



## • 特约综述 •

## 神经病理性疼痛动物模型的选择与建立 \*

殷利军<sup>1,2,3,4,5</sup> 陈辉<sup>1,2,3,4</sup> 熊利泽<sup>1,2,3,4</sup> △

(<sup>1</sup>同济大学附属上海市第四人民医院麻醉与围术期医学科, 上海 200434; <sup>2</sup>上海市麻醉与脑功能调控重点实验室, 上海 200434; <sup>3</sup>同济大学附属上海市第四人民医院脑功能与人工智能转化研究所, 上海 200434; <sup>4</sup>同济大学麻醉与围术期医学临床研究中心, 上海 200434; <sup>5</sup>宁波市妇女儿童医院麻醉科, 宁波 315012)

**摘要** 神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是临幊上最幊见的难治性慢性疼痛, 已成为最具挑战性的公共健康问题之一。由于 NP 发病率高, 致病机制复杂且尚未完全阐明, 目前尚无有效的治疗和预防策略, 严重影响病人的生活质量与身心健康。因此, 有必要进一步深入研究 NP 的致病机制, 为 NP 的治疗提供更多证据。选择与建立合适的疼痛动物模型是 NP 机制研究中需要解决的关键问题。目前动物模型多根据 NP 病因进行分类, 不利于研究者对动物模型的筛选比较与建模。本文基于神经受损的方式, 如单次损伤、持续损伤、全身疾病或药物诱导损伤等, 对常见 NP 模型的动物选择和分类进行总结, 以期为 NP 研究中动物模型的选择与建立提供有益的参考。

**关键词** 神经病理性疼痛; 动物模型; 痛觉超敏; 疼痛评估

### Selection and establishment of animal models of neuropathic pain \*

YIN Lijun<sup>1,2,3,4,5</sup>, CHEN Hui<sup>1,2,3,4</sup>, XIONG Lize<sup>1,2,3,4</sup> △

(<sup>1</sup> Department of Anesthesiology and Perioperative medicine, Shanghai Fourth People's Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200434, China; <sup>2</sup> Shanghai Key Laboratory of Anesthesiology and Brain Functional Modulation, Shanghai 200434, China; <sup>3</sup> Translational Research Institute of Brain and Brain-Like Intelligence, Shanghai Fourth People's Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200434, China; <sup>4</sup> Clinical Research Center for Anesthesiology and Perioperative Medicine, Tongji University, Shanghai 200434, China; <sup>5</sup> Department of Anesthesiology, Ningbo Women and Children's Hospital, Ningbo 315012, China)

**Abstract** Neuropathic pain (NP) is the most common refractory chronic pain in clinical practice and has become one of the most challenges in public health. NP has a relatively high incidence, the mechanism underlying the pathogenesis of NP is complex and remains to be elucidated, and thus there is no effective strategy for the treatment and prevention of NP, which has a serious impact on the quality of life and physical and mental health of patients. Therefore, it is necessary to further investigate the pathogenic mechanism of NP to provide more evidence for the treatment of NP. The selection and establishment of appropriate pain animal model are a key issue in the investigation of pathogenic mechanism of NP. Currently, animal models are mostly classified according to the etiology of NP, which is not conducive to the screening, comparison and modeling of animal models. Based on the types of nerve injury, such as single injury, persistent injury, systemic diseases or drug-induced injury, we summarize the selection and classification of common NP animal models, in order to provide useful reference for the selection and establishment of animal models for future NP studies.

**Keywords** neuropathic pain; animal model; allodynia; pain assessment

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是由躯体感觉系统的损伤或疾病引起的疼痛<sup>[1]</sup>, 表现为自发痛,

伴或不伴诱发痛, 如持续灼痛、刺痛、阵发性疼痛、冷或触摸诱发的异位痛等<sup>[2]</sup>。研究报道, 普通人群

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (81971042)

△ 通信作者 熊利泽 mzxlz@126.com



NP 的发病率为 6.9%~10%，且疼痛与特定神经系统疾病的关联程度各不相同<sup>[3]</sup>。即使相同病因所致的 NP 病人，其疼痛的症状和体征也有可能不同。由于 NP 发病率高、治疗手段有限，疗效也不尽如人意，因而给病人的生活质量和身心健康造成了显著影响，故一直是临床与基础研究的热点<sup>[4]</sup>。

