孙武,周剑,巢国俊,等. 外伤性视神经病变动物模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(12): 108-114.
Sun W, Zhou J, Chao GJ, et al. Research progress on animal models of traumatic optic neuropathy [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31 (12): 108-114.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2021. 12. 017

外伤性视神经病变动物模型的研究进展

孙　武[1],周　剑[2*],巢国俊[3],廖　良[2],谢　琦[2],尚孟秋[1]

(1.北京中医药大学,北京　100029;2.北京中医药大学东方医院,北京　100078;
3.中国中医科学院眼科医院,北京　100040)

【摘要】　外伤性视神经病变对患者的视力损伤严重,目前尚无有效治疗措施。针对外伤性视神经病变的研究正在大量进行,动物模型在其中得到广泛运用。随着研究需要,新的动物模型也在不断出现。本文就近年来的外伤性视神经病变动物模型进行概述。

【关键词】　外伤性视神经病变;动物模型;检测方法;研究进展
【中图分类号】R-33　　【文献标识码】A　　【文章编号】1671-7856 (2021) 12-0108-07

Research progress on animal models of traumatic optic neuropathy

SUN Wu[1], ZHOU Jian[2*], CHAO Guojun[3], LIAO Liang[2], XIE Qi[2], SHANG Mengqiu[1]
(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China. 2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078. 3. Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040)

【Abstract】　Traumatic optic neuropathy greatly impairs the eyesight of patients and there is no effective treatment. A large number of studies on traumatic optic neuropathy have been carried out and animal models are widely used in these studies. With the need for further research, new animal models are constantly emerging. This article summarizes the recent animal models of traumatic optic neuropathy.

【Keywords】　traumatic optic neuropathy; animal model; detection method; research progress

外伤性视神经病变(traumatic optic neuropathy, TON)是一类通常由眼眶、眼睛或头面部创伤引起的疾病,可导致严重的、不可逆转的视力丧失。国际视神经创伤研究结果发现,TON 患者的平均年龄为 34 岁,患病最常见的原因是机动车、自行车事故,以及袭击和跌倒事故[1]。在闭合性颅脑损伤的患者中,TON 发病率为 0.5%~5%[2]。TON 根据引起损伤的机制分为直接外伤性视神经病变(direct traumatic optic neuropathy, DTON)和间接外伤性视神经病变(indirect traumatic optic neuropathy, ITON)。DTON 多由枪弹、骨碎片,以及创伤造成的撕脱力或局部出血直接引起[2],ITON 则常继发于眶上缘和额颞部颅骨区钝伤,眶尖或视神经管上传递的力会引发 ITON[3]。TON 目前尚无有效的治疗措施,目前针对疾病治疗的研究方向主要集中在视神经的修复与再生[4-6]。合适的动物模型是进行研究的重要手段,根据临床损伤类型,目前模型大体分为两种:直接损伤模型和间接损伤模型。

1　直接损伤模型

1.1　视神经横断模型(轴切模型)

视神经横断(optic nerve transection, ONT)模型

[基金项目]国家自然科学基金项目(81973909,81874491)。
[作者简介]孙武(1992—),男,博士研究生,研究方向:眼科。E-mail:18717123259@163.com
[通信作者]周剑(1964—),男,教授,博士生导师,研究方向:眼科。E-mail:zhj9667@126.com

造成的损伤属完全性视神性损伤,接近临床视神经断裂伤,该方法操作简单易行,可保证实验动物的损伤量一致。步骤如下:沿头部中线从眼睛前方 0.5 cm 至后方 1 cm 切开后,分离筋膜至眼眶骨,清理周围组织。逐一暴露眼部肌肉(上斜肌、内直肌、提上睑肌和上直肌)后进行牵引,显示包绕视神经的脂肪鞘。剥离周围结缔组织,纵向切开脂肪鞘并去除脂肪,可见脑膜鞘包裹的视神经。旋转视神经,于脑膜鞘无血管区域纵向切割,暴露白色视神经,将视神经剪断形成动物模型[7]。

