



帕金森疾病动物模型的研究进展

张志成^{1,2}, 袁 圆², 王 璇², 宋庆凯², 代解杰^{2*}

(1. 昆明医科大学, 昆明 650500; 2. 中国医学科学院/北京协和医学院医学生物学研究所树鼩种质资源中心, 云南省重大传染病疫苗研发重点实验室, 昆明 650118)

【摘要】 帕金森疾病(Parkinson's disease, PD)是一种神经退行性疾病, 现多认为是遗传和环境因素相互作用的结果。典型特征是黑质纹状体中多巴胺神经元丧失以及多巴胺缺乏相关的典型帕金森运动特征。动物模型在阐明PD的发病机制、测试新的治疗方案及药物的研究中, 具有十分重要的作用。啮齿类动物、树鼩和灵长类动物等采用不同造模方法所建立的PD动物模型都拥有自己的优势和局限性, 所表现出的临床特征和病理机制与人类有所不同。因此, 在科学研究中选择所需使用的模型时必须仔细考虑。本文就主要神经毒素及转基因PD动物模型的相关研究进展进行综述。

【关键词】 帕金森疾病; 6-羟基多巴胺; 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶; 神经毒素; 转基因; 动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 05-0021-07

doi: 10. 3969/j. issn. 1671 - 7856. 2018. 05. 005

Research progress on animal models of Parkinson's disease

ZHANG Zhicheng^{1,2}, YUAN Yuan², WANG Xuan², SONG Qingkai², DAI Jiejie^{2*}

(1. Kunming Medical University, Kunming 650500, China. 2. Center of Tree Shrews Germplasm Resource, Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College; Yunnan Key Laboratory of Major Infectious Diseases Vaccine Development, Kunming 650118)

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder, with an etiology that is now considered to be due to interaction between genetic and environmental factors. Typical PD features include loss of dopaminergic neurons in the nigrostriatal region, with typical motor traits of PD associated with dopamine deficiency. Animal models have contributed to determining PD etiology and pathogenesis, as well as testing new therapeutic schedules and novel drug research. Rodents, tree shrews, primates, and other animal models of PD have been established by different method. These models each have their own advantages and limitations, showing different clinical features and pathological mechanisms to those in humans. Therefore, the appropriate model for scientific research must be carefully considered. This article reviews the main neurotoxic and transgenic models of PD.

【Key words】 Parkinson's disease, PD; 6-hydroxydopamine, 6-OHDA; 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP; neurotoxins; transgenic; animal models

帕金森疾病(Parkinson's disease, PD)是一种由遗传和环境因素相互作用引起的复杂神经退行性

疾病, 发病机制尚不清楚。典型特征包括运动失常、路易体(Lewy bodies, LB)形成和黑质(substantia

【基金项目】 云南省科技人才和平台计划项目(编号:2017HC019); 云南省重点实验室运行补助专项(编号:2017DG008); 云南省重大科技专项(编号:2017ZF007)。

【作者简介】 张志成(1986—), 硕士, 研究方向: 人类疾病动物模型的建立及疾病机理研究。E-mail: 373773431@qq.com

【通信作者】 代解杰(1961—), 博士生导师, 研究方向: 人类疾病动物模型的建立及疾病机理研究。E-mail: djj@imbcams.com.cn

nigra, SN) 中多巴胺 (dopamine, DA) 神经元的丧失^[1]。PD 在疾病的早期阶段有较好的对症治疗方法,但这些治疗方法并不会改变疾病的进程。因此,可以减缓或停止 PD 进展的干预措施仍是亟需实现的目标。PD 动物模型有助于阐明 PD 病因和发病机制,在新的治疗方法和药物研发中具有重大的应用价值。本文针对主要 PD 动物模型作一综述。

大体上,PD 的动物模型可以分为三类:基于靶向儿茶酚胺能神经元的神经毒素损伤模型、基于 PD 相关基因的转基因模型以及二者的组合。目前每个模型都是模拟 PD 的一个或几个病理过程,每种模型都有自己的优点和局限,都不能完全模拟 PD 病理特点和疾病症状,可以根据实验目的选择合适的实验方案。

1 神经毒素模型

1.1 6-羟基多巴胺模型

6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 不能通过血脑屏障,其结构与 DA 神经递质相似,对 DA 质膜转运蛋白具有高亲和力,诱导 DA 神经元和去甲肾上腺素能神经元变性,通过触发氧化应激相关细胞毒性和小胶质细胞依赖性 DA 神经元炎症,引起其毒性机制^[2-4]。