NP 缺乏有效的治疗手段，且一线药物疗效并不满意<sup>[2,4]</sup>，可能与其致病机制尚未完全阐明有关。因此，选择与建立合适的动物模型对 NP 致病机制进行深入研究具有十分重要意义。目前动物模型多根据 NP 病因进行分类，如外周神经损伤或疾病、中枢神经损伤或疾病、病毒、药物和代谢异常等，不利于研究者对动物模型的筛选比较以及建模。故本文拟根据神经受损的不同方式，如单次损伤、持续损伤、全身疾病或药物诱导损伤等，对常用 NP 模型的动物选择和分类进行总结论述，以期为动物模型的选择与建立提供参考，从而构建出更加符合 NP 的动物模型，为 NP 的致病机制研究奠定基础。

### 一、NP 实验动物的选择

实验动物种类繁多<sup>[5]</sup>。灵长类动物与人类高度相似，能较完整地模拟疾病进程，是 NP 模型理想动物，但受来源、饲养、成本和伦理等限制，使用较少。猪、犬等动物可用于 NP 研究，也因饲养、繁殖、伦理及尚无客观痛觉评估工具，而较少使用。目前，NP 模型构建中使用最广泛的是啮齿类动物，其优势包括来源充足、繁殖快、体型适中、成本低、饲养和观察方便，可进行大样本的研究。另外，啮齿类动物研究具有较好地可重复性实验、结果可靠，便于向临床转化。

此外，动物性别和品系<sup>[6]</sup>对研究也有影响。脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 模型中，雌雄 NP 大鼠均存在热痛觉过敏，但仅雄性表现出机械性痛觉过敏<sup>[7]</sup>；而雌雄 SCI 小鼠出现 NP 的概率几乎相同<sup>[8]</sup>。另外，不同化疗药导致的 NP 成功率和稳定性也相差甚远，可能受品系与性别的影响。化疗诱导 NP 模型中，紫杉醇处理的 C57BL/6 雌性小鼠、CD1 雄性小鼠以及顺铂处理的 C57BL/6 雄性小鼠，NP 发病率较为稳定<sup>[9]</sup>。

### 二、NP 常见动物模型的分类与选择

#### 1. 单次神经损伤模型

##### (1) 皮肤肌肉切口牵拉 (skin/muscle-incision and retraction, SMIR) 模型

SMIR 模型<sup>[10]</sup>最早由 Flatters 开发，模拟术中牵拉切口与外周神经导致的持续性痛觉过敏，疼痛持续至少 4 周，是研究术后慢性疼痛较好的模型，主要表现为痛觉过敏和诱发痛。术后 1~3 天即出

现机械性疼痛阈值下降，术后 12 天最为显著，至少持续 22 天，术后 32 天完全消失。Flatters 使用 von Frey 刺激后爪中心（非隐神经支配区域）评估疼痛，说明 SMIR 痛觉过敏可能与外周或中枢敏化密切相关<sup>[11]</sup>，这或许能解释为何术后短时镇痛并不能完全消除术后慢性疼痛的现象。SMIR 建模简单，评估疼痛方法成熟，痛觉过敏长达 3 周，可较好地反映术后慢性疼痛。其机制可能与活性氧或炎症反应激活伤害性感受器有关，但仍需进一步研究证实。

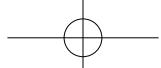
##### (2) 坐骨神经分支选择损伤 (spared nerve injury, SNI) 模型

大鼠 SNI 模型首先由 Decosterd 和 Woolf 报道<sup>[12]</sup>。术后早期 (24 h) 和 6 个月，腓肠神经支配区可检测到持续、重复的机械痛超敏和冷热觉超敏。SNI 疼痛和并发症的可能原因有：①早期可能与神经损伤诱发中枢敏化有关；②中期可能与异位兴奋性及传入去抑制有关；③晚期可能与维持神经性疼痛敏感结构变化有关<sup>[12]</sup>。此外，SNI 大鼠的疼痛变化也具有时间依赖性。