ONT 模型主要用于研究视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)的凋亡和存活。研究发现,视神经横切术后 14 d 损失了 90%的 RGC[8-10],死亡的主要机制是凋亡。此外,轴切术后 RGC 的细胞凋亡被延迟了大约 4 d,为实验操作留下了时间窗口[7]。该模型另一个优点是损伤后 RGC 细胞存活率容易被定量化。通过在切断视神经时将荧光示踪剂(3% 荧光金)应用于视神经断端,或在轴突切断前一周将示踪剂注入上丘,可以随时间追踪 RGC 的存活情况。

作为研究 RGC 细胞凋亡的可复制模型,ONT 模型容易建立,受损标准统一。易于定量 RGC 存活率的同时,具有高度可重现的细胞死亡时间过程。在该模型基础上可运用多种方法将靶标靶向视网膜或受损的 RGC,以测试实验性治疗对眼底细胞存活的影响[11-16]。此外,ONT 模型还能用于研究视神经的完全横断对神经系统其他部分造成的后续影响。作为直接损伤的典型模型,ONT 模型被广泛运用于 DTON 的相关研究,但造模过程中损伤引起的炎症反应很难被减轻,对于后续药物或其他治疗措施的修复治疗研究较为局限。同时它不能作为一个理想模型进行 ITON 的相关研究。

1.2　视神经挤压模型

视神经挤压伤(optic nerve crush, ONC)损伤模型是用于 TON 的重要实验模型,主要用于进行 RGCs 存活和轴突再生方面的研究:施用示踪染料 3 d 后,于 4 点钟位置切开眼结膜。钝性分离外直肌,向前牵拉眼球,暴露白色视神经。借助交叉钳在距眼球约 2 mm 处对视神经进行挤压,持续 3 s[17]。造模中需注意挤压神经用力不可过大,时间不可太长,以免造成眼动脉损伤,从而导致随后的视网膜缺血。此外,在暴露视神经时勿损坏周围血管。

目前 ONC 模型造模过程中的挤压时间差异较大,从 3 s 到 60 s 不等[18-24]。根据动物类型、模拟损伤程度或造模后的分析方法不同,时间各有差异。ONC 模型对视神经造成的挤压伤会导致 RGC 逐渐凋亡,可用于研究视神经元死亡和存活的一般过程。另外,该模型在 TON 的实验性药物研究中运用普遍,常被用来鉴定和测试潜在的治疗剂,以治疗不同类型的视神经病变。ONC 模型操作简单,创伤较小,损伤明确,术后动物存活率高,具有高度可重复性。相对于 ONT 模型更为温和,可保持视神经鞘膜完整性。该模型与 ONT 模型由于操作简单、造模设备易获取等原因,是目前最常用的 TON 模型。但 ONC 模型仍存在夹持时间差异大、夹力大小不易控制、损伤程度难以精准定量等问题。

1.3　视神经牵拉伤模型

视神经牵拉伤动物模型类似于手术牵拉伤及部分外伤性损伤,按损伤方向可分为与视神经管平行或与之垂直。前者类似视神经弥漫性轴索损伤,后者与视神经管骨折所致的切割伤相似。Gennarelli 等[25]利用豚鼠制作牵拉损伤模型,将豚鼠全麻后暴露视神经,固定于立体定位架上,利用汽缸-吊带-视神经的传动装置将视神经拉直,进行造模。该模型模仿了视神经弥漫性轴索损伤。王开仕等[26]对该模型进行简化:将大鼠球结膜切开 1/4,用血管钳分离至球后,将眼球向外托出至球后与眶前骨缘齐平,随后立即恢复眼球至正常解剖位置。该模型也出现了类似 TON 的神经纤维超微结构变化,并伴有相应的电生理表现。目前兴起的横向定量牵拉法,暴露视神经后,用聚酯缝合线于球后 1~2 mm 处圈住视神经并打结,缝线另一头连接横向张力计,以不同拉力垂直于视神经方向水平牵拉并持续一定时间,进行造模。该方法损伤易于定量,视神经受力均匀,对视网膜各个部位的损伤基本相同,且所需器械简单易控,是较理想的视神经损伤模型[27]。但此种方法操作相对复杂,对术者要求较高,易出现手术副损伤。

