

偏侧黑质注射 MPP+诱导的树鼩帕金森病模型

(国家非人灵长类实验动物资源库编制, 云南省昆明市盘龙区茨坝街道龙欣路 17 号, 650201,
0871-68424851, nhp@mail.kiz.ac.cn, 2024-10-23)

资源名称	中文	偏侧黑质注射 MPP+诱导的树鼩帕金森病模型
	英文	A tree shrew model of Parkinson's disease induced by unilateral substantia nigra injection of MPP+
资源标识	CSTR:13153.11.20240731.AMD.PDTS.01.KIZ	
数据集内容	<p>a. 描述摘要</p> <p>形似松鼠, 体型接近大鼠的树鼩 (<i>Tupaia belangeri</i>) 是进化上最接近灵长目的实验动物, 也是建立小动物 PD 模型的潜在理想选择。我们使用经典 PD 建模药物 MPTP 的代谢物 MPP+直接精确损毁树鼩偏侧黑质, 尝试建立实用的树鼩 PD 模型。经反复测试, 我们确定了单次注射 50 μg MPP+是合适的建模剂量。采用这个剂量, 我们进行了为期 5 个月的建模。之后, 我们采用旧大陆猴改良版 Kurlan 量表对树鼩 PD 症状进行定量。结果表明树鼩出现并维持典型的 PD 运动症状: 包括运动迟缓、静止性震颤和姿态异常, 以及~50%的个体出现了阿扑吗啡诱导的旋转, 此外, 该模型具备左旋多巴诱导的旋转与评分的改善, 且呈现一定的剂量依赖效应。酪氨酸羟化酶免疫组化染色表明树鼩 MPP+损毁侧黑质的多巴胺能神经元大量丢失 (~95%), 出现了 PD 关键病理特征。综上, 我们成功建立了具备稳定的, 包括典型症状与关键病理改变的树鼩 PD 模型, 为 PD 疗效评价与神经环路研究提供了接近猕猴 PD 模型的新选择。</p> <p>b. 关键词</p> <p>帕金森病, 动物模型, 树鼩, 运动症状, 病理改变</p> <p>c. 数据的时间范围</p> <p>2019 年 6 月 1 日至 2024 年 7 月 31 日</p> <p>d. 数据的空间范围</p> <p>中国科学院昆明动物研究所</p> <p>e. 学科范围</p> <p>18051 (动物学)</p> <p>f. 行业范围</p> <p>M7310 (自然科学研究和试验发展)</p> <p>g. 数据格式</p> <p>.xlsx, .tiff, .mp4</p> <p>h. 数据量</p> <p>219MB</p> <p>i. 名词解释与量纲</p> <p>基础信息数据:</p> <p>MPP+ 剂量, 单位为 μg</p> <p>体重, 单位为 g</p> <p>性别, 单选项, 雌或雄</p> <p>年龄, 单位为 years</p>	

