

## · 综述 ·

## 多种神经病理性疼痛大鼠模型的对比评价

张秀娟 郭铁成

华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科, 武汉 430030

通信作者: 郭铁成, Email: tchguo@yahoo.com

【摘要】 为阐明神经病理性疼痛的发病机制、改善疼痛治疗效果, 应选择合适的动物模型进行基础研究。而现有的神经病理性疼痛动物模型种类繁多, 优劣不一。据此, 本综述将对几种常用的神经病理性疼痛动物模型进行比较, 为神经病理性疼痛基础实验选择动物模型提供参考依据。

【关键词】 神经病理性疼痛; 动物模型; 大鼠

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.08.022

根据国际疼痛研究协会的最新定义(International Association for the Study of Pain, IASP), 神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)是指躯体感觉系统损伤或疾病造成的疼痛<sup>[1]</sup>。NP是一种顽固性慢性疼痛, 其临床表现为自发痛(即不受外界刺激时即出现的疼痛)、痛觉过敏(一定强度的痛觉刺激诱发的过度疼痛反应)和痛觉超敏(非疼痛刺激, 如一般的触觉或温度觉刺激, 诱发的疼痛反应), 疼痛性质多为烧灼样、刀割样等锐痛<sup>[2-3]</sup>。调查研究发现, NP在一般人群的发病率约为6.9~10%<sup>[4]</sup>, 该病患者长期受疼痛困扰, 生活质量明显下降, 易引发抑郁、焦虑等多种心理障碍, 甚至自残自杀, 同时也会给患者及其家庭带来沉重的经济负担<sup>[5-6]</sup>。研究表明, 现有针对NP的治疗方法效果并不理想, 其主要原因是神经其发病机制尚未完全明了<sup>[7-8]</sup>, 因此进行基础实验, 阐明NP的发病机制, 对寻找安全有效的治疗方法十分必要<sup>[9]</sup>。

基础研究中, 动物实验是最主要的手段<sup>[7]</sup>, 可使研究者更方便地进行行为学观察和蛋白水平等分子学检测。因此, 构建理想的动物模型对整个实验极为关键。合适的NP动物模型应满足以下要求: ①疼痛行为可测量; ②模型可重复性高, 损伤程度均一; ③损伤最大程度局限于“神经水平”, 尽量减少炎症等非神经性因素; ④病因及疼痛表现应尽可能符合临床<sup>[10-11]</sup>。本文将对常用的大鼠NP模型进行介绍。

### 外周性 NP 模型

外周性NP模型是指直接或间接损伤外周神经构建的NP模型。此类模型主要损伤坐骨神经干及其分支, 或L<sub>4</sub>~L<sub>6</sub>脊神经根, 但因L<sub>4</sub>脊神经根含有大量运动纤维, 损伤后不利于疼痛行为学评估, 故多选择L<sub>5</sub>或L<sub>6</sub>神经根<sup>[12]</sup>。根据损伤位置分类, 常见外周性NP模型包括坐骨神经慢性压迫性损伤模型(chronic constriction injury of sciatic nerve, CCI), 坐骨神经部分损伤模型(partial sciatic ligation, PSL), 坐骨神经分支选择损伤模型(spared nerve injury, SNI), L<sub>5</sub>/L<sub>6</sub>脊神经根结扎模型(spinal nerve ligation, SNL)和L<sub>5</sub>脊神经前根切断模型(lumbar 5 ventral root transection, L<sub>5</sub>VRT), 详见图1。

#### 一、CCI 模型

CCI模型最早由Bennett等<sup>[13]</sup>于1988年提出, 即在大鼠大腿后外侧沿股骨干作一纵向切口暴露坐骨神经干, 并用4-0铬

制肠线在神经干作4个间距为1mm的轻度结扎环, 结扎强度以神经干表面血液循环受阻但不闭塞为宜。术后24h内即可观察到明显的疼痛行为学变化, 包括机械痛敏、热痛敏、冷痛敏, 同时还会出现缩足、舔试患肢、减少患侧承重等类似自发性疼痛的表现<sup>[14, 15]</sup>。行为学改变化在术后5~7d最明显, 4周后开始恢复, 12周时接近术前水平, 但与对照组比较仍有统计学差异<sup>[16]</sup>。