目前视神经牵拉伤模型,不同动物种类的牵拉方法和作用力存在较大差别[28]。作用力大小和作用时间缺乏统一规范,是此类模型的局限。

1.4　视神经慢性压迫损伤模型

视神经慢性压迫损伤模型可模拟外伤后血肿、周围组织的炎性水肿对视神经的慢性压迫损伤,为 TON 的继发性损伤研究提供基础。吕立权等[29]在猫模型进行造模,取目外眦及耳屏连线皮肤切开,

分离肌肉、骨膜后,磨穿颅骨并扩大骨窗。显微镜下切开硬脑膜至骨缘,排除脑脊液后, 抬起颞叶脑组织,沿蝶骨棘深入直至暴露视神经。在视神经外侧植入不可脱球囊, 然后接导管穿皮下引至颈背部,完成造模。吴昆旻等[30]在兔模型进行造模,经眶上缘分离切断上、内直肌,暴露视神经孔,放置一细端直径 2 mm,尾端直径 4 mm,高 3 mm 的圆锥软硅胶于孔内,对视神经进行压迫造模。

此类造模方法简单,随着时间推移,视神经受压迫损伤也逐渐加重,可模拟出外伤后出血、肿胀逐渐加重而导致的轴突变性等病理变化[31]。但该方法损伤无法定量,同时易于引发感染。

2 间接损伤模型

2.1 眼冲击伤模型

眼冲击伤模型模拟了炸药伤、爆破伤等产生的冲击波伤害,对于研究爆炸冲击伤所造成的 TON 研究起到了重要作用。此模型需要一套特定的操作系统,包括加压空气罐,连接空气罐的机枪管彩弹枪,在暴露动物眼睛时保护眼睛不受直接伤害和回弹伤害的密闭空间,以及可对枪管进行操控的移动平台。将小鼠眼球位置固定后,调整预期压力,操控机枪枪口与鼠眼至合适距离,对准眼睛进行爆破,建立模型[32]。该操作装置通过计算预期压力,然后根据预期压力确定最佳压力传感器的位置,进而调整输出压力,实现精准冲击伤。

此系统产生的损伤与眼部冲击伤患者所受损伤相似,可再现地使眼睛暴露于已知压力的冲击波中。由于身体其余部分都受到了保护,因此所有伤害都是眼睛暴露于加压空气冲击的直接结果,且对侧眼大部分不受影响。但此方法需要专门的操作系统,且动物死亡率高,随压力变化死亡率达 24%~46%不等[32]。受试眼承受冲击波损伤的同时会产生严重前后节损伤,视网膜组织破损严重,对视网膜组织检测造成极大干扰。该模型仍需进一步完善。尽管如此,这也是一个重要的新模型,可用于观察封闭式爆炸冲击波所致 TON 的短期和长期病程,研究爆炸损伤引起的病理改变及其分子机制,是检测爆炸冲击伤所致 TON 的潜在治疗方法的理想模型。

2.2 眼部撞击模型

眼部撞击模型所受损伤类型,以及之后的病理变化接近于临床 ITON,王一等[33]在兔模型中运用闭合和开放打击法建立间接损伤视神经动物模型:(1)闭合打击法:将兔头置于工作台圆孔窗下,选致伤眼眶上缘切迹内、后各 0.5 cm 为打击点,用聚乙烯板保护打击点,打击锤自由落体对准打击点进行打击造模;(2)开放打击法:耳缘静脉注射麻醉后,显露两侧眶上缘切迹和眶壁,咬骨钳向视神经管方向咬除部分眶壁骨板(深 7~8 mm、宽 6 mm),兔头置于致伤管下,致伤卡头卡在视神经孔上方眶板上,调整卡头和兔头角度使卡头与致伤管成一线,致伤球从管上端自由下落击于卡头。闭合打击法组织损伤严重,对对侧眼影响较大,且造模成功率低,不宜推广。开放性打击去处部分眶壁后打击力量更集中,所需致伤力度小,造模成功率较高。张琳琳等[34]应用液压冲击颅脑损伤仪(fluid percussion brain injury device,FPI)产生的的冲击力打击 Wistar 大鼠左、右眼眶内贴近眼球部的视神经,建立 TON 模型。造模后的闪光视觉诱发电位(flash visual evoked potential,F-VEP)、眼眶磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)、视网膜病理等均表现出特征性变化,如 F-VEP 主波潜伏期较损伤前延长、振幅降低,眼眶 MRI 显示损伤部位视神经信号增高,组织病理学观测到视网膜神经元数量减少,视神经轴索萎缩变性、髓鞘肿胀等,与临床视神经损伤改变相近。

