・綜述・

非人灵长类动物在神经病学和经颅磁刺激研究中的应用进展*

吴漫锋^{1,2} 兰 月^{1,2,3}

目前的神经病学临床前研究中,以啮齿类动物为主流, 非人灵长类(non-human primates, NHPs)的研究仅占 5%[1-3]。然而,尽管在机制探索和疾病治疗方法的初步探索 上,啮齿类动物有着不可磨灭的贡献,但是在转化医学上,由 于啮齿类动物与人类的神经系统存在着解剖与生理差异,导 致了多项转化研究失败,故有学者建议,应该在NHPs上进行 临床前研究^[2]。与其他实验动物相比,NHPs研究对于转化研 究的意义重大,在进化树上,NHPs同人类的亲缘关系最近, 拥有90%以上的基因相似度^[4];此外,NHPs在神经解剖、生理 上均与人类相近,具有复杂的认知和运动功能,是理想的临 床前研究实验动物^[3,5]。在NHPs中,恒河猴经颅磁刺激(rhesus monkey)是理想的模型,但是因为费用较高、相对稀少、 生命周期较长,已逐渐被食蟹猴(cynomolgus monkey)替 代[1.5]。本文主要对以恒河猴、食蟹猴为主的旧大陆猴在神经 科学和经颅磁场刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)研究中的应用进行描述。

1 NHPs在神经科学的主要应用领域

临床上,神经病学主要有神经退行性病和脑血管疾病,神经退行性病多见帕金森病(Parkinson's disease, PD)和阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD),脑血管病多见脑卒中。关于NHPs在神经病学研究领域的报道多见帕金森病和卒中^[1-3,6]。

1.1 帕金森病

当前 NHPs 的帕金森病模型有:神经毒素-化学药物诱导 损伤模型、颅内毒性蛋白注射模型和转基因模型^[7]。转基因 模型包括成体转基因操作和胚胎转基因操作,但都存在建模 周期长的缺点,成体转基因模型更是缺乏明显的行为学表 现,在 NHPs 帕金森病模型中并未广泛应用^[8]。颅内毒性蛋 白注射模型主要是向颅内注射异常聚集的α突触核蛋白, NHPs 可出现PD病理表现^[9],但同样缺乏行为学表现。因此, 目前转基因模型和颅内注射毒性蛋白模型主要用于PD的病 因探索。而PD治疗的探索,多用传统的神经毒素-化学药物 诱导模型。神经毒素-化学药物诱导模型主要通过颈动脉注 射以1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1, 2,3,6-tetrahydro-pyridine,MPTP)为主的儿茶酚胺能神经毒 素,穿透血脑屏障,靶向损伤黑质多巴胺能神经元产生帕金 森病的症状^[6]。Li H等^[10]使用MPTP的代谢产物1-甲基-4-苯 基吡啶离子(1-methyl-4-phenylpyridinium,MPP+)向食蟹猴 脑室内给药,成功诱导了NHPs慢性PD模型,克服了传统 MPTP建模的停药后恢复、个体差异大、症状不稳定等缺 点。啮齿类动物寿命较短且通常不显示非运动症状,而 NHPs寿命更长,注射MPTP后可出现非运动症状^[4],故而 NHPs 帕金森病模型可用于测试干细胞移植、深部脑刺激或 药物等治疗手段治疗与PD相关的所有缺陷的能力,还可观 察长期疗效,如Hallett PJ等^[11]用低剂量MPTP诱导出食蟹猴 PD模型后,通过移植自体诱导多能干细胞后,观察到移植的 细胞存活2年并重新激活宿主大脑。