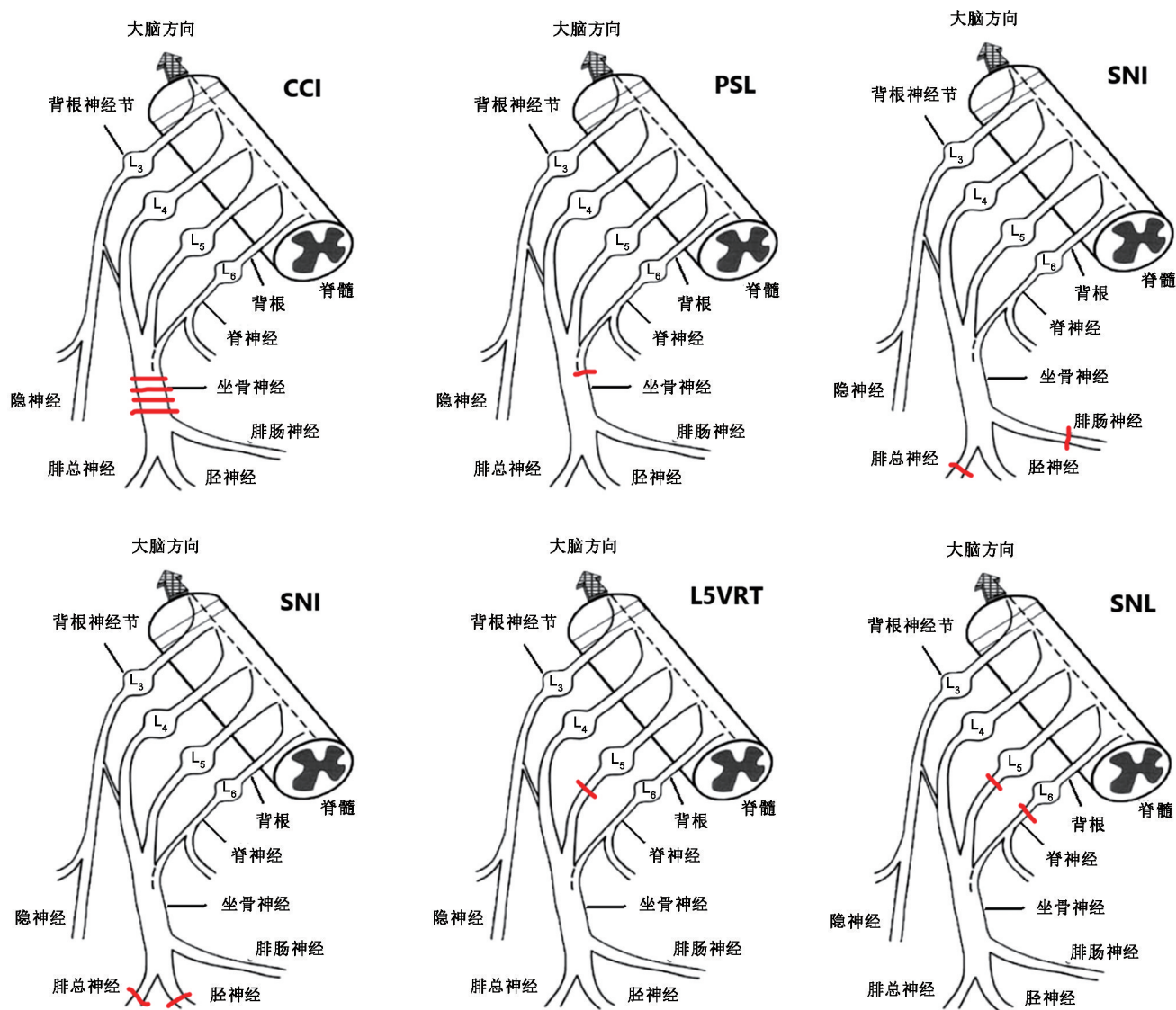
CCI模型构建方法简单, 造模成功后症状与临床NP患者表现接近, 如自发痛、热痛过敏、冷觉诱发痛、机械性痛觉过敏等; 模型动物运动无明显受限, 症状出现及时且持续时间长; 铬制肠线结扎可引起炎症反应, 这与临床神经损伤时伴发炎症反应的现象相符<sup>[14]</sup>, 是目前最常用的NP模型<sup>[17]</sup>。该模型构建成功与否的关键是结扎松紧度, 松紧度不同则神经损伤程度也不同, 进而导致行为学表现差异, 并影响自噬的发生率<sup>[7, 18]</sup>。有研究发现, 结扎强度以引起小腿肌肉轻微颤动反应为宜<sup>[7]</sup>。

