

美迪西镇痛药效评价模型

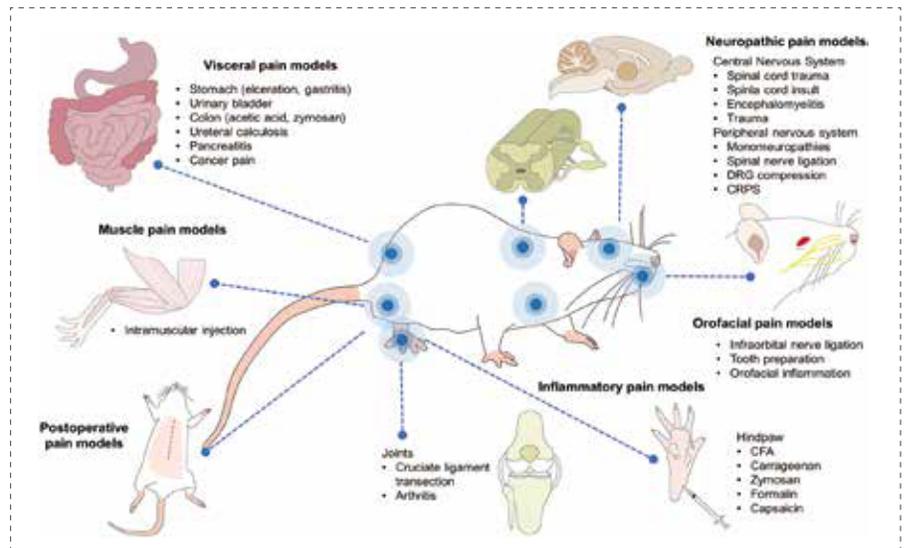
国际疼痛学会（The International Association for the Study of Pain, IASP）于2020年公布了IASP特别专家组对疼痛的最新定义：疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验，或与此相似的经历。这重新定义了对疼痛的研究、临床评估、诊断、治疗和管理，人们对肉体和精神痛苦的认识具有指导意义。

尽管人类已在疾病机制的研究上取得了巨大进展，但疼痛依旧是严重的临床问题。现有治疗手段无法完全满足缓解疼痛的需求，而药物可能导致的不良反应会为患者带来不同程度的伤害。为了减少药物副作用、增强药效、延长半衰期，各大制药公司和科研人员不断投入大量的精力和财力研发新药，以期更好的造福人类。

镇痛药效评价

当前临床对疼痛的常见分类如下：依据持续时间可分为急性和慢性；依据发生原因可分为创伤性、炎症性、神经性等；依据受损神经可分为周围神经痛或中枢神经痛。在临床前研究阶段，应基于对临床疾病表现和病理的理解，针对不同疾病机制介导下的疼痛表现建立相应动物模型，使用合理的行为测量方法针对性评估，并研究其生理、激素、生化和行为改变。

镇痛药效评价模型旨在模拟不同的临床疾病，研究其潜在机制和治疗方法，并测量能够评估疼痛体验的多个环节，包括反射性痛觉过敏测量、疼痛的感觉和情感维度以及疼痛对功能和生活质量的影响等。



啮齿动物的疼痛模型^[1]

美迪西镇痛药效评价模型

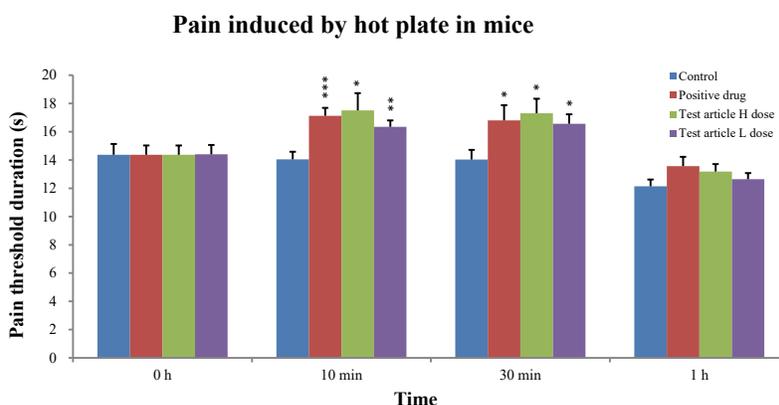
目前，美迪西已建立了急性疼痛、炎症性疼痛和神经性疼痛的模型，并开发了多种诱导与临床疼痛综合征相关的各种疼痛表型的常用方法，以及评估疼痛的主要行为测试方法。这些模型均已通过验证且能有效地测试候选药物。