1.2 卒中

1.2.1 NHPs的卒中研究概况:卒中包括缺血性卒中和出血 性卒中,在人群中,缺血性卒中比例更大,关于卒中的基础研 究,也以缺血性卒中即脑梗死为主。卒中治疗专业委员会 (stroke therapy academic industry roundtable, STAIR)建议, 卒中的研究应该从啮齿类动物开始,然后在猫或非人灵长类 动物上进行,接着再对人类进行大型临床试验[1-2]。STAIR[1] 指出,除遗传、神经解剖与生理同人类高度相似外,与啮齿类 动物相比,NHPs的脑梗死模型用于卒中研究的优点还在于: ①NHPs模型可降低假阳性率,因为啮齿类动物神经可塑性 极强,研究中可能出现假阳性结果,即错误认为无效的治疗 方法有效,且啮齿类动物大脑梗死面积小,梗死边界轻微改 变就能出现"显著的"体积组织抢救:②NHPs寿命较啮齿类 动物长,可用于较长时间的随访,因为有学者指出,卒中后治 疗出现阳性结果应当随访一段时间,理由是在治疗后的较短 的时间内具有最初的疗效,但随着时间的流逝,最初的有益 作用可能会消失。目前未见任何关于NHPs自发性缺血性卒 中模型的报道,该模型多人工诱导。NHPs研究经验有限,尚

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.03.024

^{*}基金项目:国家自然科学基金面上项目(81772438,81974357,82072548);国家自然科学基金青年项目(81802227);广州市科技计划项目 (201803010083)

¹ 华南理工大学,广州市,510006; 2 广州市第一人民医院康复科; 3 通讯作者

第一作者简介:吴漫锋,男,硕士研究生;收稿日期:2020-09-02

没有标准化的、公认的非人灵长类动物脑梗死模型^[1],所以 NHPs的卒中研究中有相当部分是用于探索卒中模型的构建 方法。

1.2.2 常见的 NHPs 卒中模型构建方法:常见的 NHPs 卒中 模型构造方法有:电凝法^[12]、光化学法^[13]、血管介入法^[14]。 Chen X等^[12]用电凝法造模,选用24只4—5岁健康雄性食蟹 猴进行显微操作,17只行左侧大脑中动脉闭塞手术,7只行 假手术,从左额颞部颅骨开颅,暴露左侧大脑中动脉后,通过 双极电凝将左大脑中脉M1分支的远端阻塞,并用微剪刀切 开。术后严格护理下,食蟹猴均存活,术后1周17只大脑中 动脉影像学、行为学均出现支持左大脑中动脉闭塞的结果, 符合 STAIR^[1,12]的要求:7只假手术猴表现出正常行为。该方 法优点在于操作可视化,准确阻断相应血管,缺点在于创对 NHPs创伤较大。Khateeb K等^[13]用光化学法,并开发了一个 定量模型,该模型可根据NHPs大脑皮层中的光的光散色曲 线预测组织损伤程度;在该模型的指导下,用2只14-16岁 健康雄性恒河猴,静脉注射光敏染料玫瑰红,切开颅骨暴露 目标血管,用特定波长的光照射特定区域血管,使光敏剂发 生反应,释放自由基物质,引起血管内皮损伤,随后在脑组织 受照射区域形成血栓,造成局灶性梗塞,从影像学和组织病 理学角度证明造模成功。然而,该方法梗死只局限于大脑皮 层,未能实现深部梗死。血管介入法从股动脉穿刺微导管, 在数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA) 系统的指导下到达相应血管,注射或放置相应的物质实现永 久性或暂时性梗塞的,称为微导管法[14];通过结扎动脉,然后 血管内注射凝血酶,制备血栓模型,模拟脑梗死发病过程的, 称为血栓法^[14]。Wu D等^[14]用16只8—10岁成年雄性恒河猴 比较了微导管法和血栓法制备模型的特点,指出微导管法梗 死面积更大,死亡率更高,血栓法制备的血栓不够稳定,容易 扩散到分支血管。介入法理论上更接近卒中的病理生理过 程,但是对实验者和实验条件的要求更高,需要专业介入医 生和相应技术如X线或DSA作为指导,才能确保造模成 功。3种模型构建方法均对操作者有较高要求,卒中模型构 建过程中,若操作者熟练程度不足或术后护理不足,会有较 高死亡率或失败率[1-2]。