针对结扎强度的问题, 马聘等<sup>[19-20]</sup>对该模型进行了改良: ①先用一段多孔胶片包绕坐骨神经干, 再用铬制肠线(丝线结扎虽然比肠线结扎更容易, 但模型症状不如铬制肠线明显, 因此认为, 铬制羊肠线更适合用于制备CCI模型)在多孔胶片外进行结扎, 以使坐骨神经受压更平均且不易结扎过紧, 这项改进在一定程度上解决了结扎强度差异的问题, 且改良后, 模型痛阈改变较原方法明显; ②用聚乙烯(polyethylene, PE)套管代替铬制肠线压迫坐骨神经, 使神经干受压均匀, 该方法较使用肠线简单, 但套管易脱落, 热痛阈和机械痛阈的变化也不如使用铬制肠线明显。还有研究提出, 铬制羊肠线的吸水膨胀系数大, 容易过度压迫神经干导致模型失败, 提前用生理盐水浸泡铬制肠可改善该问题<sup>[18]</sup>。

#### 二、PSL 模型

PSL模型又被称为Seltzer模型, 是由Seltzer等<sup>[21]</sup>提出的。该方法是在大鼠大腿后外侧沿股骨干作一切口暴露坐骨神经干, 用带微型曲针的8号丝线紧结扎坐骨神经干近端, 只结扎神经干的1/3或1/2。术后24h内即出现明显的行为学变化, 术后7d达峰值, 疼痛表现持续约9周<sup>[22]</sup>。

PSL模型的症状出现及时且典型, 因其只损伤部分神经, 损伤程度较轻, 大鼠基本无自残、自噬肢体等情况出现<sup>[7]</sup>, 但该模型损伤神经纤维类型和数目难以控制, 个体差异大, 重复性较



注:红色标记为损伤位置;SNI 模型常见的损伤位置有两种,图中第一种是腓肠神经和腓总神经损伤,图中第二种是腓总神经和胫神经损伤

图 1 NP 模型损伤部位示意图

低。有研究表示,PSL 模型的症状只能维持 3~5 周即消失,不适合长期观察,且痛阈变化程度低于 CCI 和 SNI 模型<sup>[19]</sup>。

### 三、SNI 模型

Decosterd 和 Woolf 等<sup>[23]</sup>在 Seltzer 模型的基础上构建了 SNI 模型。该模型是在大鼠大腿后外侧沿股骨干作一切口,使坐骨神经干及其远端分支暴露,其远端分支分别是胫神经、腓总神经和腓肠神经,在靠近分支处分别用 6-0 丝线紧结扎胫神经和腓总神经近端,切断结扎远端,并将断端远端移除 2 mm 以防两端再连接,保留腓肠神经<sup>[24]</sup>。SNI 造模 24 h 后即会出现明显的疼痛行为学变化,包括热痛敏、机械痛敏和冷痛敏,造模 5~7 d 后,行为学评分下降至最低值,变化可持续 60 d<sup>[10]</sup>。有学者发现,SNI 模型的行为学改变在造模 14 d 后最明显,造模 4 周后开始恢复,造模 20 周后与对照组仍有统计学差异<sup>[23]</sup>。也有研究发现,SNI 模型模型术后热痛阈无明显改变,且造模后机械痛阈的改变较 CCI 出现得更早且更明显<sup>[25]</sup>。

SNI 模型模型可重复性强,损伤神经纤维的类型和数目一

致,个体间差异小<sup>[26]</sup>。构建 SNI 模型模型时应准确分辨坐骨神经分支,避免出错,且 SNI 模型存在自噬现象,但发生率低于 1%。

Shannon 等<sup>[27]</sup>对保留不同坐骨神经分支作了比较,第一种是切断腓肠神经和腓总神经,保留胫神经,第二种是切断腓总神经和胫神经,保留腓肠神经,结果发现,保留胫神经时,机械痛阈变化较保留腓肠神经明显。

Decosterd 和 Woolf 等<sup>[23]</sup>在保留腓肠神经的前提下,分别使用动脉夹夹闭胫神经、腓总神经 30 s,或直接切断胫神经和腓总神经,比较发现,二者造模后早期均有明显的行为学变化,但无明显热痛阈改变,且动脉夹夹闭神经组症状持续时间较短,至第九周即恢复至基线水平。

### 四、SNL 模型

SNL 模型是由 Chung 等<sup>[22]</sup>构建的一种 NP 模型,是在大鼠背部 L<sub>4</sub>-S<sub>1</sub> 水平作纵向切口,分离脊柱椎旁肌肉,用咬骨钳咬除 L<sub>6</sub> 脊椎横突,分离出 L<sub>5</sub>、L<sub>6</sub> 脊神经,然后用 3-0 丝线分别完