热板试验

热板试验是一种广泛用于啮齿动物痛觉评估的试验方法。将啮齿动物放在一个用玻璃容器封闭的热板上，记录它们做出反应（如发声、舔爪子或举起爪子，多采用舔足作为痛反应指标）所需的时间，即得出对热相关疼痛作出反应的潜伏期。

热板反应有高位中枢参与，该试验的优点是客观、可量化、可重复进行且不会引起炎症，能够深入了解疼痛反应和疼痛耐受性的程度，适合评估小鼠肢体运动的反馈，上皮层组织对有害刺激的反应等。

Medicilon Case: Hot-Plate test in mice



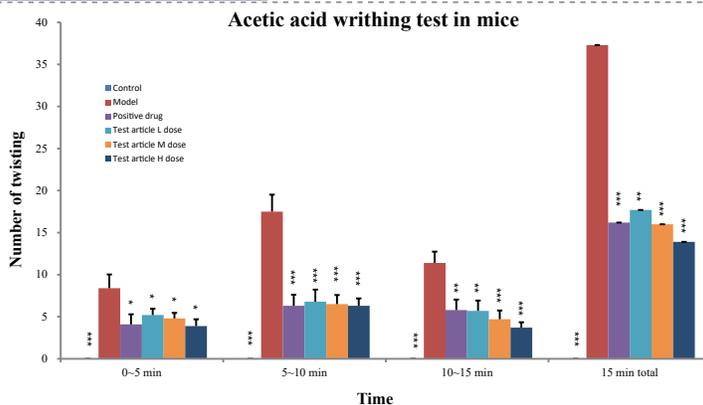
美迪西案例：热板试验

醋酸扭体试验

扭体试验是一种通过化学刺激诱发急性炎症性疼痛的方法。向小鼠腹腔注射刺激性物质（如苯醌、缓激肽、乙酸等）诱发疼痛，观察并记录实验动物的扭体反应，来评估外周镇痛药物的疗效（Koster et al., 1959）。