	<p>j. 数据精度</p> <p>① 行为学数据：每段笼内行为录像采集数据时长 1 小时，采样率 25 帧每秒，分辨率为 2,000,000 像素。</p> <p>② 病理学数据：常规病理染色照片为 JPEG 格式，在 40 倍物镜下拍摄，分辨率为 2560×1920。</p> <p>③ 基础信息数据： MPP+ 剂量，精度为 1 体重，精度为 1 年龄，精度为 0.1</p> <p>k. 数据更新频度 无</p>
<p>缩略图</p>	<p>偏侧黑质注射MPP+</p> <p>帕金森病发病进程</p> <p>震颤</p> <p>运动迟缓</p> <p>阿朴吗啡或左旋多巴诱导的旋转与症状改善</p> <p>黑质多巴胺能神经元丢失</p> <p>典型稳定的帕金森病临床症状与药理学验证</p> <p>树鼯作为良好的PD模型动物的生物学基础：</p> <p>1) 与灵长类接近且发达的三维运动模式，能够良好复制猕猴模型与帕金森病患者的经典运动症状；</p> <p>2) 与灵长类接近的黑质多巴胺能神经元形态与尺寸。</p> <p>经典病理改变</p>
<p>数据质量描述</p>	<p>a. 实验动物和福利伦理</p> <p>实验方案和动物福利均获得中国科学院昆明动物研究所伦理委员会的批准（SMKX-20190106）。20 只普通级树鼯单独饲养在附有巢箱（246 × 158 × 147 mm）的不锈钢笼中（395 × 300 × 595 mm），饲养房间温度为 25-27°C，湿度为 55%-70%，光周期控制为 12 h 暗（20: 00-08: 00）/12 h 亮（08: 00-20: 00）。参与本实验的树鼯选择标准：1. 雄性；2. 年龄 1.5 岁左右；3. 身体健康，体重约为 130-150 g；4. 没有做过任何实验，初步观察无异常行为。实验中尽量避免对树鼯不必要的刺激，对于注射药物与麻醉等操作，由经过训练的专业人员小心抓取树鼯，减少树鼯的应激。</p> <p>b. 行为数据采集要求：固定时间采样（每个实验周的周四上午 10: 00），固定时长（树鼯单笼自由活动 1 小时），固定距离（录像机位于笼子前方 1 米处），在没有外部干扰的情况下记录。</p> <p>c. 病理数据采集要求：黑质多巴胺能神经元主要位于黑质致密部，我们主要在 40 倍视野下（402.25 μm × 221.25 μm）下鉴定具备典型多巴胺能神经元形态且呈现 TH 免疫组化阳性染色的细胞，以第三对脑神经 3n 为参考，从前到后均匀间隔选定黑质长轴近中心区域用于细胞计数。</p> <p>d. 以科学规范为原则，每条数据的采集、描述与数字化表达的每个环节均由专业人员操作，保证信息准确信及科学性。实验数据源于仪器测量，逐一录入。</p>