1.2.3 NHPs在卒中研究的其他应用:NHPs在卒中领域的应用除探索卒中模型构建方法外,还可见于治疗方法探索和机制探索研究。笔者以为,在NHPs上进行机制探索研究,需要满足以下条件:实验假设的机制相关分子在较低等的动物如啮齿类中不存在或与人不同,而NHPs与人共有且相同,为此需要结合生物信息技术和组学技术,降低实验成本;如LawHC等^[15]用8只食蟹猴进行脑卒中慢性期分子机制的探究,通过差异蛋白质组学分析,发现CaMKII、Annexin V两个与卒中相关的蛋白。如前文指出,NHPs在医学研究的优势之一

在于可长期随访,观察长期效应,Chen Y等¹⁶用电凝法探究 食蟹猴脑梗死后肠道菌群失调和慢性炎症的持续性,指出脑 梗死后可引起慢性炎症反应并导致肠道微生态持续性失调, 然而,该研究未指明肠道微生态失调与脑梗死间的相互作用 关系,未指出二者是如何相互影响的,同时,食蟹猴脑梗死后 应用抗生素亦可能对结果造成影响,该研究尚未排除抗生素 的影响,且仅观测了造模手术后一个半月的肠道菌群变化, 是否真正存在持续性改变应当观测更长时间。

2 NHPs在神经科学中的常见研究方法

在啮齿类动物中,有一系列成熟的神经科学研究工具,如光遗传、钙成像、双光子等,而NHPs的神经科学研究工具尚不成熟,目前较为常见的研究方法,除常见的分子生物学实验技术如PCR、qPCR、Western Blot,病理学技术、免疫组化外,还有影像学、电生理和行为学等活体研究手段。

2.1 影像学技术

神经疾病往往伴随着神经系统解剖结构的改变,影像学 为活体连续动态观察病灶提供了可能,同时还可为实验操作 提供指导。目前神经影像学常见方法包括单光子发射计算 机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)、正电子发射计算机断层扫描(positron emission computed tomography, PET)、数字减影技术(digital subtraction angiography, DSA)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及其衍生技术如磁共振波谱成像(magnetic resonance spectrum, MRS)、功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、MR 灌注成像(perfusion weighted imaging, PWI)、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)等。神经影像学检查时间相对较长,要求受 检查者在检查期间保持不动或减少活动,而清醒NHPs 难以 配合,故对NHPs进行影像学检查多需要在麻醉状态下进 行。MRI和衍生技术常在卒中研究中用于计算病灶体积、查 看神经纤维连续性^[12-15]。MRS是评估活体脑组织代谢物浓 度的唯一非侵入性方法, Huang L等¹¹⁷比较了MPTP造模后 3个月PD食蟹猴MRS(3.0T)和高效液相色谱法(high-performance liquid chromatography, HPLC)测得的纹状体γ-氨基 丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)浓度与行为评分的 相关性,发现MRS测得的GABA浓度与行为评分无显著相 关性(r=0.146, P=0.688), 而 HPLC 测得的 GABA 浓度与行为 评分有正相关(r=0.444, P=0.038),指出可能需要更强的磁场 强度并优化数据处理方法。随着计算机技术的发展和大数 据概念的提出,NHPs的影像学技术亦在这方面发挥着巨大 作用。近年来,国外由于实验用NHPs数量较少,主要从亚洲 进口,限制了NHPs的应用,而我国则在这方面有较大地理优

势,故而有较大的进展,其中以中科院为领先,除转基因猴 外,还包括 NHPs 的影像学技术和影像大数据。中科院 Zhan Y等^[18]设计了猴-人跨物种机器学习分析流程,利用转 基因猴解析自闭症和强迫症的神经环路机制,为影像学精准 诊断提供证据。Lv Q等^[19]从162只健康食蟹猴采集高分辨 的磁共振影像数据,制作食蟹猴脑图谱并建立了大样本标准 化模型,可用于食蟹猴疾病模型的参照,服务于个体化定量 统计分析。中科院的研究还提示研究者,可构建 NHPs 大型 影像学数据库如灵长类数据交换中心(PRIMate Date Exchange)^[20]供广大研究者共享,为大数据分析提供数据并降低 总体研究成本,推动转化医学和个体化精准医学。