斑马鱼腹侧间脑与人类黑质致密部 (substantia nigra pars compacta, SNc) 解剖学相似, Vijayanathan 等^[5]将 6-OHDA 神经毒素 (25 mg/kg) 显微注射到斑马鱼腹侧间脑,3 d 后,病理检测显示嗅球、端脑、中脑神经元损伤,并且行为学检测显示运动距离和速度明显下降,成功建立斑马鱼 PD 模型。Kamińska 等^[6]将不同剂量的 6-OHDA (8、12、16 μg/4 μL) 注入 Wistar Han 大鼠内侧前脑束 (medial forebrain bundle, MFB), 研究表明,使用最高剂量的 6-OHDA 且无地昔帕明预处理可诱发神经和行为学改变,可用于建立晚期 PD 伴抑郁症模型。Thiele 等^[7]的研究显示较小的注射体积和较慢的输注速率可确保 MFB 周围结构的最小损伤,避免损伤小鼠的饮食中心,具有高的造模成功率和低的死亡率。成年大鼠的双侧 SNc 病变可出现危及生命的吞咽困难、渴感缺乏和运动障碍,所以很少使用。Kostrzewa 等^[8]采用双侧脑室内或脑池内 6-OHDA 给予围产期大鼠制作 PD 模型,该过程不致死、不缩短寿命,大鼠行为正常,可通过高剂量左旋多巴产生的运动障碍来辨别。该模型导致黑质纹状体神经纤维近乎完全破坏 (双侧 99%) 和去神经支配,类

似于人类严重 PD 的神经化学状态,在评估抗 PD 药物方面具有显著的优势。

猕猴纹状体注射 6-OHDA 可导致典型的 PD 运动障碍,SN 中酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 阳性细胞损失约 63%,但无 α-突触核蛋白 (α-synuclein) 表达的报道^[9]。Santana 等^[10]对猕猴 MFB 单侧多点给予 6-OHDA (4 mg/mL, 10 μL), 8 周后对侧采用同样处理方法,相比 8 周前,双侧处理的动物出现更严重且稳定的运动障碍,虽然有一定程度的自发恢复,32 周期间总 PD 评分逐渐下降。表明两阶段神经毒性损伤程序会诱发持续数月的稳定运动症状,该模型适用于 PD 新疗法的长期评估。恒河猴中 6-OHDA 全身给药,可建立常见的 PD 非运动症状——心脏肥大症^[11]。

6-OHDA 建模可选择纹状体、SN 或 MFB, 6-OHDA 所致的纹状体损伤在几周内中度持续,而 MFB 病变严重并且在 1~2 周内迅速发展^[12]。MFB 模型更适合于研究 DA 神经元死亡的后果,并测试治疗运动症状的治疗策略,而纹状体模型可能更有助于阐明 PD 的细胞死亡机制,并测试神经保护策略^[13-14]。

1.2 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶模型

1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP) 是脂溶性的,可以快速通过血脑屏障,主要通过氧化损伤和抑制线粒体呼吸链复合物杀死 DA 神经元^[15]。这种模式再现了 DA 缺乏综合征,而不是 DA 神经元进行性变性的过程。

小鼠 MPTP 损伤模型多出现 PD 运动障碍^[16-18],而 Zhang 等^[19]采用雄性 C57BL/6 小鼠腹膜内注射 MPTP [30 mg/(kg·d)] 连续 5 d,虽然纹状体 DA 神经元损伤、α-synuclein 水平升高且血脑屏障通透性改变,但没有明显的运动缺陷,推测可能是由于去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 系统和 DA 系统的补偿作用。Dauer 等^[20]指出黑质纹状体 DA 含量损失约 60%~80% 即 DA 神经元的损失量约 40%~60% 时,运动症状变得明显。丙磺舒可以避免神经毒素的肾清除并增加毒性代谢物 MPP⁺ 的水平,使 DA 神经元产生显著不可逆的损失^[21]。研究发现^[22-23]用 MPTP (25 mg/kg) 加上丙磺舒 (250 mg/kg) 制作的 C57/black 小鼠慢性 PD 模型在第 4 周给药后运动障碍表现最明显,而且在 5 周的慢性方案中,非运动和运动症状逐渐出现,小鼠 SNc 中会出现典型的 PD 特征,如 α-synuclein 沉积物,是进行性 PD 的有效模型。采用雄性 C57BL/6 N 小鼠皮

下施用低剂量 MPTP (20 mg/kg, 每周 3 次) 3 个月, 可建立小鼠慢性 PD 模型。该模型死亡率低, 黑质纹状体 DA 神经元进行性退化, 伴随着持续的神经炎症反应和运动缺陷, 类似于 PD 的缓慢进行性神经变性过程。这种建模方式可能有助于建立不同阶段的 PD, 更好地了解疾病的病理生理学, 可用于测试 PD 中的神经保护和修复治疗策略^[24]。Pain 等^[25]评估了急性、亚急性和慢性的 MPTP 雄性 C57BL/6 小鼠模型, 结果显示各组中纹状体 DA 含量损失一致 (约 60%), 而 TH 活性和 DA 能转运体水平减少取决于 MPTP 的累积剂量。虽然急性和亚急性中毒小鼠的中脑和海马 5-羟色胺水平降低, 但似乎不依赖于 MPTP 注射剂量, 这与 Rousselet 等^[26]研究结果一致。