该方法操作简便、敏感、重复性好，常用于评价中枢和外周镇痛药物。

Medicilon Case: Acetic acid writhing test



美迪西案例：醋酸扭体试验

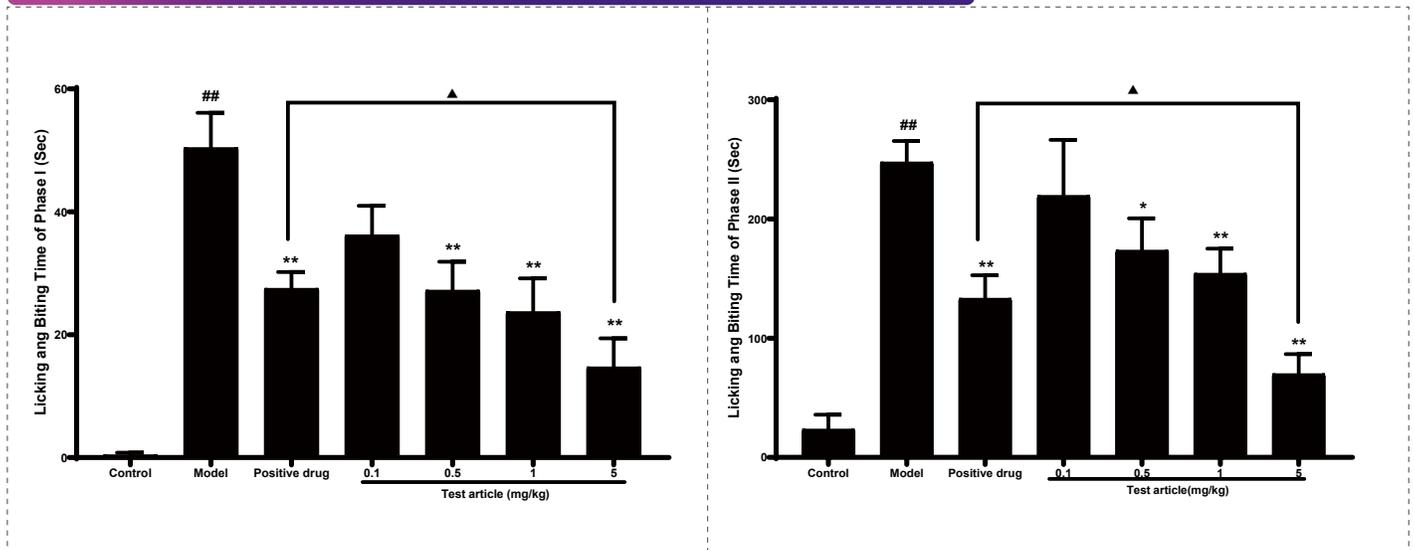
福尔马林致痛模型

福尔马林试验被广泛应用于研究化学刺激诱发急性和持续性疼痛。啮齿动物的福尔马林试验是一种有效可靠的痛觉模型，对各类镇痛药物都很敏感。在啮齿动物后爪经皮下注射福尔马林溶液，诱发与浓度成正比的疼痛反应，可表现为两个时相。

- I相：在注射福尔马林后立即发生急性反应，直接激活了初级传入感觉神经元，可持续约5~10分钟。I相疼痛主要是刺激C纤维所致，非甾体类抗炎药对其没有作用；
- II相：能够反映传入背角内中枢神经系统神经元敏化的综合效应，可在注射后的10~60分钟左右持续发生。II相疼痛反应有炎症机制参与，神经性镇痛药和非甾体抗炎药对该阶段疼痛反应都有镇痛作用。

与其他模型相比，福尔马林模型实验具有以下优势：福尔马林注射后立即引起C纤维自发活动剧增，经快速传递致脊髓投射神经元，继以第二相传入爆发，反应为广泛背角神经元激活，引发疼痛。该刺激可持续诱导动物产生痛觉行为，而非在不受约束的动物身上产生瞬时痛觉行为，可以更精确地评估镇痛剂的起效时间和持续时间，还可以区分中枢性镇痛剂和炎症性镇痛剂。

Medicilon Case: Formalin induced pain model (phase I & phase II)



美迪西案例：福尔马林致痛模型

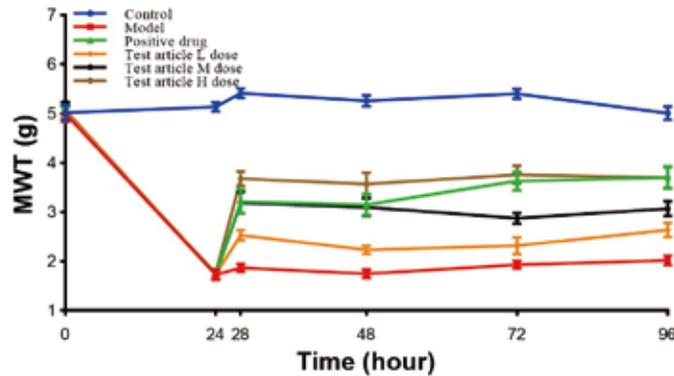
完全弗氏佐剂致痛模型

完全弗氏佐剂 (Complete Freund's Adjuvant, CFA) 是一种细菌抗原乳化剂，可诱导细胞介导的免疫应答，促进免疫球蛋白的产生，引起注射部位的组织炎症和细胞因子释放。CFA能模拟类风湿性关节炎等炎症性病变，且在大鼠和小鼠中均具有很高的重现性。CFA含有脂蛋白、糖脂和肽聚糖，可被抗原呈递细胞通过模式识别受体识别。CFA可诱导外周和中枢的痛觉神经元的敏化，从而导致疼痛症状。例如对热刺激和机械刺激的痛觉过敏和异动症。

CFA诱导的外周炎症性疼痛模型会产生一种持续性炎症状态，可用于研究慢性炎症性疼痛的潜在机制。

Medicilon Case: complete Freund's adjuvant (CFA) induced inflammatory pain model in mice