2.2 行为学

行为学是评价疾病模型构建是否成功、干预是否有效的 重要指标。国内外关于NHPs行为学评价的报道较少,未形成 系统的评价体系。目前大都采用摄像头录像后人工分析和量 表评定等方法进行研究。Asakawa T等[21]对多个恒河猴 PD 评估量表进行总结,指出量表评定应使用单向镜以确保实验 对象见不到观察者,同时需要用摄像头记录,最好能够采取双 盲实验。尽管如此,量表评估还是存在较强主观性,可能因为 观察者的经验不同而得出不同结论,随着摄像和运动分析软 件的发展,这些量表会逐渐客观化,但Asakawa T认为仍应注 意量表的主观化问题。剑桥神经心理测试自动化组合(Cambridge neuropsychological test automated battery, CAN-TAB)触屏认知测试系统是目前较为公认的NHPs认知行为学 评价系统。动物通过触屏进行多项测试如强化认知(reinforcement familiarization)、训练程序(training program)、内外 空间设置变化与视觉辨别(ID/ED)、对显示符号的短暂识别与 不识别(delayed matching/non-matching to sample)、空间记 忆(spatial working memory)、选择序列反应时测试(fivechoice serial reaction time)、成对结合学习(paired associates learning)、进度表(schedules)等,评价动物的注意力、认知 能力和记忆力等[22-23]。同啮齿类动物相比,NHPs的行为学检 测优势还体现在运动行为学上,可观察到上肢精细运动的变 化,如Kato J等四用垂直缝隙任务(vertical slit task),即让食 蟹猴将手深入管道中取食,观察手指在取物时的运动,研究食 蟹猴内囊损伤后精细运动功能的康复。临床上手功能的康复 对患者生活质量有很大影响,而啮齿类动物乃至兔、犬、猪等 均无法观测到该指标,故而NHPs在这方面有着无可替代的优 势。对于NHPs下肢活动的行为学研究方法,可有足迹分析 法,可观测到在啮齿类动物上无法直观观测到的膝关节弯曲 角度,判断下肢运动功能,如Wei RH等[2]通过测量关节角 (joint angles)和仰角(elevation angle)比较食蟹猴脊髓损伤后 下肢运动功能的康复。然而,NHPs的行为学评价缺陷在于, 相当一部分需要以月计甚至以年计的训练周期,增加了实验 周期,限制了NHPs的应用。

2.3 光遗传学

光遗传学(optogenetics)是神经环路研究的重要工具,建 立在立体定位注射技术的基础上,通过遗传学方法,如注射 载体病毒等,在细胞膜上表达光敏蛋白,在特定波长的光下 开放离子通道,改变膜电位,实现去极化或超极化,从而兴奋 或抑制神经元,较传统神经调控技术如电刺激等具有更高的 空间精确度和时间精确度^[26]。NHPs立体定位注射技术难度 较大,需要大量实践经验的摸索,然而,由于成本、周期等多 种原因,NHPs在基础研究中的使用量和使用范围不如啮齿 类动物,NHPs的实验技术实践经验相对不足,成熟的NHPs 光遗传技术仍有待摸索[27]。Han X等[28]首次将光遗传学应 用于清醒NHPs,通过向恒河猴额叶皮层立体定位注射携带 ChR2基因的慢病毒,通过组织学技术证明了ChR2基因在兴 奋性锥体细胞表达,并证明了光遗传学于NHPs的安全性和 有效性,之后又报道了通过向恒河猴注射携带ArchT基因的 慢病毒来实现神经元抑制的做法[29]。Murris SR等[30]通过磁 共振引导的对流强化传递(convection enhanced delivery, CED)方法将携带光敏蛋白C1V1融合黄色荧光蛋白(yellow fluorescent protein, YFP)的基因腺病毒(AAV)注射到恒河猴 大脑皮质S1区和M1区,免疫荧光法证明其在S1和M1区大 面积表达,提供了一种较传统方法损害较小且能够大面积表 达的操作技术。然而,仅个别的研究对NHPs光遗传技术的 推动作用仍很微小,有学者指出需要更多细节与数据,包括 失败经验,为此,Tremblay S等^[31]汇总了全世界45个实验室 共1000多次实验NHPs光遗传学的实验记录,在OSF上创建 了非人灵长类光遗传学开放数据库(NHP optogenetics open database)。该数据库向全世界实验者开放,详细记录 了实验细节、方法和结果,包括500余条未发表的结果,为 NHPs光遗传学技术的探索提供了大量宝贵经验。