在食蟹猴中, 慢性和延长的 MPTP 给药 (0.3 mg/kg, 静脉注射, 间歇性两年, 2 岁给药, 10 年后处死), 在剩余的 SN 神经元胞体和神经纤维结构中发现 α -synuclein 积累、磷酸化的 α -synuclein 免疫反应性, 但无典型的 LB 发现^[27]。猕猴连续低剂量 [0.1 mg/(kg·d)] MPTP 皮下注射 14 d 后可出现中度 PD 症状, 此后隔日注射一次, 4 次后猕猴出现不可逆性 PD 运动症状, 且可自主摄食并长期存活^[28]。李鹏等^[29]对猕猴后小腿皮下静脉缓慢注入 MPTP 溶液 (0.2 ~ 0.4 mg/kg, 间隔 1 d, 连续 5 次), 3 个月后评估模型情况。虽然猕猴出现典型帕金森运动症状、TH 阳性纤维大量丧失, 但未见到 LB 形成。史良琴等^[30]采用恒河猴小剂量、长时间前臂肌内注射 MPTP (0.2 mg/kg, 45 d), 动物可出现典型行为学症状, 且观察到 LB 形成。但该方法存在时间长, 脉冲式给药无法做到慢毒诱导, 人为干扰大等因素。Ma 等^[31]对树鼩连续腹腔注射 MPTP [3 mg/(kg·d)], 5 d 后出现典型的帕金森运动症状, 且纹状体 DA 和 DOPA 水平显著降低, 脑中 α -synuclein mRNA 水平升高, 提示树鼩可能是研究 PD 发病机制的潜在动物模型。邓苙等^[32]研究指出树鼩 MPTP 模型与 6-OHDA 模型相比, PD 行为学特征更明显, 树鼩的 TH 阳性神经细胞呈双侧性减少, 提示 MPTP 经腹腔注射是制备树鼩 PD 模型的理想方法。

与灵长类动物相比, 啮齿动物对 MPTP 毒性的敏感性较低, 白老鼠几乎不受 MPP⁺ 的影响, MPTP 限制在黑色小鼠或灵长类的 PD 动物模型中^[8]。急性 MPTP 给药主要引起 DA 能神经细胞非凋亡性死亡, 而长期施用低至中等剂量的神经毒素导致由凋亡性细胞死亡引起的进行性的神经变性, 可以反映 PD 患者大脑中的细胞分子生物学变化^[33]。

2 转基因小鼠模型

转基因模型主要是基于家族性 PD 相关基因的发现, 迄今为止, 已经鉴定了 15 个致病基因和超过 25 个遗传风险因子^[34], 归类为“PARK”基因和“非 PARK”基因。已经证明 α -synuclein 水平过表达, 在病理发展中至关重要。

2.1 基因敲除模型

Nuytemans 等^[35]研究发现 *PINK1* (*PTEN-induced putative kinase 1*, *PARK6*) 的约 30 种致病突变与 PD 相关。然而, 小鼠 *PINK1* 缺失不会导致明显的表型, 迄今为止, 开发的 *PINK1* 敲除 ($^{-/-}$) 和敲低小鼠模型显示轻度的神经退行性变化^[36]。Oliveras-Salva 等^[37]研究显示重组腺相关病毒 (recombinant adeno-associated virus, rAAV) 2/7 载体介导的雌性 C57BL/6 小鼠 SN 中 *PINK1* 的敲低不会引起行为缺陷或 DA 细胞死亡、不增强 α -synuclein 诱导的神经病理学变化, 但是在 *PINK1* $^{-/-}$ 小鼠中 α -synuclein 诱导的 DA 能细胞死亡和磷酸化增强。*PINK1* $^{-/-}$ 小鼠 SN 中的 DA 神经元没有丧失, 但纹状体中突触可塑性受损^[38], 表型仅显示总 DA 水平的轻微降低^[39]。而 Glasl 等^[40]在 *PINK1* $^{-/-}$ C57BL/6 J 小鼠中观察到 DA 细胞的丧失、神经变性增加, 表现为 PD 早期症状。

钙离子非依赖型磷酸酯酶 A2, VIa 亚型 (calcium-independent phospholipase A2, group VIa, iPLA2 β) 基因突变 *PLA2G6* 发生于 PD 的多种神经疾病中。Blanchard 等^[41]研究显示, 雄性 *iPLA2 β* $^{-/-}$ 小鼠 4 个月时, 神经病理学变化很小。12 个月时, 小鼠出现运动障碍、小脑神经元损失和纹状体中 α -synuclein 积累。15 ~ 20 个月, 该模型仍未出现 PD 特有的运动特征, 仅显示神经炎症和 PD 相关的神经病理学变化。