全结扎 L<sub>5</sub> 和 L<sub>6</sub> 脊神经,或只结扎 L<sub>5</sub> 脊神经,后者最常用<sup>[11]</sup>。研究发现,SNL 模型在造模 24 h 后即出现机械痛敏,并于造模 3 d 后出现热痛敏,持续约 5 周<sup>[22]</sup>。上述两种结扎方式术后表现类似,但仅结扎 L<sub>5</sub> 脊神经时痛反应弱于前者,且症状出现、维持时间有轻微差别,可能是因为损伤神经数目少于前者。

研究发现,SNL 模型的神经纤维损伤一致,机械痛阈改变较其他模型明显,结扎部位和强度易控制,个体间变异小,无自噬现象<sup>[14]</sup>。还有研究发现,脊髓节段的损伤部分和非损伤部分相互独立,在比较损伤阶段和非损伤节段的初级传入纤维是否参与,以及二者如何参与疼痛的发生发展过程时较有优势<sup>[11]</sup>。因脊神经位置较深,腰部肌肉发达等原因,SNL 模型制作复杂,同时易出现感染和深部组织、肌肉损伤等问题,术后大鼠可能出现运动功能障碍。且 L<sub>4</sub>、L<sub>5</sub> 神经根距离较近,结扎 L<sub>5</sub> 神经根时因炎症反应等易影响 L<sub>4</sub> 神经根,可导致造模后大鼠不产生行为学变化的几率高,且后期症状逐渐消失,不利于长期观察。

### 五、脊神经根慢性压迫损伤模型

Hu 和 Song 等<sup>[28]</sup>构建的背根神经节慢性压迫模型 (chronic compression of dorsal root ganglion, CCD) 是将一根细钢柱置入大鼠一侧腰椎间孔,致使背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 内神经元胞体持续受压并继发炎症反应,该模型是模拟临床上常见的椎间孔狭窄、椎间盘突出或肿瘤压迫 DRG 引起的慢性腰痛<sup>[29]</sup>。CCD 模型可于造模 1 d 后出现行为学变化,至造模 2 周后疼痛显著,该变化可持续 1 个月<sup>[22,30]</sup>。

CCD 模型的优点在于,与其他 NP 模型相比,CCD 模型保留了初级神经纤维的传入和传出功能,细钢柱持续压迫背根神经节内神经元胞体使其继发炎症,持续接受炎性刺激,这两点与临床根性痛的情况相似<sup>[11,22]</sup>;但该模型需要分离椎旁软组织,暴露椎间孔,造模难度较大且易出现术后感染等问题。

### 六、其他外周 NP 模型

1. L<sub>5</sub>VRT 模型:L<sub>5</sub>VRT 模型是 Li 等<sup>[12]</sup>在 SNL 模型的基础上建立的一种 NP 模型,该模型仅切断 L<sub>5</sub> 脊神经前根而保留脊神经后根 (即保留完整的感觉输入通路)。L<sub>5</sub>VRT 模型造模后大鼠机械痛阈和热痛阈均改变,但较 CCI 模型程度轻,表明初级感觉神经纤维处于 Wallerian 变性环境可诱发异常疼痛和疼痛过敏,这与临床上带状疱疹和糖尿病性 NP 类似,且切断前根,损伤水平一致,可重复性好;但 L<sub>5</sub> 脊神经位置较深,分离难度大,易出现感染和深部组织损伤等问题。

2. 坐骨神经轴索切断模型 (complete sciatic transection, CST):CST 模型是由 Wall 等<sup>[31]</sup>于 20 世纪 70 年代提出,是最早的 NP 模型。暴露坐骨神经干后用丝线紧结扎神经干,将结扎部位切断,近端置于一端封闭的医用聚乙烯管内,该断端可在 9~40 d 后形成神经瘤,故 CST 模型也称神经瘤模型 (the neuroma model)。CST 模型虽制作简单,但术后早期动物自噬、自残现象频发,且无法进行行为学测试<sup>[32]</sup>。目前,关于动物自噬患肢的原因一直存在争议,部分学者认为,是由痛觉过敏或异常疼痛所致;另有一些学者则认为,该现象是由局部肢体失神经支配被当作异物所致,目前的观点更倾向于后者<sup>[32-33]</sup>。由于该模型自噬严重,涉及动物健康问题不适合长期观察,已基本弃用<sup>[33]</sup>。