3 NHPs在经颅磁刺激研究中的应用

3.1 TMS简介

TMS 是一项无创性神经调控技术,广泛应用于神经精 神疾病的研究和治疗中,其基本原理是使电流通过线圈产生 脉冲磁场,根据电磁感应原理形成电动势,进而产生感应电 流,影响神经元膜电位,当刺激达到或超过阈值时,会引起局 部大脑神经元去极化,产生兴奋性动作电位,从而产生一系 列生理生化反应。感应电流与组织阻抗成反比,皮肤、脂肪、 颅骨等阻抗极高,故而不会刺激疼痛感受器,所以该技术基 本无痛。TMS 刺激后会产生短时效应和长时效应,短时效 应主要用于记录或模拟损伤,这种损伤往往是可逆的;长时 效应多用于治疗。除个体差异外¹²¹,TMS治疗效果还与参数 有关,主要有:刺激频率、刺激强度、刺激时间、刺激部位、线 圈类型、线圈角度。此外,影响治疗效果的还可能包括其他 因素如患者年龄、治疗时间点等。根据刺激模式不同,TMS 大致分为单脉冲TMS、双脉冲TMS和重复性TMS(rTMS)、 成对关联刺激。0爆发式刺激(theta burst stimulation,TBS) 是模式化rTMS的一种,模拟皮质、海马在学习、记忆、运动过 程中出现的内源性震荡0频率。TBS的基本参数为:3脉冲为 一丛,从内频率50Hz,处间频率5Hz,即0频率。在此基础上, 根据刺激持续时间,又分为:①间歇性TBS(iTBS),0频率刺激 2s,间歇8s;②持续性TBS(cTBS),以0频率联系刺激40s;③中 间TBS(imTBS),theta频率刺激5s,间歇10s^[33];在临床中,以 iTBS和cTBS较为常用。较常规rTMS,TBS较短时间的刺激 即可引起皮层兴奋性改变,且改变持续时间更长。

3.2 NHPs在TMS研究中的优势与应用

与人类相比,NHPs的优势在于可进行更多侵入性操作, 有更多的神经科学操作工具,从而提升空间精确度^[34]。 Mueller JK 等^[35]设计了一个特制的8字型线圈,可记录单个 神经元的电活动,该线圈需要在NHPs头颅上植入固定装置 以固定线圈,保证每次刺激位置相同,Romero MC等¹³⁰在恒 河猴中应用此装置,探究TMS刺激单个神经元对周围的空 间影响和任务相关事件的影响。然而,上述方法对实验动物 进行侵入性操作,其植入物均可能造成后期影像学数据的伪 影,故相应方法应当根据实验目的和观测指标酌情使用,或 改用其他受伪影影响较小的指标。尽管侵入性操作的植入 物可能影响观测,但同人类相比,NHPs可进行侵入性操作的 优势还体现在可以应用立体定位技术或开颅手术构建相应 模型,如前文所述的脑梗死模型和PD模型,结合TMS探索 TMS治疗相应疾病的最佳方案,同时取材验证;此外,NHPs 还可以运用转基因技术构建模式动物用于探索特定疾病的 治疗,如构建强迫症、自闭症食蟹猴^{II8}探索TMS的治疗方案 和机制等;目前发表的文献中,关于TMS在NHPs上多作为 测量指标,用相关技术在NHPs构建疾病模型后应用TMS治 疗有很大的探索空间, Tischler H等^[37]在PD食蟹猴应用TMS 作为检测指标后指出,TMS在不同疾病的患者中应用可能 产生与正常受试者不同的神经效应,更支持了TMS在疾病 探索上的巨大空间。同啮齿类动物相比,NHPs遗传、解剖、 生理更接近人类,其与人类相近的大脑沟回形态更是保证了 大脑电流分布的相似^[3-5,38],且TMS线圈在NHPs上产生的电 场强度与人类相近^[34],更适合用于探索最适用于治疗的参 数。Alekseichuk I等^[34]比较了小鼠、恒河猴和人类中TMS有 限元方法(FEM)建模研究,即通过工科算法,系统评估感应 电场,并分析它们与头部和大脑解剖结构的关系,发现具有 70mm8字形线圈的TMS在小鼠大脑中产生的电场强度要比 恒河猴和人脑弱2倍,而恒河猴和人脑的电场强度相当。这 提示了在啮齿类动物上的TMS研究成果不一定能应用到人 上,需要在与人接近NHPs上进一步证明、探索,而在NHPs 得到的结果,可能更接近于在人上应用的结果。