Wang 等^[42]发现 *tetranectin* 基因敲除 C57BL/6 J 小鼠 (TN $^{-/-}$) 与年龄匹配的 WT 小鼠相比, 12 个月时, SNc 中具有较少的 DA 神经元。DAT、二羟苯乙酸水平升高, 意味着小鼠纹状体 DA 能终端的代偿性增加。小鼠运动迟缓、旋转速度变慢, 运动功能逐渐恶化, 伴有中度至重度肢体僵硬和异常姿势, 并且无自发行为恢复。两种基因型老年小鼠 (> 18 个月) 的 SN 中 α -synuclein 免疫反应性均增加, 但 TN $^{-/-}$ 小鼠反应更明显, 形成 LB 样物质。老年 TN $^{-/-}$ 小鼠的纹状体 α -synuclein 水平显著降低。该模型可能是研究 LB 形成、检测 PD 神经保护疗法或其他突触核蛋白病的有价值的模型。

PARK2 基因 (*parkin* 基因) 异常多导致青少年 PD 综合征。虽然 *parkin*^{-/-} 和 WT C57BL/6 J 小鼠在行为测试中没有差异, *parkin* 缺乏不会引起大量的 SN 变性或 PD 症状, 但是 *parkin*^{-/-} 诱发 DA 的半衰期延长, 影响纹状体的 DA 释放。幼年 *parkin*^{-/-} 小鼠中 α -synuclein 释放和摄取减少表明 DA 神经传递早期症状的改变, 而在老年 *parkin*^{-/-} 小鼠的 α -synuclein 增强可能反映 PD 晚期症状前期 DA 功能的补偿性适应。*parkin* 的遗传缺陷可能导致 DA 神经元的早发性生理功能障碍^[43-44]。

转基因小鼠可以在一定程度上模拟与 PD 类似的一些神经病理学和行为表型。然而, 与 PD 相关大脑区域 (如 SNc 或者蓝斑) 的神经元损失, 大多数转基因小鼠不会出现, 并且病理学和表型的出现通常和细胞死亡一致, 迄今为止的基因敲除小鼠都没有代表 PD 的真实模型^[45]。

2.2 病毒载体转基因模型

到目前为止, 大多数基因敲除小鼠未能显示出明显的 DA 能细胞损失和 DA 依赖性行为缺陷。而通过向脑中靶向输入病毒载体, 局部过表达 α -synuclein, 可以克服这一障碍。人 α -synuclein 由第 4 号染色体 *SNCA* 基因编码。*SNCA* 基因突变 (包括 A30P, E46K, G51D 和 A53T) 以及 *SNCA* 倍增的特异性突变都与 α -synuclein 聚集增加相关联, α -synuclein 模型有助于阐明与 PD 相关的基因对 DA 神经元变性的贡献。

Niu 等^[46] 通过慢病毒 (lentivirus, LV) 载体在恒河猴卵母细胞中表达 A53T α -synuclein, 75 个胚胎成功孕育出 6 只转基因猴。虽然转基因猴未出现明显的 DA 神经元退化及运动症状, 但出现了年龄依赖性的、啮齿动物模型中难以模拟的 PD 非运动性症状——认知缺陷和焦虑。这与 PD 患者早期疾病阶段非运动性症状一致。该模型对研究人员认识 PD 早期病理事件和验证 PD 的治疗靶点是有价值的。Eslamboli 等^[47] 使用 rAAV2/5 载体在绒猴腹侧中脑中表达 WT、A53T α -synuclein。9 周后出现运动症状, 15 周 WT 组运动偏倚明显, 33 周后 A53T 组运动性能逐渐恶化, 运动协调错误增加。两组动物纹状体中 DA 能纤维显著退化, 在腹侧中脑区域 A53T 组比在 WT 组更突出。两组动物存活 DA 神经元中都观察到含有 α -synuclein 聚集体。这在其他啮齿类动物模型中没有观察到, 是研究神经保护策略和新药的优秀工具。Van der Perren 等^[48] 向 Wistar 大鼠 SN 部位注射携带 A53T α -synuclein 的 rAAV2/7。3 周后, 接受剂量为 3.0E11 GC/mL 的大

鼠中观察到显著的运动障碍。4 周后, 注射部位对侧 (左) 前爪使用率降低了 50%, DA 实验阳性。32 d 后, PET 成像观察到 DAT 结合率降低高达 85%。免疫组化显示 SN 中不溶性 α -synuclein 阳性聚集体形成。与 WT α -synuclein 模型和 6-OHDA 模型相比较, A53T 突变诱导的 SN 中 DA 细胞进行性死亡和 α -synuclein 阳性聚集物的形成具有时间和剂量依赖性, 小鼠显示出运动缺陷^[49]。A53T 模型的损伤程度比 WT 模型更严重^[50-51]。A53T 模型可能是早发性 PD 的合适模型。