目前出现了一种微创模型:受控轨道撞击(controlled orbital impact, COI)模型[35]。在眼内眦切开一个切口,并通过非侵入性眼球牵开器,将眼球从眼眶边缘牵开,使眼外组织暴露。用金属撞击器尖端对 ON 后 2~3 mm 的眼眶区眼外组织进行撞击,创伤的强度可从轻度调整到重度。COI 模型损伤参数(速度,挫伤深度和挫伤时间)可量化,创伤的强度可人为操控。此模型能够实现 ERG 反应减弱的可重复电生理终点,小鼠体重以及相对应的撞击速度是成功复制一致 TON 结果的关键因素。由于不涉及眼内手术,不会产生手术变异性和术中组织损伤的干扰。冲击直接作用于眼外部位的软组织,不涉及眶上脊,因此骨折的可能性以及传递到对侧眼的创伤影响很小,造模过程不会影响到对侧视神经。研究结果亦显示对侧眼与正常小鼠的眼睛没有显著差异,可较好地作为内部对照,减少小鼠间的个体差异[35]。且与其他间接 TON 模型(如眼冲击伤模型)相比,很少发生与损伤相关的眼部合并症(如白内障和角膜浮肿),死亡率低。COI 模

型具有侵入性小,操作简单,控制精确,重复性好等优势,并能引起不同严重程度的 TON。该模型的主要局限性是需要一个兼容软件包的专用设备设置平台,以便调整造模过程所需参数。

2.3　超声诱导的 TON 模型

最近出现的超声诱导的 TON 模型[36](sonication-induced TON model,SI-TON),利用超声波产生的振动波进行造模:小鼠麻醉后,在每只鼠的眶上嵴内侧 2 mm、距离中瞳孔垂直线 2 mm 处放置一个带有微尖探针(直径 3 mm)的实验室超声仪。调整平台,使微尖探针与眶上直接接触,然后激活超声仪,以 35%或 40%的振幅发出 500 ms 的电击进行造模(产生 230~250 μm 的振动),对侧眼用作对照。由于眶上嵴是解剖上最易接触到的刺激视神经管的部位,因此超声脉冲能直接通过视神经的骨骼传递并被视神经吸收,声能集中在视神经管的入口处,造成损伤。

SI-TON 模型在正确操作的情况下死亡率低,无眼部并发症,并可对 RGC 计数进行量化。该模型模拟了临床 TON 损伤的机制,实现了 RGC 缺失的最终结果,且在触发轴突变性和 RGC 死亡的同时保留完好的组织超微结构,为评估新的治疗策略,促进 RGC 存活和轴突再生提供了最宽松的环境。损伤后炎症事件的级联序列特征也能帮助更好地理解 TON 的病理生理变化。SI-TON 模型易于实现,可重复。同时,通过定向可调能量水平和颅骨传递,该模型可成为研究涉及单侧或双侧视神经的不同程度损伤的理想模型。但此模型所需设备昂贵。超声能量从原发损伤部位散射,可能对对侧视神经造成损害,尤其在小鼠这样的小型动物中,会影响对侧眼作为完全对照的效果。此外,操作步骤要求熟练,若定位不准确,超声微尖端的错位可导致不同程度的组织损伤,甚至眼球破裂。

3　模型评价方法

总结多种造模方法,目前 TON 动物模型主要采用颅前正中矢状线切口,经上睑结膜入路,通过直接或间接损伤视神经眶内段进行造模。次日观察术眼,如出现眼底缺血、白内障等情况,造模失败;若出现瞳孔散大、眼球无明显突出、直接对光反射消失、间接对光反射存在,则可视为成功模型。对于具体的检测评价方法,根据需求和研究方向不同,各有选择。一般包含 RGC 存活率检测,功能学检测,形态学检测等。常见的 RGC 细胞存活率检测方法,可选用荧光金标记法[7],或 brn3a 免疫荧光检测[35]。由于 RGC 组织学细胞计数与视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer,RNFL)和内丛状层(inner plexiform layer,IPL)的厚度相关[37],频域相干光断层成像(spectral-domainoptical coherence tomography,SD-OCT)也可通过测量视网膜厚度从侧面反应 RGC 的丢失,RNFL 和 IPL 结合层厚度的减少表明视网膜中 RGC 的损失。功能检测主要包含 ERG 检测及 F-VEP 检测[32],其中 ERG 种类较多,包含 pattern ERG、flash ERG 和 pSTR 等[35-36,38-40]。透射电镜、SD-OCT、MRI 等可用于形态学检测[34,36]。