Pain induced by CFA in mice



美迪西案例：CFA致痛模型

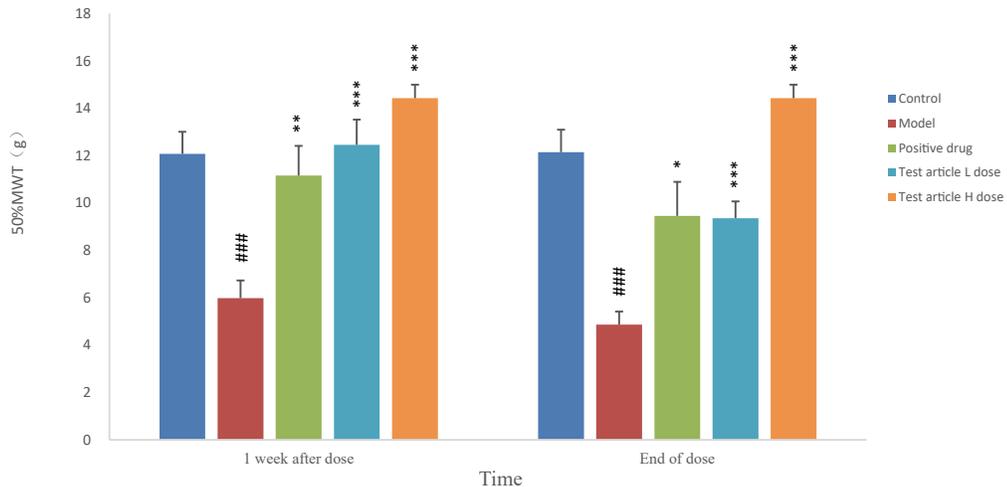
胶原诱导的关节炎模型

类风湿性关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 是最常见的慢性炎症性疾病之一，特征是慢性关节炎、滑膜肥厚、软骨和骨质逐渐破坏，导致关节疼痛甚至严重残疾。临床症状包括关节疼痛和活动困难，对患者的生活和工作造成负面影响，并引发心理问题。RA的动物模型对于研究体内发病机制和确定抗RA药物的疗效至关重要。

在过去几十年中，许多啮齿类动物关节炎模型已被评估为潜在抗RA药物评价的模型，建模方法也相对成熟。其中，胶原诱导的关节炎 (Collagen Induced Arthritis, CIA) 和RA在临床前、病理学和免疫学等方面的相似性，使其成为研究和应用最广泛的标准模型。在CIA模型中，关节炎的发展和严重程度通过基于外周关节肿胀和发红的临床评分系统来评估，其疼痛反应也是其主要症状之一。

Medicilon Case: CIA arthritis pain in rats

Arthritis pain in CIA rats



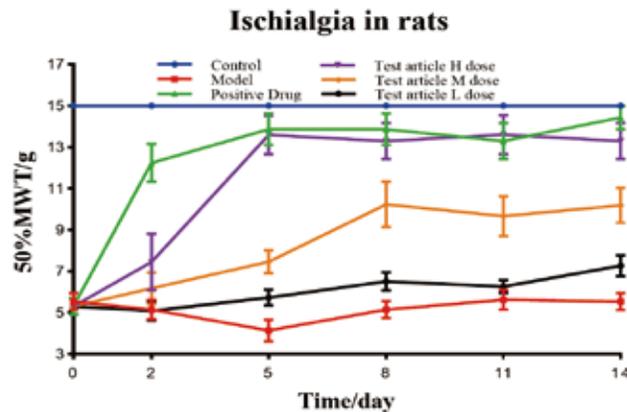
美迪西案例：CIA关节炎疼痛模型

坐骨神经分支选择性损伤模型

周围神经病理性疼痛是一种严重的慢性疼痛，致病因素多样，在不同部位、不同时间、不同疾病状态下表现出多种不同的机制。

坐骨神经分支选择性损伤 (Sciatic Nerve Injury, SNI) 模型是在啮齿类动物的坐骨神经高处结扎，模拟外周神经病理性疼痛的症状，评估作用于外周神经痛的镇痛药物。