小鼠 SNI 模型中疼痛也比较稳定。Cichon 等<sup>[13]</sup>研究显示，SNI 小鼠出现一致、可重复和持久的机械痛超敏、冷热痛超敏。SNI 小鼠术后 2 天即出现机械痛超敏，至少持续 4 周，甚至可达 19 周，但早期的疼痛有可能由炎症所导致，因为假手术小鼠也存在该现象。Bilbao 等<sup>[14]</sup>研究发现，与假手术小鼠相比，SNI 小鼠术后 7 天出现机械痛觉和冷痛觉超敏，术后 12 周达到峰值。上述研究表明，SNI 小鼠疼痛慢性化存在以诱发痛反应增强为特征的时间阶段。SNI 优点：①易暴露坐骨神经及其分支；②可重复性好，因损伤神经纤维类型和数目一致，个体差异小；③存在稳定、持久的机械痛超敏、冷热痛超敏；④ SNI 能真实再现许多 NP 的临床特征。然而，SNI 模型导致腓总神经和胫神经损伤，为更准确地评估腓肠神经支配的后足外侧，需重复进行撤足试验。

##### (3) 脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 模型

脊髓损伤是 NP 最常见的原因之一，建模方法繁多<sup>[15]</sup>，如脊髓压迫、脊髓完切或半切、光化学诱导缺血、脊髓挤压、挫伤或兴奋性神经毒素等。目前多选胸腰脊髓，由重量下降技术构建，表面出血可证实脊髓损伤。术后 1 周，SCI 大鼠出现适度的机械痛超敏和持久的热痛过敏<sup>[7]</sup>，持续到术后 30 天运动恢复<sup>[16]</sup>。表明 SCI 与自发痛和诱发痛有关，可导致痛觉过敏和痛觉超敏。小鼠的 SCI 模型也较为稳定。但有研究发现，SCI 小鼠可出现机械痛超敏和热痛过敏，而 NP 相关行为未出现显著变化<sup>[8]</sup>。



SCI 的另一特征是存在性别差异。SCI 模型中，雌雄 NP 大鼠均存在热痛觉过敏，但只有雄性表现出机械性痛觉过敏<sup>[7]</sup>，而雌雄 SCI 小鼠产生 NP 的概率几乎相同<sup>[8]</sup>。此外，SCI 制备方法简单易行、成本低，接近临床的 SCI 过程，但是重物下落点不易控制，且可能会向上弹起，对脊髓造成二次损伤。

## 2. 持续神经损伤模型

### (1) 坐骨神经慢性压迫性损伤 (chronic constriction injury, CCI) 模型

CCI 模型首先由 Bennett 和 Xie 报道<sup>[17]</sup>，模拟了结扎线所致的免疫反应，引起神经水肿、神经压迫、神经外炎性病变及 Wallerian 变性<sup>[18]</sup>，目前仍被广泛使用。术后大鼠出现类似 NP 行为，存在自发痛<sup>[19]</sup>；术后 24 h 出现痛觉超敏；术后 1 周出现机械痛超敏、热痛过敏、冷觉诱发痛、过度舔、警戒、跛行以及避免将体重放在患侧等疼痛症状，持续至少 7 周。CCI 小鼠也存在痛觉过敏和痛觉超敏<sup>[20]</sup>。

CCI 造成周围神经病变，是同时伴随炎性痛的复合模型，方法简单，与 NP 病人表现接近；模型动物可出现运动受限，症状出现早且持续时间长。结扎线的不同，会影响伤害反应，如铬肠线结扎可引起炎症反应，这与临床神经损伤伴炎症反应的现象相符<sup>[21]</sup>，是目前最常用的 NP 模型。构建 CCI 模型成功的关键是结扎松紧度，松紧度不同则神经损伤程度也不同，进而导致行为学差异。CCI 模型的缺点是铬肠线的结扎手法和松紧度难以量化，造成动物行为学个体差异大；坐骨神经包含感觉和运动神经，结扎会导致运动障碍；铬肠线轻扎对神经机械伤害较小，机械痛敏不如 SNI 模型明显。