4　讨论

目前 TON 动物模型大致可分为直接损伤和间接损伤模型,尽管临床中最常见的损伤类型是 ITON[41],当下研究普遍运用的还是 ONT、ONC 及牵拉伤模型等直接损伤模型,间接损伤模型运用仍因设备缺乏、操作复杂等问题受到限制。新的模型如 SI-TON、COI 等,虽然有部分局限,但对于特定损伤类型的研究,仍提供了较大帮助。TON 常用的动物模型包括大鼠、兔、猫等。其中大鼠视网膜易于分离,取材后完整性较好,易铺片,目前最为常用。现将常见模型优势及局限列于表 1,以供参考。

理想的 TON 损伤动物模型应满足以下条件:(1)尽可能的复制在人体所患 TON 中发现的病理变化和结局;(2)可量化和可调节的外力,能造成精准可控的局灶性视神经病变,无眼部其他部位的损伤;(3)操作简单且可复制;(4)有客观参数可量化和展现 RGCs 和轴突损伤的时间过程。对于 ITON,还应尽量模拟间接闭合性颅脑外伤的临床特征,避免手术过程中直接接触视神经而造成额外的视神经损伤。

针对具体的 TON 病因和研究需求,采用不同的模型是有必要的。对直接损伤模型中 ONC、牵拉模型、慢性压迫模型等的损伤程度和标准进行统一,对适合 ITON 研究的新模型如 COI、SI-TON 等模型做出进一步完善,以更好地开展 TON 相关研究,是将来 TON 动物模型研究的重要研究内容之一。