恒河猴 (大约 8 岁) 和同年龄野生型 C57/B6 小鼠 (10 个月) 相比, 猴脑中反应性星形胶质细胞和轴突变性的增加, A53T α -synuclein 在猴脑中显示比小鼠更严重的年龄依赖性的神经毒性, 且 A53T α -synuclein 的累积和相关病理学发展是年龄依赖性的^[52]。Lauwers 等^[53] 采用重组 LV 载体将 WT、A30P 或 A53T 三种 α -synuclein 突变基因导入 Wistar 大鼠 SN, 结果显示神经细胞损伤不明显, 5 个月时大鼠神经细胞损伤 24% ~ 35%。相对于 LV 载体而言, rAAV 载体转导效率可能更好, DA 神经元细胞损伤更明显、造模时间更短, AAV 载体转导效果优于 LV 载体^[54]。

rAAV 的衣壳血清型也是 PD 模型制作重要的考虑因素。与 rAAV2/1 相比较, rAAV2/7 血清型转导时间更短, DA 能细胞损失更多^[55-56]。AAV1、AAV5 和 AAV8 血清型在 SNc 中转导效率高于 AAV2^[57]。rAAV7 血清型在小鼠 SNc 中显示出高水平的 α -synuclein 表达, 并产生了 DA 神经元的强烈丧失^[51]。病毒载体模型动物的种类、品系和年龄在模型制作时也是应该考虑的。据报道^[48] rAAV2/9- α -synuclein 在 C57BL/6 小鼠的 SNc 中产生强烈的 DA 神经元变性, 但其他品系小鼠不产生。提示研究人员在比较基因在 rAAV- α -synuclein 介导的表型中的作用时, 应该在相同的背景下使用同基因品系小鼠。

rAAV- α -synuclein 模型没有完全概括在 PD 患者脑中发现的 LB 和路易体神经突的特征。虽然 α -synuclein 似乎定位于过表达 α -synuclein 的转导神经元中, 但是这些聚集体不具有典型 LB 和路易体神经突的形态学特征。

2.3 转基因与神经毒素联合模型

用 AAV 载体将 α -synuclein 基因单侧递送至雄性 SD 大鼠 SN, 13 周后皮下植入神经毒素鱼藤酮渗透性微型泵。结果发现, 大鼠出现进行性运动功能障碍、黑质纹状体神经变性和 α -synuclein 病理学的

经典 PD 三联征,受损的神经元对鱼藤酮更加敏感。但是,该方法受到鱼藤酮的全身毒性的限制,鱼藤酮的直接大脑内递送可能在长期研究中更有用^[58-59]。Song 等^[60]在雄性 C57BL/6 小鼠的双侧 SN 中使用 rAAV2/1 载体过表达 WT α -synuclein, 8 周后进行了亚急性 MPTP 治疗。发现过表达的 α -synuclein 诱导黑质纹状体进行性变性, DA 神经元对 MPTP 的敏感性增加。在 α -synuclein 基因敲除雄性 C57BL/6 小鼠体内注射 6-OHDA 导致黑质纹状体通路持续 DA 消耗,行为参数在两个月内部分恢复^[61]。6-OHDA 毒性似乎受 α -synuclein 的影响,但啮齿动物脑内 6-OHDA 给药导致 SN 细胞损失却不诱导 α -synuclein 表达导致的 PD 样变化^[62]。

转基因小鼠是非常强大的工具,可以让研究人员了解分子、细胞和整个组织水平的分子和蛋白质在体内的作用,转基因小鼠和神经毒素两种技术的结合将对于阐述 PD 分子和细胞机制,有很大的应用价值。

3 小结

MPTP 和 6-OHDA 都是儿茶酚胺神经毒素,广泛用于啮齿类、树鼩、非人灵长类动物等 PD 模型的创建及相关病理机制研究。6-OHDA 通常采用单侧治疗并产生单侧运动障碍,左旋多巴诱导后出现同侧运动不良和旋转行为,容易检测和测量^[63]。双侧注射低浓度的 6-OHDA 可用于认知的研究,因为其产生 DA 神经元的平衡损失并模拟 PD 的早期阶段^[64]。为了特异性靶向 DA 神经元,6-OHDA 必须与去甲肾上腺素和 5-羟色胺转运蛋白抑制剂一起给药^[65]。MPTP 引起的损伤程度和细胞死亡模式取决于给药方案^[66]。MPTP 引起的运动障碍可恢复,需要高度挑战性的行为测试来检测。MPTP 小鼠模型是测试神经保护剂的有效性的经典模型,但是在神经毒素模型中显示神经保护作用的许多化合物在临床试验中失败^[67]。神经毒素模型在神经保护方面缺乏预测能力和不会出现典型 LB 病理学特征导致研究重点放在强调病理性 α -synuclein 的 PD 其他模型上。转基因模型为常见且广泛使用的神经毒素的模型提供了替代方案和补充。基因敲除/敲入模型为相关人员研究确切的分子机制提供了研究工具,这些模型的早期症状学提供了靶向功能障碍途径的可能性,但是该模型实验周期长且对技术要求较高。基于 α -synuclein 的病毒载体模型具有渐进性质,允许在退行过程的不同阶段进行治疗干预。在 AAV- α -synuclein 模型中观察到的 α -