## 中枢性 NP 模型

### 一、脊髓创伤模型

脊髓损伤后 NP 的发生率高达 65%<sup>[34]</sup>,因此研究脊髓损伤后 NP 的发病机制十分必要<sup>[35]</sup>。可借助脊髓创伤模型 (weight drop or contusive spinal cord injury),又称脊髓撞击模型或 Allen's 模型<sup>[36]</sup>,即在大鼠背部正中作一切口暴露 T<sub>6</sub>~T<sub>12</sub> 椎体,切除 T<sub>8</sub>~T<sub>9</sub> 椎板暴露脊髓,固定后用打击器垂直击打脊髓,造成脊髓损伤。脊髓创伤模型造模 1 周内会出现明显的机械痛和热痛过敏,症状可维持 12 周以上<sup>[34]</sup>。

构建脊髓创伤模型可通过调节打击距离和打击物重量调整脊髓损伤程度:损伤过轻,症状不明显;而损伤过重,可造成下肢严重瘫痪不利于行为学检测,同时后期易出现自噬、自残损伤平面以下躯体的现象;该模型造模难度大,损伤重;术后存在严重的运动、排便等功能障碍,需特别注意术后护理。

### 二、脑卒中后中枢性疼痛模型

调查发现,8% 的脑卒中患者继发卒中后疼痛,其在出血性脑卒中患者中的发病率更高<sup>[37]</sup>。所以研究中枢性 NP 时可选用脑卒中后中枢性疼痛模型 (central post-stroke pain model, CPSP),又称丘脑出血性卒中模型<sup>[38-39]</sup>,即用立体定位仪将大鼠固定后向其一侧丘脑腹后外侧核注射含一定量的 IV 型胶原酶的生理盐水,引起局部出血。一般情况下,CPSP 造模后,动物不会立即出现疼痛行为学变化,多在 3~5 d 后,对侧后肢开始表现出机械痛敏、热痛敏等行为学变化,可维持 16 周以上,但无明显冷痛敏变化,前肢无明显行为学改变<sup>[37]</sup>。也有学者发现,CPSP 模型主要表现为机械痛敏和冷痛敏,而无明显热痛阈改变<sup>[40]</sup>,这可能与具体损伤部位有关。

CPSP 模型是模拟人类丘脑出血性脑卒中,为单纯出血性损伤,损伤部位明确且局限,术后无明显运动障碍。除与临床患者有相似的机械痛敏、热痛敏或冷痛敏外,CPSP 模型痛反应出现时间也和临床患者一样,存在“滞后效应”,并非损伤后立即出现。目前,成功构建 CPSP 模型的难度较大,主要是因为,①丘脑位置深定位难度大,注射位置不同行为学表现差异较大;②颅骨打孔时易损伤皮质,造成其他不必要的损伤;③需注意 IV 型胶原酶的注射剂量,过多时脑出血面积大,死亡率增加;过少则无明显行为学表现。

### 三、其他模型

NP 除了由直接损伤神经的伤病造成外,其他一些原发病或化疗药物的使用也可导致神经损伤,进而引起 NP。因此除了直接损伤神经构建动物模型外,还可以通过构建相应的疾病模型引起 NP。例如注射细胞毒性药物 [如四氧嘧啶和链脲霉素 (streptozotocin, STZ)] 来建立糖尿病 NP 模型<sup>[41]</sup>;静脉注射长春新碱或紫杉醇模拟化学药物导致的 NP 模型<sup>[42-43]</sup>;利用单纯带状疱疹病毒感染小鼠开发出急性疱疹和带状疱疹后 NP 模型等<sup>[44]</sup>。

## 小结与讨论

综上所述,不同的模型因具体损伤部位、损伤方式等不同,行为表现存在差异。各模型都有自己的优势和不足,没有绝对的好坏之分<sup>[16,32]</sup>。而对不同的 NP 动物模型进行深入研究,有助于了解不同原因所致 NP 的发病机制并提出有效的治疗方案。临床 NP 患者的发病原因多种多样,应根据具体的研究方向和实验方案选择合适的动物模型进行研究<sup>[45]</sup>。例如 CCI 模型和 CCD 模型同时具有炎症损伤和神经损伤这两种病因特点,

适合模拟压迫或炎症造成的 NP 的变化过程及治疗<sup>[46]</sup>。相比于 CCI 等不完全性损伤, SNL、SNI 等完全性损伤模型的可重复性更好, 但其行为学变化较 CCI 模型不明显, 且临床患者多为非完全性损伤。此时可以通过增加练习、改善结扎材料或结扎方式等方法来改善解决 CCI 等不完全性损伤模型可重复性相对较低的问题。