表 1 常见 TON 动物模型

Table 1 Common TON animal models

损伤类型 Injury types	模型名称 Model name	动物种属 Animal strains	造模方法 Methods	优势 Advantages	局限 Limitations	具体应用 Uses	参考文献 References
直接损伤模型 Direct traumatic optic neuropathy	视神经横断模型 Optic nerve transection model	鼠,兔 Rat,rabbit	暴露视神经+切断 Expose and cut the optic nerve	易于建立,受损标准统一;易于定量 RGC 存活率及靶标视网膜和 RGC。Model is easy to establish and has a unified degree of injury. It is easy to quantify the survival rate of RGC and target retina and RGC.	后续药物治疗修复研究效果不理想,作为间接模型较为局限。Effect of follow-up drug therapy repair research is not ideal, and it is limited as an indirect model.	主要用于研究 RGC 凋亡和存活 Apoptosis and survival of RGC	[7]
	视神经挤压模型 Optic nerve crush model	鼠,兔,猫 Rat, rabbit,cat	暴露视神经+挤压 Expose and squeeze the optic nerve	操作简单,创伤小,存活率高,重复性好。It has the advantages of simple operation, small damage, high survival rate and good repeatability.	夹持时间差异大,夹力大小不易控制,损伤程度难以精准定量。It is difficult to control the clamping force and accurately quantify the degree of damage	研究 RGC 的死亡和存活过程,以及轴突再生。适用于药物修复作用研究。To study the death and survival process of RGC and axon regeneration. It is suitable for the study of drug repair.	[17-24]
	视神经牵拉模型 Optic nerve traction model	鼠,兔 Rat,rabbit	暴露视神经+牵拉 Expose and stretch the optic nerve	器械简单,受力精准,损伤程度可控。Operation apparatus is simple, the damage degree of the animal is accurate and the damage degree is controllable.	作用力和作用时间不统一。Force and time are not unified.	适用于药物修复作用研究。Suitable for the study of drug repair.	[25-27]
	视神经慢性压迫模型 Optic nerve compression model	猫,兔 Cat,rabbit	暴露视神经孔+放置压迫物 Expose the optic nerve foramen and place an compression	操作简单,可模拟出外伤后视神经血肿、周围组织水肿对视神经的压迫作用。Operation is simple and can simulate the oppressive effect of optic nerve hematoma and surrounding tissue edema on optic nerve after trauma.	损伤程度难以定量,易于感染。It is difficult to quantify the degree of injury and easy to infect.	研究 TON 后的继发性损伤。Researches on the secondary injury after TON.	[29-30]
	眼冲击伤模型 Blast injury model	鼠 Rat	气压冲击对准眼球爆破 Barometric shock waves hit the eyeballs	完美模拟爆炸冲击伤模型,对侧眼受影响不大。Model of blast injury was perfectly simulated, and the contralateral eye was not affected.	死亡率高,视网膜组织破化严重。Mortality is high and the retinal tissue is seriously damaged.	爆炸冲击伤方向 Researches on blast injury	[32]
间接损伤模型 Indirect traumatic optic neuropathy, ITON	眼部撞击模型 Impact injury model	鼠,兔 Rat,rabbit	撞击头部或视神经周围组织 Use the device to hit the head or the tissue around the optic nerve	损伤程度可量化控制,可产生不同严重程度 TON;对侧眼损伤小,可作为完美对照;并发症少。Degree of injury can be quantified, which can produce ton of different severity; the contralateral eye injury is small, which can be used as a perfect control; in addition, there are fewer complications.	需要专用设备或设置平台。Special equipment or platform is needed.	间接损伤 TON Researches on indirect damage model	[33-35]
	超声诱导 TON 模型 Sonication-induced TON model	鼠 Rat	超声波刺激眶上脊 Ultrasound was applied to the supraorbital ridge	触发轴突变性和 RGC 死亡的同时保留完好的组织超微结构;可研究涉及单侧或双侧视神经的不同程度损伤。While causing axonal degeneration and death of RGC, intact tissue ultrastructure was preserved. It can be used to study the different degree of unilateral or bilateral optic nerve injury.	设备昂贵,对侧眼对照效果差。Equipment is expensive and the contrast effect is poor.	RGC 存活和轴突再生方面,可进行单侧或双侧视神经损伤研究。In terms of RGC survival and axon regeneration, unilateral or bilateral optic nerve injury can be studied.	[36]

参考文献：

[1] Levin LA, Beck RW, Joseph MP, et al. The treatment of traumatic optic neuropathy: the international optic nerve trauma study [J]. Ophthalmology, 1999, 106(7): 1268-1277.

[2] Sarkies N. Traumatic optic neuropathy [J]. Eye (Lond), 2004, 18(11): 1122-1125.

[3] Anderson RL, Panje WR, Gross CE. Optic nerve blindness following blunt forehead trauma [J]. Ophthalmology, 1982, 89(5): 445-455.

[4] Bastakis GG, Ktena N, Karagogeos D, et al. Models and treatments for traumatic optic neuropathy and demyelinating optic neuritis [J]. Dev Neurobiol, 2019, 79(8): 819-836.

[5] Li HJ, Sun ZL, Yang XT, et al. Exploring optic nerve axon regeneration [J]. Curr Neuropharmacol, 2017, 15(6): 861-873.

[6] Liu Y, Zhong H, Bussan EL, et al. Early phosphoproteomic changes in the retina following optic nerve crush [J]. Exp Neurol, 2020, 334: 113481.

[7] Magharious MM, D´Onofrio PM, Koeberle PD. Optic nerve transection: a model of adult neuron apoptosis in the central nervous system [J]. J Vis Exp, 2011, 12(51): 2241.

[8] Berkelaar M. Axotomy results in delayed death and apoptosis of retinal ganglion cells in adult rats [J]. J Neurosci, 1994, 14(7): 4368-4374.

[9] Villegas-Pérez MP, Vidal-Sanz M, Bray GM, et al. Influences of peripheral nerve grafts on the survival and regrowth of axotomized retinal ganglion cells in adult rats [J]. J Neurosci, 1988, 8(1): 265-280.

[10] Villegas-Pérez MP, Vidal-Sanz M, Rasminsky M, et al. Rapid and protracted phases of retinal ganglion cell loss follow axotomy in the optic nerve of adult rats [J]. J Neurobiol, 1993, 24(1): 23-36.