<p>数据产生方式</p>	<p>a. 行为学数据</p> <p>为了评估树鼯 PD 症状，我们从三方面收集行为数据：1) 记录树鼯日常行为、量化 PD 症状，使用改进版 <i>Kurlan</i> 量表（旧大路猴帕金森病经典评定量表）进行评分；2) 通过阿扑吗啡（Apo）和左旋多巴（L-dopa）诱导的旋转及其评分改善验证树鼯黑质-纹状体多巴胺功能缺陷。我们利用数码相机（Sony HDR-XR260，日本）收集每只树鼯的录像。PD 建模 5 个月期间，在第 0 周采集基线，术后每隔两周采集一次数据，每只树鼯合计 11 次数据，数据采集在每周四上午进行。此外，我们采用经典的药理学试验，即 Apo 诱导的旋转进行模型验证。树鼯肌注 Apo 5 分钟后，再次拍摄约 1 小时的视频。从第 5 分钟到第 55 分钟的 50 分钟内进行旋转计数。注射前 5 分钟，将 2 mg 的 Apo 溶解于 2 mL（1 mg/mL）的维生素 C 溶液（0.5 mg/2 mL）。在采集数据的每周四上午，行为录像后进行药理学测试。左旋多巴测试中，左旋多巴给药前先进行溶剂对照肌肉注射，即 0.1 mL 生理盐水，之后录像 2 小时，然后分别注射不同剂量的左旋多巴甲酯（2, 6, 10, 20 mg/kg）与卡比多巴（15 mg/kg），每次给药后再录像 2 小时，数据采集完成后，进行旋转计数与评分分析。</p> <p>b. PD 病理染色</p> <p>TH 染色：树鼯双侧黑质的冠状切片用 3% H₂O₂（5 min）、3% triton X-100（4 min，中国北京索莱宝）和山羊血清（15 min，中国福州迈新）处理，然后兔抗 TH 抗体（1:1000，AB152，Millipore）4 °C 过夜。次日，切片与二抗（PV-9000，30 min，中国北京中杉金桥）37 °C 孵育。之后 DAB 显色 2 min（DAB-1031 Kit，20×，中国福州迈新），苏木精复染细胞核。</p> <p>染色后，所有切片乙醇梯度脱水并用二甲苯透明，中性树脂封片。用数字病理切片扫描阅片系统（SQS-40P，深圳市生强科技有限公司，中国）采集每张切片染色的图像。在 40 倍视野（402.50 μm × 221.25 μm）对 MPP+损毁侧和健康侧的黑质区域计数。使用数字病理切片扫描阅片系统（SQS-40P，深圳市生强科技有限公司，中国）逐一标记黑质健康侧和 MPP+损毁侧中 TH 染色呈现阳性的神经元，统计具有完整细胞核且胞体完整的 TH 阳性染色细胞。</p>
<p>数据采集、加工处理方法</p>	<p>a. 行为学数据</p> <p>两名有经验的视频分析员参与录像分析。他们使用改进版 <i>Kurlan</i> 量表（Smith RD, Zhang Z, Kurlan R, McDermott M, Gash DM. <i>Developing a stable bilateral model of parkinsonism in rhesus monkeys. Neuroscience</i> 1993, 52: 7-16）对视频片段打分。该量表包括 4 个部分：A 部分：帕金森病特征；B 部分：药物副作用；C 部分：总体活动水平；D 部分：临床分期。PD 评分依据 A 部分得出，总分为 20，包括震颤：0-3；姿势：0-2；步态：0-4；运动迟缓：0-4；平衡：0-2；总体运动技能：0-3；防御反应：0-2。两位评分者的得分如果没有明显差异（少于两分），将数据汇总；若评分出现较大差异，则由实验者检查，最终评分将通过一起观看视频确定。在旋转计数中，两名视频分析员根据树鼯的旋转圈数和方向记录并统计每个视频中树鼯的旋转次数。</p> <p>b. PD 病理染色数据</p> <p>通过用数字病理切片扫描阅片系统（SQS-40P，深圳市生强科技有限公司，中国）在 40 倍视野下对选定区域的黑质多巴胺能神经元（TH 阳性染色细胞）进行逐一标记与计数。分别算出树鼯对照侧和 MPP+损毁侧的平均细胞密度（个数/mm²）。</p>

<p>数据使用条件、方法</p>	<p>资源包含的文本、图片与视频等材料在 Windows 操作系统下,采用 Microsoft office 等办公软件即可打开。</p>
<p>知识产权</p>	<p>a. 标注知识产权说明 使用本数据集时,请在文章中引用以下文献: 1.Li, H., Mei, L., Nie, X. et al. The Tree Shrew Model of Parkinson Disease: A Cost-Effective Alternative to Nonhuman Primate Models. Lab. Invest. Sep 27:102145, (2024). https://doi.org/10.1016/j.labinv.2024.102145.</p> <p>b. 数据标注参考以下规范: 数据来源引用参考以下规范: 中文表达方式:数据来源于国家科技基础条件平台—国家非人灵长类实验动物资源库 (https://nhp.kiz.ac.cn); 英文表达方式: National Resource Center for Non-Human Primates, National Science & Technology Infrastructure of China (https://nhp.kiz.ac.cn)。 致谢方式参考以下规范: 中文致谢方式:“感谢国家科技基础条件平台-国家非人灵长类实验动物资源库 (https://nhp.kiz.ac.cn) 提供数据支撑”。 英文致谢方式: Acknowledgement for the data support from “National Resource Center for Non-Human Primates, National Science & Technology Infrastructure of China. (https://nhp.kiz.ac.cn) ”。</p> <p>c. 数据贡献者信息 姓名: 李浩 单位: 中国科学院昆明动物研究所 电话: 15808890289 邮箱: lihao@mail.kiz.ac.cn</p>
<p>其它说明内容</p>	<p>若使用方希望利用该资源的任何材料开展宣传等活动,须事先得到资源管理方的书面授权。</p>