synuclein 与 PD 患者相似,表明存活神经元保持功能失调状态,这使得该模型在病理机制的研究中特别有用。

理想的 PD 模型可以模拟人类疾病的损伤分布及其随时间的变化,但目前并没有一个完美的模型能够完全模拟 PD 所有特征。尽管广泛认为 PD 是由潜在的遗传学和暴露于环境危险因素引起的,但科学研究中仍广泛使用单一遗传或神经毒素来模拟 PD 的临床前状态。单一因素的模型在研究病因学、构建和表现有效性方面都受到限制,因此综合因素的 PD 模型也是值得关注的。

参考文献:

- [1] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2015, 386(9996): 896-912.
- [2] Jackson-Lewis V, Blesa J, Przedborski S. Animal models of Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(7): S183-S185.
- [3] Matheus FC, Rial D, Real JI, et al. Decreased synaptic plasticity in the medial prefrontal cortex underlies short-term memory deficits in 6-OHDA-lesioned rats [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 301: 43-54.
- [4] Deumens R, Blokland A, Prickaerts J. Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway [J]. *Exp Neurol*, 2002, 175(2): 303-317.
- [5] Vijayanathan Y, Lim FT, Lim SM, et al. 6-OHDA-lesioned adult zebrafish as a useful Parkinson's disease model for dopaminergic neuroregeneration [J]. *Neurotox Res*, 2017, 32(3): 496-508.
- [6] Kamińska K, Lenda T, Konieczny J, et al. Depressive-like neurochemical and behavioral markers of Parkinson's disease after 6-OHDA administered unilaterally to the rat medial forebrain bundle [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(5): 985-994.
- [7] Thiele SL, Warre R, Nash JE. Development of a unilaterally-lesioned 6-OHDA mouse model of Parkinson's disease [J]. *J Vis Exp*, 2012(60): e3234.
- [8] Kostrzewa JP, Kostrzewa RA, Kostrzewa RM, et al. Perinatal 6-hydroxydopamine to produce a lifelong model of severe Parkinson's disease [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2015, 29: 313-332.
- [9] Eslamboli A, Georgievska B, Ridley RM, et al. Continuous low-level glial cell line-derived neurotrophic factor delivery using recombinant adeno-associated viral vectors provides neuroprotection and induces behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(4): 769-777.
- [10] Santana M, Palmér T, Simplício H, et al. Characterization of long-term motor deficits in the 6-OHDA model of Parkinson's disease in the common marmoset [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 290: 90-101.