上述模型, 尤其是外周性 NP 模型, 多为单侧损伤, 部分实验人员将健侧作为对照, 但研究发现, 单侧损伤后健侧神经纤维、后根神经节等也可能发生一定的微观变化, 甚至出现行为学改变, 因此不适合用健侧作为对照组, 应根据实验设置专门的对照组<sup>[16]</sup>。Gary 等<sup>[16]</sup>认为, 除痛阈变化外, 健、患两侧承重不一也会影响行为学检测结果, 因此应根据实际情况, 合理设置对照组。比较单侧和双侧 CCI 模型后发现, 双侧损伤后行为学改变持续时间更长, 出现的冷痛阈、非伤害刺激诱发痛等表现更接近临床, 因此双侧损伤 CCI 模型具备可行性和代表性<sup>[47]</sup>。

此外, 饲养大鼠时使用的垫料材质、饲料, 手术时实验人员使用的手套材质、大鼠的品系、性别和年龄等都会对造模后表现产生影响<sup>[48-49]</sup>。一般优先选择成年大鼠, 因为其表现更明显和稳定; 同时在实验中, 应尽可能地使用最合适的实验用品并保持一致, 如垫料、大鼠品系等, 以排除不相关因素的干扰。

NP 是一个重要的健康问题, 其机制复杂且不明确, 需要借助动物实验进一步研究。目前, 动物疼痛模型的选择和使用还存在多种问题<sup>[9, 50-51]</sup>, 具体包括: ①部分动物模型的行为学表现与临床患者症状差异较大。②因为动物无法进行交流, 所以动物的疼痛行为学评估多借助脊髓反射或脊髓-延髓反射性行为<sup>[25]</sup>, 如缩足反应、甩尾反应等。凭借的这些反射性活动是动物对外界刺激作出的反应, 只能间接反映疼痛, 而非对疼痛的直接评估; 同时造模过程中若损伤运动神经元也会影响缩足等反射性活动。③评估疼痛时一般评估机械痛阈、热痛阈和冷觉过敏痛等, 而不便观察评估自发痛、持续性疼痛; 而临床患者除诱发痛外, 还受持续性疼痛和自发痛困扰。④不同实验人员评估结果差异大, 主观性较强。⑤临床 NP 患者多伴抑郁、焦虑、失眠等问题, 其与疼痛相互影响, 目前的研究较少同时关注这两方面。⑥NP 的发病率、发病机制可能和年龄、性别有关, 但目前动物实验对这方面的关注相对较少。如何改善上述问题, 仍是目前 NP 动物实验的一大挑战。