Medicilon Case: Sciatic nerve injury (SNI) model



美迪西案例：坐骨神经分支选择性损伤 (SNI) 模型

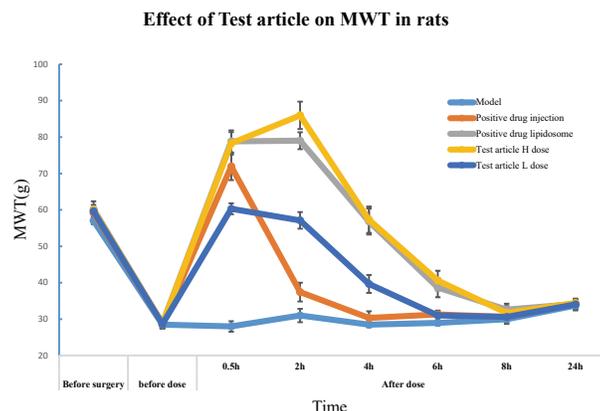
手术切口疼痛模型

术后疼痛 (Postoperative Pain, POP) 是一种急性伤害性疼痛。这种短暂但强烈的疼痛不仅会严重削弱患者的行动能力并延缓康复，如未能及时控制，还可能发展为术后慢性疼痛(Chronic Post-surgical Pain, CPSP)，其性质也可能转变为神经病理性疼痛或混合性疼痛。

阿片类药物是目前针对POP的主要治疗手段，但鉴于其成瘾性，急需更多非阿片类疼痛治疗药物进入临床。为了开发治疗POP的最佳疗法并降低CPSP的严重程度和/或发生率，必须明确其疾病机制。

在临床前研究阶段，POP的黄金标准是足底切口模型 (Brennan et al.,1996)，并通过Von Frey法测试切口术后的痛觉行为。大鼠和小鼠急性切口痛模型均可应用于研究导致术后疼痛的分子、细胞和生理机制，并为其新药的研发提供可靠的评价方法。

Medicilon Case: Incision-induced pain model



美迪西案例：切口疼痛模型

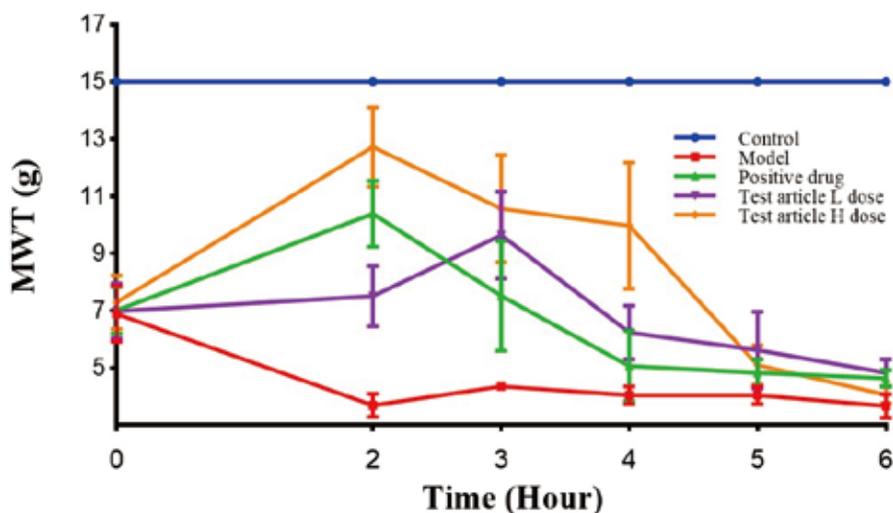
糖尿病神经痛模型

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病，糖尿病周围神经病变（Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN）则是糖尿病最常见的慢性并发症之一。DPN的特征是周围神经从远端到近端逐渐退化，从而导致感觉症状的异常，包括疼痛、虚弱和/或感觉丧失。建立合适的体内研究模型对于研究DPN病理机制和开发新的治疗策略至关重要。 •