### (2) 慢性压迫背根神经节 (chronic compression of the dorsal root ganglion, CCD) 模型

CCD 模型首先由 Hu 和 Xing 报道<sup>[22]</sup>，模拟背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 或神经根受压或继发炎症所致的坐骨神经痛。术后 1 天大鼠出现明显行为学改变，表现为机械痛过敏和热痛过敏，伴自发痛，即术侧后肢出现抬足舔足等，术后 2 周疼痛显著，可持续 6~8 周。CCD 操作简单、成功率高，可有效模拟椎旁组织炎症和/或压迫造成的疼痛及病理生理改变，出现稳定的自发痛和诱发痛症状<sup>[23]</sup>。CCD 优点：完全保留外周初级神经传入和传出功能，且 DRG 神经元胞体受到直接持续压迫和炎症刺激，与根性痛病人的情况相似。缺点是置入钢棒会随动物运动产生轻微移位，随实验周期延长可能出现钢棒脱落等；分离椎旁软组织暴露椎间孔时，增加了造模难度，且易出现术后感染等问题。

### (3) 脊神经结扎 (spinal nerve ligation, SNL) 模型

SNL 模型首先由 Kim 和 Chung 报道<sup>[24]</sup>，模拟了脊神经根性痛的病理改变。一种方式为分别结扎 L<sub>5</sub> 和 L<sub>6</sub> 脊神经，术后 1~2 天出现机械痛超敏、热痛过敏和自发痛，持续 4 个月；另一种建模方式<sup>[25]</sup>是仅结扎 L<sub>5</sub> 脊神经，但其 NP 症状较轻。Kiso 等<sup>[26]</sup>在小鼠 (L<sub>5</sub>~L<sub>6</sub>) 成功构建了 SNL 模型，建模后出现机械痛超敏，且术后 1 天疼痛行为开始改变，并持续至少 2 个月。

SNL 的症状类似于周围神经损伤后出现的烧灼痛。SNL 优点是结扎部位和结扎强度变异小，主要影响因素来自大鼠个体之间的差异；脊髓损伤和非损伤节段完全分开，更接近临床，有利于比较损伤和非损伤节段的初级传入是否以及如何参与疼痛发生和慢性化。SNL 会造成肌肉损伤，操作相对复杂，小鼠造模更困难，且容易发生感染。

### (4) 眶下神经慢性缩窄术 (chronic constriction injury of the infraorbital nerve, ION-CCI) 模型

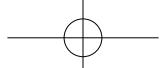
ION-CCI 模型是目前使用最普遍的三叉神经痛动物模型，首先由 Imamura 等<sup>[27]</sup> 报道。最初所有切口都通过口腔内进行，沿颤颤缘做一个约 1 cm 长的切口（始于第一磨牙近端），暴露眶下神经 0.5 cm，用 2 根 4-0 铬线进行结扎，松紧度以延迟神经传导，但不完全阻滞传导为宜，同侧热痛阈显著下降且持续 12 天。后经过改良<sup>[28]</sup>，采用右侧颤骨下缘切开 1 cm，暴露眶下神经后结扎，结果显示，模型组大鼠同侧面部的机械性痛阈明显下降，持续 28 天。该模型成功模拟了临幊上三叉神经受压引起的痛觉敏化，操作简单，痛敏维持时间长。其缺点与 CCI 模型类似，结扎松紧度不易统一，致使神经受损程度不同，导致实验结果差距较大。

## 3. 全身用药神经损伤模型

### (1) 糖尿病性神经病理性疼痛 (diabetic neuropathic pain, DNP) 模型

DNP 是全球最常见的神经病变<sup>[29]</sup>，可导致感觉功能丧失、自发痛、机械痛超敏和痛觉过敏症状。DNP 模型可以采用药物诱导、饮食诱导、转基因等方式构建，最常见的 DNP 模型采用注射链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 构建糖尿病模型<sup>[30]</sup>。研究发现，STZ 注射 1 周后大鼠 C 纤维神经传导速度降低，后爪机械伤害性阈值降低，并出现异常疼痛，持续 2 个多月。STZ 缺点是会导致其他的症状，例如早期高血糖和糖尿病、体重减轻或身体残疾等。

研究显示，病人<sup>[31]</sup>及啮齿动物高脂饮食与 DNP 有联系。糖尿病 db/db 小鼠正常饮食不会引起



DNP, 如饮食中脂肪含量适中, 小鼠就可出现高血糖和神经病变<sup>[32]</sup>。非糖尿病小鼠仅高脂饮食就可诱发糖尿病前期和相关神经病变的症状。表明饮食<sup>[33]</sup>在 DNP 早期动物模型中的重要性。饮食诱导的 DNP 模型缺点是不能模拟糖尿病长达 10 年以上出现的相关并发症, 主要受动物寿命限制, 在动物有限的生命内, 模型不会出现明显的神经病变。