## 参 考 文 献

- [1] Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain [J]. *Pain*, 2011, 152(10): 2204-2205. DOI: 10.1016/j.pain.2011.06.017.
- [2] Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2019, 175(1-2): 16-25. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.09.016.
- [3] Tsuda M, Koga K, Chen T, et al. Neuronal and microglial mechanisms for neuropathic pain in the spinal dorsal horn and anterior cingulate cortex [J]. *J Neurochem*, 2017, 141(4): 486-498. DOI: 10.1111/jnc.14001.
- [4] van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies [J]. *Pain*, 2014, 155(4): 654-662. DOI: 10.1016/j.pain.2013.11.013.
- [5] Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment [J]. *Eur J Pain*, 2006, 10(4): 287-333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
- [6] Rice AS, Smith BH, Blyth FM. Pain and the global burden of disease [J]. *Pain*, 2016, 157(4): 791-796. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000454.
- [7] 刘国凯, 黄宇光, 罗爱伦. 神经病理性疼痛动物模型及其评价 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2005, 10(6): 601-603. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2501.2005.06.001.
- [8] Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, et al. The neuropathic pain: an overview of the current treatment and future therapeutic approaches [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33: 1-10. DOI: 10.1177/2058738419838383.
- [9] Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, et al. Animal models of chronic pain: advances and challenges for clinical translation [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(6): 1242-1256. DOI: 10.1002/jnr.23768.
- [10] Pertin M, Gosselin RD, Decosterd I. The spared nerve injury model of neuropathic pain [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 851(1): 205-212. DOI: 10.1007/978-1-61779-561-915.
- [11] 宋莉, 宋学军. 慢性疼痛的研究模型、外周和脊髓机制及临床治疗进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(1): 2-7. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2015.01.002.
- [12] Li L, Xian C J, Zhong J, et al. Effect of lumbar 5 ventral root transection on pain behaviors: a novel rat model for neuropathic pain without axotomy of primary sensory neurons [J]. *Exp Neurol*, 2002, 175(1): 23-34. DOI: 10.1006/exnr.2002.7897.
- [13] Bennett J, 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. DOI: 10.1016/0304-3959(88)90209-6.
- [14] Challa SR. Surgical animal models of neuropathic pain: pros and cons [J]. *Int J Neurosci*, 2014, 125(3): 170-174. DOI: 10.3109/00207454.2014.922559.
- [15] Vincenzetti S, Pucciarelli S, Huang Y, et al. Biomarkers mapping of neuropathic pain in a nerve chronic constriction injury mice model [J]. *Biochimie*, 2019, 158: 172-179. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.01.005.
- [16] Bennett GJ, Chung JM, Honore M, et al. Models of neuropathic pain in the rat [J]. *Curr Protoc Neurosci*, 2003, 9(1): 9-14. DOI: 10.1002/0471142301.ns0914s22.
- [17] 李永丰, 任维. 外周神经压迫性损伤引起损伤区自发放电的研究概述 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(12): 932-937. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2018.12.010.
- [18] 梁啸, 刘洪美, 李庆伟, 等. 对 SNI 和 CCI 两种大鼠神经病理性疼痛模型的实验观察 [J]. *济宁医学院学报*, 2013, 36(1): 22-24, 27. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2013.01.005.
- [19] 马骋, 李翠贤, 易建良, 等. 不同材料制备大鼠神经病理性疼痛 CCI 模型的比较 [J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(4): 555-557. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-1978.2008.04.032.
- [20] 王金保, 裴发传. 改良坐骨神经慢性压迫性损伤模型的建立 [J]. *华北国防医药*, 2007, 19(3): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2007.03.001.
- [21] Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury [J]. *Pain*, 1990, 43(2): 205-218. DOI: 10.1016/0304-3959(90)91074-S.
- [22] Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy

- produced by segmental spinal nerve ligation in the rat [J]. *Pain*, 1992, 50(3): 355-363. DOI:10.1016/0304-3959(92)90041-9.
- [23] Decosterd I, Woolf C J. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain[J]. *Pain*, 2000, 87(2): 149-158. DOI:10.1016/S0304-3959(00)00276-1.
- [24] 王懿春, 郭曲练, 王明德, 等. 鞘内注射舒芬太尼和 PKC 抑制剂对神经病理痛大鼠痛阈及脊髓背角 N-甲基-D-天冬氨酸受体和降钙素基因相关肽表达的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 37(8): 783-789. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2012.08.005.
- [25] 毛庆祥, 杨天德. 神经病理性疼痛动物模型[J]. 中国医药指南, 2008, 6(6): 13-14. DOI:10.3969/j.issn.1671-8194.2008.06.007.
- [26] Bourquin A, Stüveges M, Pertin M, et al. Assessment and analysis of mechanical allodynia-like behavior induced by spared nerve injury (SNI) in the mouse [J]. *Pain*, 2006, 122(1): 11e-14e. DOI: 10.1016/j.pain.2005.10.036.
- [27] Shields SD, Eckert WA, Basbaum AI. Spared nerve injury model of neuropathic pain in the mouse: a behavioral and anatomic analysis [J]. *JPain*, 2003, 4(8): 465-470. DOI: 10.1067/S1526-5900(03)00781-8.
- [28] 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. DOI:10.1016/s0304-3959(98)00067-0.
- [29] Lee MC, Nam TS, Jung SJ, et al. Modulation of spinal GABAergic inhibition and mechanical hypersensitivity following chronic compression of dorsal root ganglion in the rat [J]. *Neural Plast*, 2015, 2015: 924728. DOI:10.1155/2015/924728.
- [30] Wang T, Hurwitz O, Shimada SG, et al. Chronic compression of the dorsal root ganglion enhances mechanically evoked pain behavior and the activity of cutaneous nociceptors in mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e137512. DOI:10.1371/journal.pone.0137512.
- [31] Wall PD, Devor M, Inbal R, et al. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anesthesia dolorosa [J]. *Pain*, 1979, 7(2): 103-113. DOI:10.1016/0304-3959(79)90002-2.
- [32] 周秋雯, 徐建国. 慢性疼痛动物模型的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2008, 21(6): 638-642. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8199.2008.06.022.
- [33] Dowdall T, Robinson I, Meert TF. Comparison of five different rat models of peripheral nerve injury [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 80(1): 93-108. DOI:10.1016/j.pbb.2004.10.016.
- [34] Berrocal YA, Almeida VW, Puentes R, et al. Loss of central inhibition: implications for behavioral hypersensitivity after contusive spinal cord injury in rats[J]. *Pain Res Treat*, 2014, 2014: 1-11. DOI: 10.1155/2014/178278.
- [35] Shiao R, Lee-Kubli CA. Neuropathic pain after spinal cord injury: challenges and research perspectives[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(3): 635-653. DOI:10.1007/s13311-018-0633-4.
- [36] Mogil JS. Animal models of pain: progress and challenges[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(4): 283-294. DOI:10.1038/nrn2606.
- [37] Hanada T, Kurihara T, Tokudome M, et al. Development and pharmacological verification of a new mouse model of central post-stroke pain [J]. *Neurosci Res*, 2014, 78: 72-80. DOI:10.1016/j.neures.2013.09.005.
- [38] Wasserman J K, Koeberle P D. Development and characterization of a hemorrhagic rat model of central post-stroke pain [J]. *Neuroscience*, 2009, 161(1): 173-183. DOI:10.1016/j.neuroscience.2009.03.042.
- [39] Lu HF, Xu CY, Zhang L, et al. A new central post-stroke pain rat model: autologous blood injected thalamic hemorrhage involved increased expression of P2X4 receptor [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 687: 124-130. DOI:10.1016/j.neulet.2018.09.023.
- [40] Gritsch S, Bali K K, Kuner R, et al. Functional characterization of a mouse model for central post-stroke pain [J]. *Mol Pain*, 2016, 12: 1940230200. DOI:10.1177/1744806916629049.
- [41] Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J. Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain [J]. *Pain*, 1993, 53(1): 81-88. DOI:10.1016/0304-3959(93)90059-X.
- [42] Tanner KD, Reichling DB, Levine JD. Nociceptor hyper-responsiveness during vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat [J]. *JNeurosci*, 1998, 18(16): 6480-6491.
- [43] Cavaletti G, Tredici G, Braga M, et al. Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of taxol [J]. *Exp Neurol*, 1995, 133(1): 64-72. DOI: 10.1006/exnr.1995.1008.
- [44] Rowbotham MC, Yosipovitch G, Connolly MK, et al. Cutaneous innervation density in the allodynic form of postherpetic neuralgia [J]. *Neurobiol Dis*, 1996, 3(3): 205-214. DOI:10.1006/nbdi.1996.0021.
- [45] 薛梦, 黄诚. 神经病理性疼痛动物模型的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2018, 38(12): 1252-1256. DOI:10.3969/j.issn.1001-5779.2018.12.021.
- [46] 唐宏亮, 王雄将, 甘炜, 等. 基于中医推拿干预探讨慢性神经病理性疼痛的动物模型选择[J]. 按摩与康复医学, 2018, 9(13): 36-38. DOI:10.1371/journal.pone.0137512.
- [47] Brownjohn PW, Ashton JC. A technical note for improving animal welfare and model validity in the chronic constriction injury model of neuropathic pain [J]. *Eur J Pain*, 2012, 16(10): 1477. DOI:10.1002/j.1532-2149.2012.00199.x.
- [48] Nagakura Y, Takahashi M, Noto T, et al. Different pathophysiology underlying animal models of fibromyalgia and neuropathic pain: Comparison of reserpine-induced myalgia and chronic constriction injury rats [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 226(1): 242-249. DOI:10.1016/j.bbr.2011.09.023.
- [49] Howard RF, Walker SM, Mota MP, et al. The ontogeny of neuropathic pain: Postnatal onset of mechanical allodynia in rat spared nerve injury (SNI) and chronic constriction injury (CCI) models [J]. *Pain*, 2005, 115(3): 382-389. DOI:10.1016/j.pain.2005.03.016.
- [50] Barrett JE. The pain of pain: Challenges of animal behavior models [J]. *Eur. J. Pharmacol*, 2015, 753: 183-190. DOI:10.1016/j.ejphar.2014.11.046.
- [51] 项璇儿, 杜俊英, 刘盈君, 等. 啮齿类动物神经病理性痛模型的文献研究[J]. 解剖学杂志, 2017, 40(6): 745-747. DOI:10.3969/j.issn.1001-1633.2017.06.025.

(修回日期:2020-07-25)

(本文编辑:阮仕衡)