[11] Park KK, Liu K, Hu Y, et al. Promoting axon regeneration in the adult CNS by modulation of the PTEN/mTOR pathway [J]. Science, 2008, 322(5903): 963-966.

[12] Smith PD, Sun F, Park KK, et al. SOCS3 deletion promotes optic nerve regeneration *in vivo* [J]. Neuron, 2009, 64(5): 617-623.

[13] 刘茜, 黎韦华, 黄冰, 等. 玻璃体腔注射对裸小鼠视网膜组织形态学的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(7): 32-35, 94.

[14] Kügler S, Klöcker N, Kermer P, et al. Transduction of axotomized retinal ganglion cells by adenoviral vector administration at the optic nerve stump: an *in vivo* model system for the inhibition of neuronal apoptotic cell death [J]. Gene Ther, 1999, 6(10): 1759-1767.

[15] Lingor P, Koeberle P, Kügler S, et al. Down-regulation of apoptosis mediators by RNAi inhibits axotomy-induced retinal ganglion cell death *in vivo* [J]. Brain, 2005, 128(3): 550-558.

[16] Koeberle PD, Gauldie J, Ball AK. Effects of adenoviral-mediated gene transfer of interleukin-10, interleukin-4, and transforming growth factor-beta on the survival of axotomized retinal ganglion cells [J]. Neuroscience, 2004, 125(4): 903-920.

[17] Tang Z, Zhang S, Lee C, et al. An optic nerve crush injury murine model to study retinal ganglion cell survival [J]. J Vis Exp, 2011, 50: 2685.

[18] Cho KS, Yang L, Lu B, et al. Re-establishing the regenerative potential of central nervous system axons in postnatal mice [J]. J Cell Sci, 2005, 118(5): 863-872.

[19] Li Y, Schlamp CL, Nickells RW. Experimental induction of retinal ganglion cell death in adult mice [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999, 40(5): 1004-1008.

[20] Templeton JP, Geisert EE. A practical approach to optic nerve crush in the mouse [J]. Mol Vis, 2012, 18: 2147-2152.

[21] Ohlsson M, Mattsson P, Svensson M. A temporal study of axonal degeneration and glial scar formation following a standardized crush injury of the optic nerve in the adult rat [J]. Restor Neurol Neurosci, 2004, 22(1): 1-10.

[22] Templeton JP, Nassr M, Vazquez-Chona F, et al. Differential response of C57BL/6J mouse and DBA/2J mouse to optic nerve crush [J]. BMC Neurosci, 2009, 10: 90.

[23] Vázquez-Chona FR, Lu L, Williams RW, et al. Genomic loci modulating the retinal transcriptome in wound healing [J]. Gene Regul Syst Bio, 2008, 1:327-348.

[24] Ma K, Xu L, Zhang H, et al. Effect of brimonidine on retinal ganglion cell survival in an optic nerve crush model [J]. Am J Ophthalmol, 2009, 147(2): 326-331.

[25] Gennarelli TA, Thibault LE, Tipperman R, et al. Axonal injury in the optic nerve: a model simulating diffuse axonal injury in the brain [J]. J Neurosurg, 1989, 71(2): 244-253.

[26] 王开仕, 王正敏. 视神经牵拉伤的实验研究 [J]. 上海医学, 2002, 25(8): 479-483.

[27] 谷新怡, 周剑, 赵朋波, 等. 横向定量牵拉法制作大鼠视神经精确损伤模型 [J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(9): 1625-1628.

[28] 徐丽, 夏德昭, 李富君. 复明中药对牵拉性视神经损伤后视神经及血中 SODMDA 水平的影响 [J]. 中国实用眼科杂志, 1998, 16(12): 18-20.

[29] 吕立权, 朱爱红, 楼美清, 等. 猫慢性视神经损伤模型的建立及病理学的动态变化 [J]. 中华医学杂志, 2006, 86(31): 2177-2181.

[30] 吴昆旻, 李泽卿, 王秋萍, 等. 外伤性视神经损伤兔动物模型建立的实验研究 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2006, 12(6): 414-417.

[31] Lin J, Hu W, Wu Q, et al. Analysis of prognostic factors for the indirect traumatic optic neuropathy underwent endoscopic transnasal optic canal decompression [J]. J Craniofac Surg, 2020, 31(5): 1266-1269.