### (2) 带状疱疹后神经痛 (post-herpetic neuralgia, PHN) 模型

目前, 水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 诱发痛仅在大鼠进行了研究, 造模方法较少。1999 年 Fleetwood-Walker 等<sup>[34]</sup>首次注射 VZV 到大鼠足部制备 NP 模型, 目前已被用于疼痛治疗的疗效评估。近期, 有研究<sup>[35]</sup>报道 VZV 接种胡须垫构建面部 PHN 模型, 并研究了机械痛敏和热痛敏的发展过程, 该区域类似于人体的三叉神经上颌支支配区域; 同时, 也已开发出专门评估面部疼痛的测试, 如 PEAP 测试 (大鼠避免有害机械刺激) 和口腔面部刺激测试 (测量感受疼痛时饮水活动的扰动)。面部疼痛模型大鼠的疼痛行为及其发展, 与性别有关<sup>[36]</sup>, 因为雌性和雄性大鼠的疼痛存在显著差异; 与对照组相比, 雌性大鼠的疼痛行为持续时间更长。

针对小鼠采用单纯疱疹病毒<sup>[37]</sup> (herpes simplex viruses, HSV) 构建类似 PHN 的模型。与 VZV 诱导的 PHN 相比, HSV 模型大鼠机械痛超敏的稳定性较差, 但小鼠对 HSV 的易感性更高, 接种后形成的周围神经病变证实了这一点。需要指出的是, 大鼠不是 VZV 的自然宿主, 虽然模型提供了分析感染性 NP 的框架, 重现了非感染性模型的许多特征, 但仍缺乏红疹和病毒血症、病毒在神经节内扩散 (DRG 内长期检测)、细胞介导的炎症反应以及缺乏体内再激活等过程。因此, 急需研究新的 PHN 大鼠模型, 有助于深入探讨 PHN 的致病机制。

### (3) 化疗后周围神经病变模型

化疗后周围神经病变是化疗的严重不良反应之一, 发病率<sup>[38]</sup>为 30%~40%。药物作用于感觉神经, 降低动作电位, 减慢传导速度导致疼痛, 这种疼痛在化疗结束后仍会持续很长一段时间。另外, NP 会导致下调化疗剂量或提前终止化疗, 从而导致癌症复发和降低病人生存率。不同类别的化疗药物均可诱导 NP, 如顺铂<sup>[39]</sup>、长春新碱<sup>[40]</sup>和紫杉醇<sup>[41]</sup>等。

用于构建化疗诱导的 NP 模型最有效和最可靠的药物<sup>[9]</sup>有紫杉醇和顺铂, 其中 3 种模型较为稳定: 紫杉醇处理的 C57BL/6 雌性小鼠、CD1 雄性小鼠和

顺铂处理的 C57BL/6 雄性小鼠。研究<sup>[38]</sup>报告, 顺铂或奥沙利铂处理的小鼠表现出机械性超敏及后爪和尾巴的冷热痛敏。此外, 采用尾静脉注射奥沙利铂诱发 NP 的小鼠, 也会出现机械痛超敏和冷痛超敏。大鼠腹腔注射紫杉醇可引起热痛过敏、机械痛过敏和冷痛过敏, 注射后数天内出现痛觉过敏, 持续数周。研究证实, 奥沙利铂和紫杉醇诱导的癌症疼痛模型动物存在持续疼痛<sup>[9]</sup>。

### 三、小结与展望

NP 是目前最具挑战性的公共健康问题之一。开发有效的 NP 诊断和治疗手段, 依赖于对 NP 机制的深入了解, 其中动物模型是疾病机制研究的重要载体, 理想的动物模型是研究 NP 潜在机制与治疗靶点的良好基础。目前, 尚无单一动物模型可囊括 NP 的所有方面, 但现有模型的多样性为阐明 NP 病理生理机制提供了一种选择。

