼠外周神经病理疼痛的实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学; 2016.
- Zhong MY. Experimental study of ligustrazine injection on peripheral neuropathic pain induced by paclitaxel in rats [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine; 2016.
- [70] 吕章明. 黄芪桂枝五物汤防治紫杉醇致周围神经病变的物质基础及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学; 2020.
- Lv ZM. Study on material basis and mechanism of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction for alleviating paclitaxel-induced peripheral neuropathy [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine; 2020.
- [71] 李荣荣. 黄芪桂枝五物汤对紫杉醇致外周神经毒性氧化应激的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学; 2014.
- Li RR. The anti-oxidant effect of huangqiguizhiwuwu decoction on paclitaxel induced peripheral neuropathy [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine; 2014.
- [72] 饶志璟. 温经化瘀通络方改善化疗后周围神经病变随机对照临床观察及机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学; 2020.
- Rao ZJ. Randomized controlled clinical observation and mechanism study of Wenjing Huayu Tongluo recipe in improving peripheral neuropathy after chemotherapy [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; 2020.
- [73] 韩滨, 郝晨伟, 董敏, 等. 桃红四物汤对紫杉醇所致大鼠外周神经损伤的保护作用及其机制 [J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(5): 570–576.
- Han B, Hao CW, Dong M, et al. Protective effect and potential mechanism of Taohong Siwu Decoction on peripheral nerve injury of paclitaxel [J]. *Med J Chin People's Liberation Army*, 2023, 48(5): 570–576.
- [74] Chen Y, Lu R, Wang Y, et al. Shaoyao Gancan Decoction ameliorates paclitaxel-induced peripheral neuropathy via suppressing TRPV1 and TLR4 signaling expression in rats [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 2067–2081.
- [75] 严进红, 韩克跃, 夏杰, 等. 槲皮素减轻紫杉醇致神经病理

性大鼠疼痛的作用与机制 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(12): 2065–2070, 2181.

Yan JH, Han KY, Xia J, et al. Effect and mechanism of quercetin on pain relief induced by paclitaxel in neuropathic rats [J]. Nat Prod Res Dev, 2019, 31(12): 2065–2070, 2181.

[76] Cioroiu C, Weimer LH. Update on chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017, 17(6): 47.

[77] Hou S, Huh B, Kim HK, et al. Treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: systematic review and recommendations [J]. Pain Physician, 2018, 21(6): 571–592.

[78] Casals-Díaz L, Casas C, Navarro X. Changes of voltage-gated sodium channels in sensory nerve regeneration and neuropathic pain models [J]. Restor Neurol Neurosci, 2015, 33(3): 321–334.

[79] Mukherjee P, Roy S, Ghosh D, et al. Role of animal models in biomedical research: a review [J]. Lab Anim Res, 2022, 38(1): 18.

[80] Fujiwara S. Humanized mice: a brief overview on their diverse applications in biomedical research [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(4): 2889–2901.

[81] da Silva Morais A, Oliveira J, Reis R. Small animal models [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1059: 423–439.

[收稿日期] 2023-01-20

SHARPIN 基因敲除叙利亚仓鼠的建立和特征分析

线性泛素链相关蛋白 SHARPIN 是一种高度保守的蛋白,表达于多种类型的细胞和组织。SHARPIN 主要由氨基端卷曲螺旋结构域、泛素样结构域和 NPL4 锌指结构域组成。这 3 种结构域使得 SHAPIN 能与靶蛋白结合并促进泛素介导的蛋白降解。SHARPIN 基因突变可能与 Alzheimer 症的发生有关,其功能缺失可诱导多器官嗜酸性粒细胞炎症,皮炎以及次级淋巴器官发育异常。叙利亚仓鼠是一种常用于生殖学、肿瘤学、心血管疾病以及感染性疾病研究的实验动物,具有繁殖能力强、易于操作等优点。

苗晋鑫团队利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术和胚胎移植技术建立 SHARPIN 基因敲除的叙利亚仓鼠。该仓鼠的 SHARPIN 基因第 1 外显子因缺失 155 nt 造成移码突变并提前终止,最终使 SHARPIN 基因完全丧失功能。通过 PCR 扩增和 Sanger 测序排除潜在脱靶位点。SHARPIN^{-/-} 仓鼠淋巴器官发育异常,组织病理学检查结果显示包括脾、肝、肺、小肠和食管等在内的多种器官和组织内嗜酸性粒细胞的浸润。然而,SHARPIN 缺失不影响脾 T 细胞、巨噬细胞、部分 B 细胞和 NK 细胞特异性基因表达。SHARPIN^{-/-} 仓鼠食管趋化因子受体 CCR3 及其配体 CCL11 表达上调,同时 IL-4 和 IL-13 表达升高,而脑组织内 NF-κB 信号通路活性降低。SHARPIN 基因敲除叙利亚仓鼠是温和型的嗜酸性粒细胞增多食管炎模型,补充了嗜酸性粒细胞小鼠模型的应用。

总之,本研究成功构建了 SHARPIN 基因敲除的叙利亚仓鼠,为研究 SHARPIN 在调节炎症反应及其它感染性疾病中的作用提供可靠模型。

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*, 2023, 6(5): 489–498. doi: 10.1002/ame2.12265)