[32] Hines-Beard J, Marchetta J, Gordon S, et al. A mouse model of ocular blast injury that induces closed globe anterior and posterior pole damage [J]. Exp Eye Res, 2012, 99: 63-70.

[33] 王一, 周继红, 许立军, 等. 间接视神经损伤动物模型的研制 [J]. 中华创伤杂志, 1999, (4): 47-49.

[34] 张琳琳, 吕瀛娟, 于荣国, 等. 标准化大鼠外伤性视神经损伤动物模型建立 [J]. 眼外伤职业眼病杂志, 2008, 30(12): 913-917.

[35] Ibrahim AS, Elmasry K, Wan M, et al. A controlled impact of optic nerve as a new model of traumatic optic neuropathy in mouse [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(13): 5548-5557.

[36] Tao W, Dvoriantchikova G, Tse BC, et al. A novel mouse model of traumatic optic neuropathy using external ultrasound energy to achieve focal, indirect optic nerve injury [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11779.

[37] Camp AS, Ruggeri M, Munguba GC, et al. Structural correlation between the nerve fiber layer and retinal ganglion cell loss in mice with targeted disruption of the Brn3b gene [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(8): 5226-5532.

[38] Saul AB, Cui X, Markand S, et al. Detailed electroretinographic findings in rd8 mice [J]. Doc Ophthalmol, 2017, 134(3): 195-203.

[39] Pérez de Lara MJ, Santano C, Guzmán-Aránguez A, et al. Assessment of inner retina dysfunction and progressive ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma [J]. Exp Eye Res, 2014, 122: 40-49.

[40] 李学东, 陈家康, 覃军, 等. 丙泊酚干预对大鼠视神经损伤的影响及机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(7): 42-47.

[41] Ford RL, Lee V, Xing W, et al. A 2-year prospective surveillance of pediatric traumatic optic neuropathy in the United Kingdom [J]. J AAPOS, 2012, 16(5): 413-417.

〔收稿日期〕2020-12-27

(上接第 107 页)

[5] 孙凤卫, 张媛, 张罗. 局部变应性鼻炎研究进展 [J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 43(6): 315-319.

[6] Tanaka K, Okamoto Y, Nagaya Y, et al. A nasal allergy model developed in the guinea pig by intranasal application of 2,4-toluene diisocyanate [J]. Int Arch Allergy Appl Immunol, 1988, 85(4): 392-397.

[7] 锡琳, 张罗, 张伟. 变应性鼻炎动物模型若干问题 [J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 32(2): 81-84.

[8] Takeda K, Gelfand EW. Mouse models of allergic diseases [J]. Curr Opin Immunol, 2009, 21(6): 660-665.

[9] 冯林. 过敏性紫癜(HSP)患者外周血中过敏毒素 C5a 含量的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2009.

[10] Pabst R. Animal models for asthma: controversial aspects and unsolved problems [J]. Pathobiology, 2002, 70(5): 252-254.

[11] 陈柏文, 瞿申红, 李敏, 等. 局部变应性鼻炎小鼠模型的建立与研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(7): 533-537.

[12] Kato Y, Akasaki S, Muto-Haenuki Y, et al. Nasal sensitization with ragweed pollen induces local-allergic-rhinitis-like symptoms in mice[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e103540.

[13] 栾兆磊, 王雨农, 王洪田. 变应性鼻炎动物模型的研究进展 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(13): 1090-1094.

[14] 苗明三, 项丽玲, 苗艳艳. 变应性鼻炎动物模型制备规范(草案) [J]. 中草药, 2018, 49(1): 50-57.

[15] 张志明. 真菌变应原致变应性鼻炎豚鼠动物模型的建立和 Eotaxin 基因在上下呼吸道黏膜中的表达 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2005.

[16] Kato A. Group 2 innate lymphoid cells in airway diseases [J]. Chest, 2019, 156(1): 141-149.

[17] Rondón C, Campo P, Herrera R, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis [J]. Allergy Clin Immunol, 2011, 128(6): 1192-1197.

[18] Rondón C, Campo P, Zambonino MA, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis [J]. Allergy Clin Immunol, 2014, 133(4): 1026-1031.

〔收稿日期〕2020-12-08