不同 NP 模型的疼痛行为学和研究结果可能存在差异, 甚至冲突, 主要与神经受损部位、方式、程度和持续时间等不同有关, 因为这些差异导致建模后机体出现不同反应程度和持续时间等病理生理变化, 如 SNL 模型中仅结扎 L<sub>5</sub> 脊神经所致的 NP 症状比分别结扎 L<sub>5</sub> 和 L<sub>6</sub> 脊神经的症状轻。因此, 应根据拟研究的 NP 特征、方向和实验方案, 选择恰当动物模型 (不同模型的优势与不足, 见表 1)。如研究术后早期炎症且未直接损伤神经的术后慢性疼痛, 可选用 SMIR 模型或开胸术后慢性疼痛模型。如果拟研究的 NP 与神经性损伤和炎性损伤有关, 则建议选择 CCI 模型和 CCD 模型, 两者均可模拟 NP 发展过程, 不同的是前者侧重炎性损伤, 后者侧重机械性压迫。此外, 选择时仍需考虑模型的可重复性和稳定性。例如, SCI 模型稳定性较差, 因脊髓损伤程度主要是由打击距离和打击物重量决定, 故加大了建模难度, 需反复练习或准确固定脊髓等来增加造模成功率和稳定性。与 CCI 相比, SNI 模型的可重复性较好, 其主要原因是: SNI 损伤神经纤维类型和数目一致, 故机械痛超敏、冷热痛过敏是稳定的; CCI 构建成功的关键是结扎松紧度, 然而铬肠线结扎手法和松紧力度难以量化, 松紧度不同则神经损伤程度也不同, 进而导致行为学表现差异。

此外, 目前 NP 模型研究中也存在一些问题。首先, 动物模型只是简单模拟了人类 NP 可能的最终临床表现, 而不能反映 NP 的病程进展。其次, 动物无法交流, 绝大多数测试均借助神经反射评估疼痛, 即诱发痛评估 (易受测试者主观影响), 而自发痛评估往往被忽视或不易评估, 目前尚缺乏评

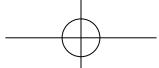


表 1 NP 动物模型的特点总结

受损方式	模型	物种	受损神经	制备	评价指标	优点	缺点	适用研究类型
单次神经损伤模型	SMIR 模型	大鼠	隐神经	皮肤肌肉切口和牵拉	机械性痛阈	稳定性好, 可重复性强, 痛敏时间长	手术切口暴露时间长, 易感染	术后慢性疼痛
	SNI 模型	大鼠 小鼠	胫神经 腓总神经	结扎胫神经和腓总神经, 保留腓肠神经	机械性痛阈、冷热觉超敏	结扎位置一致、重复性好, 个体差异小, 痛敏时间长	操作复杂, 创伤严重, 易感染	慢性外周 NP
	SCI 模型	大鼠	脊髓损伤	重物下坠撞击脊髓中央	机械性痛阈	简单易行, 成本低, 接近临床发病过程	重物落点不易控制, 二次损伤可能	慢性中枢 NP
持续神经损伤模型	CCI 模型	大鼠 小鼠	坐骨神经	坐骨神经结扎	自发痛、机械性、热冷痛阈	操作简单, 痛敏稳定	结扎神经松紧变异性大, 导致损伤程度不同	慢性外周 NP
	CCD 模型	大鼠 小鼠	背根神经节	背根神经节受压	机械性痛阈	保留神经传入传出功能, 接近临床发病过程	植入物易移位, 分离椎旁组织, 操作难度大, 易感染	慢性根性痛
	SNL 模型	大鼠 小鼠	脊神经	L <sub>5</sub> 、L <sub>6</sub> 脊神经结扎	自发痛、机械性、热痛阈	神经结扎位置和程度一致, 个体差异小	肌肉损伤, 操作复杂, 小鼠更甚, 易感染	慢性根性痛
	ION-CCI 模型	大鼠 小鼠	眶下神经	眶下神经结扎	机械性痛阈	操作简单, 接近临床发病过程	结扎神经松紧变异性大, 导致损伤程度不同	慢性继发头痛
全身用药神经损伤模型	DNP 模型	大鼠 小鼠	周围神经	周围神经病变	自发痛、机械性、热痛阈	痛敏维持时间长	出现糖尿病早期症状, 自发痛难以量化	疾病介导 NP
	PHN 模型	大鼠 小鼠	周围神经	周围神经病变	机械性痛阈、热痛阈	出现可测量、维持时间长的疼痛行为学	无法模拟临床 PHN 的发展过程	传染性 NP
	化疗后 NP 模型	大鼠 小鼠	周围神经	感觉神经病变	机械性痛阈、热痛阈	简单、经济、稳定	不良反应大, 可导致运动损伤, 扰乱行为学结果	药物介导 NP