4 小结

综上所述,NHPs在神经科学上的应用具有一定优势,对 转化医学的贡献较大,但是目前关于NHPs的经验尚少。尽 管 NHPs 是神经科学中理想的模式动物,然而 NHPs 的伦理 审核较其他实验动物更高,NHPs的疾病模型和研究工具尚 不成熟,同时,NHPs价格较为昂贵,数量较啮齿类动物稀少, 限制了NHPs的大规模应用,故而为确保研究合理性,NHPs 应当与啮齿类动物的研究和临床数据相结合,并合理利用当 下热门的计算机技术和大数据资料。啮齿类动物因生命周 期短、实验成本低、实验技术成熟,在神经科学研究中仍有一 定优势,可用于机制探索和一些治疗方法的初步探索;然而 在转化研究上,啮齿类动物在遗传、解剖、生理等方面始终与 人存在巨大差异,而与人相近的NHPs在这方面则有着巨大 优势,NHPs研究可与啮齿类动物的研究相结合。对于某些 治疗方法的初步探索,可先在周期短的啮齿类动物上快速得 出是否有效的结论,然后在NHPs上验证转化效果,同时观察 长期疗效;对于机制的探索,可先通过生物信息学技术,结合 数据库查询假设的机制相关分子在人、NHPs和啮齿类动物 上的存在情况,若为三者共有,则直接在啮齿类动物上探索, 若为NHPs和人共有而啮齿类动物不具备,则应在NHPs上 进行探索,如此才能使整个研究更符合科学和伦理要求。此 外,由于伦理、成本、周期等限制,NHPs当下及未来仍难以大 量使用,故而可以通过数据库实现数据共享,解决部分研究 的样本量的问题,以满足统计学要求。同时,NHPs的医学研 究还可以与工科结合,运用人工智能算法,在大量临床数据 中模拟出最佳治疗方案,并在NHPs上进一步探究和验证。

参考文献

- Na. Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development[J]. Stroke, 1999, 30(12):2752-2758.
- [2] Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, et al. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations[J]. Stroke, 2009, 40(6): 2244–2250.
- [3] Emborg ME. Nonhuman primate models of neurodegenerative disorders[J]. ILAR J, 2017, 58(2):190-201.
- [4] Grow DA, McCarrey JR, Navara CS. Advantages of nonhuman primates as preclinical models for evaluating stem cellbased therapies for Parkinson's disease[J]. Stem Cell Res, 2016,17(2):352-366.
- [5] Harding JD. Nonhuman primates and translational research: progress, opportunities, and challenges[J]. ILAR J, 2017, 58 (2):141-150.
- [6] Metzger JM, Emborg ME. Autonomic dysfunction in Parkinson disease and animal models[J]. Clin Auton Res, 2019, 29

(4):397-414.