- [11] Joers V, Senczeko K, Goecks NC, et al. Nonuniform cardiac denervation observed by 11C-meta-hydroxyephedrine PET in 6-OHDA treated monkeys [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35371.
- [12] Cannon JR, Greenamyre JT. Neurotoxic *in vivo* models of Parkinson's disease recent advances [J]. *Prog Brain Res*, 2010, 184: 17–33.
- [13] Bové J, Perier C. Neurotoxin-based models of Parkinson's disease [J]. *Neuroscience*, 2012, 211: 51–76.
- [14] Hu X, Weng Z, Chu CT, et al. Peroxiredoxin-2 protects against 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic neurodegeneration via attenuation of the apoptosis signal-regulating kinase (ASK1) signaling cascade [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(1): 247–261.
- [15] Lambert CE, Bondy SC. Effects of MPTP, MPP⁺ and paraquat on mitochondrial potential and oxidative stress [J]. *Life Sci*, 1989, 44(18): 1277–1284.
- [16] Li XH, Dai CF, Chen L, et al. 7, 8-Dihydroxyflavone ameliorates motor deficits via suppressing α -synuclein expression and oxidative stress in the MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(7): 617–624.
- [17] Ji C, Xue GF, Cao L, et al. A novel dual GLP-1 and GIP receptor agonist is neuroprotective in the MPTP mouse model of Parkinson's disease by increasing expression of BDNF [J]. *Brain Res*, 2016, 1634: 1–11.
- [18] Sim Y, Park G, Eo H, et al. Protective effects of a herbal extract combination of *Bupleurum falcatum*, *Paeonia suffruticosa*, and *Angelica dahurica* against MPTP-induced neurotoxicity via regulation of nuclear receptor-related 1 protein [J]. *Neuroscience*, 2016, 340: 166–175.
- [19] Zhang QS, Heng Y, Mou Z, et al. Reassessment of subacute MPTP-treated mice as animal model of Parkinson's disease [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017(10): 1317–1328.
- [20] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models [J]. *Neuron*, 2003, 39(6): 889–909.
- [21] Schintu N, Frau L, Ibba M, et al. Progressive dopaminergic degeneration in the chronic MPTPp mouse model of Parkinson's disease [J]. *Neurotox Res*, 2009, 16(2): 127–139.
- [22] Petroske E, Meredith GE, Callen S, et al. Mouse model of Parkinsonism: a comparison between subacute MPTP and chronic MPTP/probenecid treatment [J]. *Neuroscience*, 2001, 106(3): 589–601.
- [23] Meredith GE, Totterdell S, Petroske E, et al. Lysosomal malfunction accompanies alpha-synuclein aggregation in a progressive mouse model of Parkinson's disease [J]. *Brain Res*, 2002, 956(1): 156–165.
- [24] Muñoz-Manchado AB, Villadiego J, Romo-Madero S, et al. Chronic and progressive Parkinson's disease MPTP model in adult and aged mice [J]. *J Neurochem*, 2016, 136(2): 373–387.
- [25] Pain S, Gochard A, Bodard S, et al. Toxicity of MPTP on neurotransmission in three mouse models of Parkinson's disease [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2013, 65(5): 689–694.
- [26] Rousselet E, Joubert C, Callebert J, et al. Behavioral changes are not directly related to striatal monoamine levels, number of nigral neurons, or dose of parkinsonian toxin MPTP in mice [J]. *Neurobiol Dis*, 2003, 14(2): 218–228.
- [27] Halliday G, Herrero MT, Murphy K, et al. No Lewy pathology in monkeys with over 10 years of severe MPTP Parkinsonism [J]. *Mov Disord*, 2009, 24(10): 1519–1523.
- [28] 朱岳峰, 董乐, 樊晶鑫, 等. 皮下注射 MPTP 诱导猕猴双侧慢性帕金森病模型的制作 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2014, 19(12): 735–737.
- [29] 李鹏, 张祝均, 李杨, 等. MPTP 诱导猴帕金森病模型全脑糖代谢变化研究 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2013, 44(3): 362–365.
- [30] 史良琴, 罗启慧, 曾文, 等. MPTP 诱导慢性帕金森病恒河猴模型的初步建立 [J]. *浙江大学学报(农业与生命科学版)*, 2014, 40(3): 257–265.
- [31] Ma KL, Gao JH, Huang ZQ, et al. Motor function in MPTP-treated tree shrews (*Tupaia belangeri chinensis*) [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(9): 1935–1940.
- [32] 邓莹, 邹继兰, 戴萍, 等. 树鼩帕金森病(PD)模型的建立及其的行为学和形态学研究 [J]. *神经解剖学杂志*, 2017, 33(3): 341–344.
- [33] Perier C, Bové J, Vila M. Mitochondria and programmed cell death in Parkinson's disease: apoptosis and beyond [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(9): 883–895.
- [34] Verstraeten A, Theuns J, Van Broeckhoven C. Progress in unraveling the genetic etiology of Parkinson disease in a genomic era [J]. *Trends Genet*, 2015, 31(3): 140–149.
- [35] Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, et al. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the *SNCA*, *PARK2*, *PINK1*, *PARK7*, and *LRRK2* genes: a mutation update [J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(7): 763–780.
- [36] Oliveras-Salvá M, Van Rompuy AS, Heeman B, et al. Loss-of-function rodent models for parkin and PINK1 [J]. *J Parkinsons Dis*, 2011, 1(3): 229–251.
- [37] Oliveras-Salvá M, Macchi F, Coessens V, et al. Alpha-synuclein-induced neurodegeneration is exacerbated in PINK1 knockout mice [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(11): 2625–2636.
- [38] Kitada T, Pisani A, Porter DR, et al. Impaired dopamine release and synaptic plasticity in the striatum of PINK1-deficient mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(27): 11441–11446.
- [39] Gisbert S, Ricciardi F, Kurz A, et al. Parkinson phenotype in aged PINK1-deficient mice is accompanied by progressive mitochondrial dysfunction in absence of neurodegeneration [J]. *PLoS One*, 2009, 4(6): e5777.
- [40] Glasl L, Kloos K, Giesert F, et al. Pink1-deficiency in mice impairs gait, olfaction and serotonergic innervation of the olfactory bulb [J]. *Exp Neurol*, 2012, 235(1): 214–227.
- [41] Blanchard H, Taha AY, Cheon Y, et al. iPLA2 β knockout mouse, a genetic model for progressive human motor disorders, develops age-related neuropathology [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(8): 1522–1532.