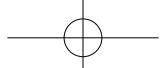
估机械、冷热痛敏的统一标准。最后, NP 病人多伴有焦虑、失眠甚至抑郁等, 与疼痛有相互促进作用, 影响临床诊疗。因此, 开发有效的、针对 NP 模型动物的相关评估, 对于模型的研究也至关重要, 是未来 NP 研究的一个方向,

综上所述, 动物模型在研究 NP 致病机制中发挥了关键作用, 但仍存在诸多问题, 因此选择模型时, 应结合模型特点与临床特征, 以便较好地模拟 NP 发病过程, 有利于机制探究。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain[J]. Pain, 2019, 160(1):53-59.
- [2] 庞森一, 马奕然, 王培培, 等. NLRP3 炎症小体与神经病理性疼痛关系的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(10):776-782.
- [3] Bouhassira D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology[J]. Rev Neurol (Paris), 2019, 175(1-2): 16-25.
- [4] 安建雄, 张建峰. 周围神经病理性疼痛新学说: 全神经损伤 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(10):724-732.
- [5] Abboud C, Duveau A, Bouali-Benazzouz R, et al. Animal models of pain: diversity and benefits[J]. J Neurosci Methods, 2021, 348:108997.
- [6] Mogil JS. Qualitative sex differences in pain processing: emerging evidence of a biased literature[J]. Nat Rev Neurosci, 2020, 21(7):353-365.
- [7] Gaudet AD, Ayala MT, Schleicher WE, et al. Exploring acute-to-chronic neuropathic pain in rats after contusion spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2017, 295:46-54.
- [8] McFarlane K, Otto TE, Bailey WM, et al. Effect of sex on motor function, lesion size, and neuropathic pain after contusion spinal cord injury in mice[J]. J Neurotrauma, 2020, 37(18):1983-1990.
- [9] Gadgil S, Ergun M, van den Heuvel SA, et al. A systematic summary and comparison of animal models for chemotherapy induced (peripheral) neuropathy (CIPN)[J]. PLoS One, 2019, 14(8):e0221787.
- [10] Flatters SJ. Characterization of a model of persistent postoperative pain evoked by skin/muscle incision and retraction (SMIR)[J]. Pain, 2008, 135(1-2):119-130.
- [11] Pogatzki-Zahn E, Segelcke D, Zahn P. Mechanisms of acute and chronic pain after surgery: update from findings in experimental animal models[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2018, 31(5):575-585.
- [12] Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain[J]. Pain, 2000, 87(2):149-158.
- [13] Cichon J, Sun L, Yang G. Spared nerve injury model of neuropathic pain in mice[J]. Bio Protoc, 2018, 8(6):e2777.