在啮齿类动物中建立糖尿病神经病变模型的三种主要策略为：化学诱导、营养诱导和遗传修饰。目前，部分糖尿病大鼠和小鼠模型能够观察到与DPN相关的神经损伤。

Medicilon Case: Diabetic neuralgia model

Diabetic neuralgia in STZ rats



美迪西案例：糖尿病神经痛模型

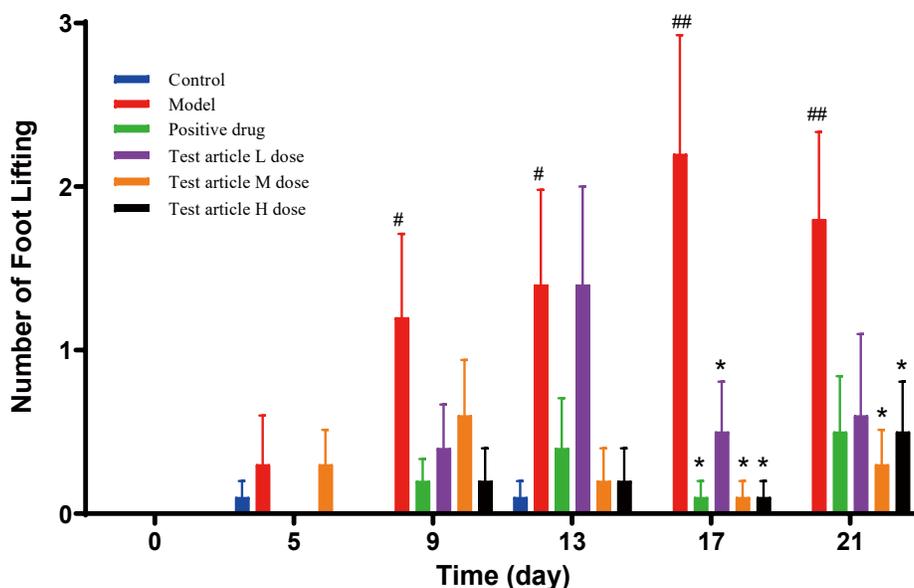
化疗痛模型

化疗诱导的周围神经病变（Chemotherapy-induced Painful Neuropathy, CIPN）是常见且严重的临床问题，其程度及预后与单次和累积药物剂量有关，常见于使用化疗药物治疗后（如铂类药物、长春碱类、紫杉醇类、沙利度胺、蛋白酶体抑制剂和表蒽醌类药物）。周围神经病理性疼痛是主要副作用之一，可出现麻木、刺痛、持续/自发疼痛、对机械和/或冷刺激过敏等症状。

通过重复注射化疗药物（包括紫杉醇、长春新碱等），可以在啮齿动物身上再现类似于人类化疗造成的疼痛行为，从而建立CIPN的啮齿动物模型。诱导的神经病变表现为较低的机械痛阈值、冷敏感性以及协调性和平衡能力下降。

Medicilon Case: Chemotherapy pain model in rats

Chemotherapy pain in rats



美迪西案例：化疗痛模型

参考文献：

- [1] Adriana Domínguez-Oliva, et al. The neurobiology of pain and facial movements in rodents: Clinical applications and current research. *Front Vet Sci.* 2022 Sep 29;9:1016720. doi: 10.3389/fvets.2022.1016720.
- [2] Amanda Gunn, et al. The influence of non-nociceptive factors on hot-plate latency in rats. *J Pain.* 2011 Feb;12(2):222-7. doi: 10.1016/j.jpain.2010.06.011.
- [3] Colleen R McNamara, et al. TRPA1 mediates formalin-induced pain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Aug 14;104(33):13525-30. doi: 10.1073/pnas.0705924104.
- [4] Carlos Minoru Omura, et al. Decrease of IL-1 β and TNF in the Spinal Cord Mediates Analgesia Produced by Ankle Joint Mobilization in Complete Freund Adjuvant-Induced Inflammation Mice Model. *Front Physiol.* 2022 Jan 14;12:816624. doi: 10.3389/fphys.2021.816624.
- [5] Anne-Laure Mausset-Bonnefont, et al. Arthritis sensory and motor scale: predicting functional deficits from the clinical score in collagen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019 Dec 4;21(1):264. doi: 10.1186/s13075-019-2047-z.
- [6] Ashley M Cowie, et al. A Mouse Model of Postoperative Pain. *Bio Protoc.* 2019 Jan 20;9(2): e3140. doi: 10.21769/BioProtoc.3140.
- [7] Phillippe D O'Brien, et al. Mouse models of diabetic neuropathy. *ILAR J.* 2014;54(3):259-72. doi: 10.1093/ilar/ilt052.
- [8] Holly L Hopkins, et al. Chemotherapy-induced painful neuropathy: pain-like behaviours in rodent models and their response to commonly used analgesics. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2016 Jun;10(2):119-128. doi: 10.1097/SPC.000000000000204.



MEDICILON

Email: marketing@medicilon.com Website: www.medicilon.com Tel: +1(626)986-9880

Global Headquarters: 585 Chuanda Road, Pudong, Shanghai, 201299, China

US Laboratory: 50 Soldiers Field Place, Boston, MA 02135, United States