- [42] Wang ES, Zhang XP, Yao HB, et al. Tetranectin knockout mice develop features of Parkinson disease [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(2): 277–287.
- [43] von Coelln R, Dawson VL, Dawson TM. Parkin-associated Parkinson's disease [J]. *Cell Tissue Res*, 2004, 318(1): 175–184.
- [44] Oyama G, Yoshimi K, Natori S, et al. Impaired *in vivo* dopamine release in *parkin* knockout mice [J]. *Brain Res*, 2010, 1352: 214–222.
- [45] Magen I, Chesselet MF. Genetic mouse models of Parkinson's disease: the state of the art [J]. *Prog Brain Res*, 2010, 184: 53–87.
- [46] Niu Y, Guo X, Chen Y, et al. Early Parkinson's disease symptoms in α -synuclein transgenic monkeys [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(8): 2308–2317.
- [47] Eslamboli A, Romero-Ramos M, Burger C, et al. Long-term consequences of human alpha-synuclein overexpression in the primate ventral midbrain [J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 3): 799–815.
- [48] Van der Perren A, Casteels C, Van Laere K, et al. Development of an alpha-synuclein based rat model for Parkinson's disease via stereotactic injection of a recombinant adeno-associated viral vector [J]. *J Vis Exp*, 2016, 28(108): 53670.
- [49] Van der Perren A, Toelen J, Casteels C, et al. Longitudinal follow-up and characterization of a robust rat model for Parkinson's disease based on overexpression of alpha-synuclein with adeno-associated viral vectors [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(3): 1543–1558.
- [50] Lu J, Sun F, Ma H, et al. Comparison between α -synuclein wild-type and A53T mutation in a progressive Parkinson's disease model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(4): 988–993.
- [51] Oliveras-Salva M, Van der Perren A, Casadei N, et al. rAAV2/7 vector-mediated overexpression of alpha-synuclein in mouse substantia nigra induces protein aggregation and progressive dose-dependent neurodegeneration [J]. *Mol Neurodegener*, 2013, 8: 44.
- [52] Yang W, Wang G, Wang CE, et al. Mutant alpha-synuclein causes age-dependent neuropathology in monkey brain [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(21): 8345–8358.
- [53] Lauwers E, Beque D, Van Laere K, et al. Non-invasive imaging of neuropathology in a rat model of α -synuclein overexpression [J]. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(2): 248–257.
- [54] Bourdenx M, Dovero S, Engeln M, et al. Lack of additive role of ageing in nigrostriatal neurodegeneration triggered by α -synuclein overexpression [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3: 46.
- [55] Chung CY, Koprich JB, Siddiqi H, et al. Dynamic changes in presynaptic and axonal transport proteins combined with striatal neuroinflammation precede dopaminergic neuronal loss in a rat model of AAV α -synucleinopathy [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(11): 3365–3373.
- [56] Koprich JB, Johnston TH, Huot P, et al. Progressive neurodegeneration or endogenous compensation in an animal model of Parkinson's disease produced by decreasing doses of alpha-synuclein [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17698.
- [57] McFarland NR, Lee JS, Hyman BT, et al. Comparison of transduction efficiency of recombinant AAV serotypes 1, 2, 5, and 8 in the rat nigrostriatal system [J]. *J Neurochem*, 2009, 109(3): 838–845.
- [58] Mulcahy P, O'Doherty A, Paucard A, et al. The behavioural and neuropathological impact of intranigral AAV- α -synuclein is exacerbated by systemic infusion of the Parkinson's disease-associated pesticide, rotenone, in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 243(1): 6–15.
- [59] Cannon JR, Gekhman KD, Tapias V, et al. Expression of human E46K-mutated α -synuclein in BAC-transgenic rats replicates early-stage Parkinson's disease features and enhances vulnerability to mitochondrial impairment [J]. *Exp Neurol*, 2013, 240: 44–56.
- [60] Song LK, Ma KL, Yuan YH, et al. Targeted overexpression of α -synuclein by rAAV2/1 vectors induces progressive nigrostriatal degeneration and increases vulnerability to MPTP in mouse [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131281.
- [61] Alvarez-Fischer D, Henze C, Strenke C, et al. Characterization of the striatal 6-OHDA model of Parkinson's disease in wild type and α -synuclein-deleted mice [J]. *Exp Neurol*, 2008, 210(1): 182–193.
- [62] Decressac M, Mattsson B, Björklund A. Comparison of the behavioural and histological characteristics of the 6-OHDA and α -synuclein rat models of Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2012, 235(1): 306–315.
- [63] 魏翔, 刘晓莉. 帕金森病大鼠模型运动行为测评方法的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(2): 209–215.
- [64] Ferro MM, Bellissimo MI, Anselmo-Franci JA, et al. Comparison of bilaterally 6-OHDA- and MPTP-lesioned rats as models of the early phase of Parkinson's disease: histological, neurochemical, motor and memory alterations [J]. *J Neurosci Methods*, 2005, 148(1): 78–87.
- [65] Solari N, Bonito-Oliva A, Fisone G, et al. Understanding cognitive deficits in Parkinson's disease: lessons from preclinical animal models [J]. *Learn Mem*, 2013, 20(10): 592–600.
- [66] Przedborski S, Vila M. The 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mouse model: a tool to explore the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2003, 991(1): 189–198.
- [67] Athauda D, Foltynie T. The ongoing pursuit of neuroprotective therapies in Parkinson disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(1): 25–40.