- [14] Bilbao A, Falfan-Melgoza C, Leixner S, *et al*. Longitudinal structural and functional brain network alterations in a mouse model of neuropathic pain[J]. *Neuroscience*, 2018, 387:104-115.
- [15] Spaulding EL, Hines TJ, Bais P, *et al*. The integrated stress response contributes to tRNA synthetase-associated peripheral neuropathy[J]. *Science*, 2021, 373(6559):1156-1161.
- [16] Mata-Bermudez A, Diaz-Ruiz A, Burelo M, *et al*. Dapsone prevents allodynia and hyperalgesia and decreased oxidative stress after spinal cord injury in rats[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2021, 46(19):1287-1294.
- [17] Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man[J]. *Pain*, 1988, 33(1):87-107.
- [18] Vafaei AA, Safakhan HA, Jafari S, *et al*. Role of cannabinoid receptors in crocin-induced hypoalgesia in neuropathic pain in rats[J]. *J Exp Pharmacol*, 2020, 12:97-106.
- [19] Yamamoto S, Egashira N. Drug repositioning for the prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a mechanism-and screening-based strategy[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:607780.
- [20] Zhang G, Liu N, Zhu C, *et al*. Antinociceptive effect of isoorientin against neuropathic pain induced by the chronic constriction injury of the sciatic nerve in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75:105753.
- [21] Borges JP, Mekhail K, Fairn GD, *et al*. Modulation of pathological pain by epidermal growth factor receptor[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:642820.
- [22] Hu SJ, Xing JL. An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat[J]. *Pain*, 1998, 77(1):15-23.
- [23] Wang Y, Huo F. Inhibition of sympathetic sprouting in CCD rats by lacosamide[J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(9):1641-1650.
- [24] Ho Kim S, Mo Chung J. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat[J]. *Pain*, 1992, 50(3):355-363.
- [25] Yang PP, Chueh SH, Shie HL, *et al*. Effects of hericium erinaceus mycelium extracts on the functional activity of purinoceptors and neuropathic pain in mice with L<sub>5</sub> spinal nerve ligation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:2890194.
- [26] Kiso T, Watabiki T, Tsukamoto M, *et al*. Pharmacological characterization and gene expression profiling of an L<sub>5</sub>/L<sub>6</sub> spinal nerve ligation model for neuropathic pain in mice[J]. *Neuroscience*, 2008, 153(2):492-500.
- [27] Imamura Y, Kawamoto H, Nakanishi O. Characterization of heat-hyperalgesia in an experimental trigeminal neuropathy in rats[J]. *Exp Brain Res*, 1997, 116(1):97-103.
- [28] Li Y, Jiao H, Ren W, *et al*. TRESK alleviates trigeminal neuralgia induced by infraorbital nerve chronic constriction injury in rats[J]. *Mol Pain*, 2019, 15:1744806919882511.
- [29] Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(10):86.
- [30] Hossain MJ, Kendig MD, Letton ME, *et al*. Peripheral neuropathy phenotyping in rat models of type 2 diabetes mellitus: evaluating uptake of the neurodiab guidelines and identifying future directions[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(2):198-221.
- [31] Singleton JR, Foster-Palmer S, Marcus RL. Exercise as treatment for neuropathy in the setting of diabetes and prediabetic metabolic syndrome: a review of animal models and human trials[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2022, 18(5):e230921196752.
- [32] Yuan P, Song F, Zhu P, *et al*. Poly (ADP-ribose) polymerase 1-mediated defective mitophagy contributes to painful diabetic neuropathy in the db/db model[J]. *J Neurochem*, 2022, 162(3):276-289.
- [33] Preguica I, Alves A, Nunes S, *et al*. Diet-induced rodent models of diabetic peripheral neuropathy, retinopathy and nephropathy[J]. *Nutrients*, 2020, 12(1):250.
- [34] Fleetwood-Walker SM, Quinn JP, Wallace C, *et al*. Behavioural changes in the rat following infection with varicella-zoster virus[J]. *J Gen Virol*, 1999, 80 (Pt 9): 2433-2436.
- [35] Warner BE, Goins WF, Kramer PR, *et al*. A guide to preclinical models of zoster-associated pain and postherpetic neuralgia[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2023, 438:189-221.
- [36] Kramer PR, Umorin M, Hornung R, *et al*. Sex differences in the role of neurexin 3alpha in zoster associated pain[J]. *Front Integr Neurosci*, 2022, 16: 915797.
- [37] Takasaki I, Nagashima R, Ueda T, *et al*. Fosphenytoin alleviates herpes simplex virus infection-induced provoked and spontaneous pain-like behaviors in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(3):360-363.
- [38] Desforges AD, Hebert CM, Spence AL, *et al*. Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 147:112671.
- [39] Acklin S, Sadhukhan R, Du W, *et al*. Nicotinamide riboside alleviates cisplatin-induced peripheral neuropathy via SIRT2 activation[J]. *Neurooncol Adv*, 2022, 4(1):vdac101.
- [40] Li AL, Crystal JD, Lai YY, *et al*. An adolescent rat model of vincristine-induced peripheral neuropathy[J]. *Neurobiol Pain*, 2021, 10:100077.
- [41] Wang J, Zhou F, Zhang S, *et al*. Participation of transient receptor potential vanilloid 1 in the analgesic effect of duloxetine for paclitaxel induced peripheral neuropathic pain[J]. *Neurosci Lett*, 2022, 773:136512.