- [7] 魏景宽,王正波.非人灵长类帕金森病模型研究进展[J].生命科学,2020,32(7):676-682.
- [8] Gómez-Benito M, Granado N, García-Sanz P, et al. Modeling Parkinson's disease with the alpha-synuclein protein[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:356.
- [9] Marmion DJ, Kordower JH. α-Synuclein nonhuman primate models of Parkinson's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2018,125(3):385-400.
- [10] Li H, Lei X, Huang B, et al. A quantitative approach to developing Parkinsonian monkeys (macaca fascicularis) with intracerebroventricular 1-methyl-4-phenylpyridinium injections [J]. J Neurosci Methods, 2015, 251:99–107.
- [11] Hallett PJ, Deleidi M, Astradsson A, et al. Successful function of autologous iPSC-derived dopamine neurons following transplantation in a non-human primate model of Parkinson's disease[J]. Cell Stem Cell, 2015, 16(3):269–274.
- [12] Chen X, Dang G, Dang C, et al. An ischemic stroke model of nonhuman primates for remote lesion studies: a behavioral and neuroimaging investigation[J]. Restor Neurol Neurosci, 2015, 33(2):131-142.
- [13] Khateeb K, Yao Z, Kharazia VN, et al. A practical method for creating targeted focal ischemic stroke in the cortex of nonhuman primates[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2019, 2019:3515—3518.
- [14] Wu D, Chen J, Wang B, et al. Endovascular ischemic stroke models of adult rhesus monkeys: a comparison of two endovascular methods[J]. Sci Rep, 2016, 6; 31608.
- [15] Law HC, Szeto SS, Quan Q, et al. Characterization of the molecular mechanisms underlying the chronic phase of stroke in a cynomolgus monkey model of induced cerebral ischemia[J]. J Proteome Res, 2017, 16(3):1150–1166.
- [16] Chen Y, Liang J, Ouyang F, et al. Persistence of gut microbiota dysbiosis and chronic systemic inflammation after cerebral infarction in cynomolgus monkeys[J]. Front Neurol, 2019,10:661.
- [17] Huang L, Ren Y, Zeng Z, et al. Comparative study of striatum GABA concentrations and magnetic resonance spectroscopic imaging in Parkinson's disease monkeys[J]. BMC Neurosci, 2019, 20(1):42.
- [18] Zhan Y, Wei J, Liang J, et al. Diagnostic classification for human autism and obsessive-compulsive disorder based on machine learning from a primate genetic model[J]. Am J Psychiatry, 2020, 178(1):65-76.
- [19] Lv Q, Yan M, Shen X, et al. Normative analysis of individual brain differences based on a population MRI-based atlas of cynomolgus macaques[J]. Cereb Cortex, 2021, 31(1): 341-355.
- [20] Milham MP, Ai L, Koo B, et al. An open resource for non-human primate imaging[J]. Neuron, 2018, 100(1):61-74. e2.
- [21] Asakawa T, Fang H, Sugiyama K, et al. Animal behavioral assessments in current research of Parkinson's disease[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 65:63–94.
- [22] Bindschaedler CR. Episodic and prospective memory impairment: impact, assessment and cognitive rehabilitation[J]. Rev Med Suisse, 2020, 16(692):894-897.
- [23] Talebi M, Majdi A, Kamari F, et al. The cambridge neuropsychological test automated battery (CANTAB) versus

the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS) for the assessment of cognitive function in patients with multiple sclerosis[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 43:102172.

- [24] Kato J, Yamada T, Kawaguchi H, et al. Functional nearinfrared-spectroscopy-based measurement of changes in cortical activity in macaques during post-infarct recovery of manual dexterity[J]. Sci Rep,2020,10(1):6458.
- [25] Wei RH, Zhao C, Rao JS, et al. The kinematic recovery process of rhesus monkeys after spinal cord injury[J]. Exp Anim, 2018, 67(4):431-440.
- [26] Watanabe H, Sano H, Chiken S, et al. Forelimb movements evoked by optogenetic stimulation of the macaque motor cortex[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3253.
- [27] Fortuna MG, Hüer J, Guo H, et al. Histological assessment of optogenetic tools to study fronto-visual and frontoparietal cortical networks in the rhesus macaque[J]. Sci Rep,2020,10(1):11051.
- [28] Han X, Qian X, Bernstein JG, et al. Millisecond-timescale optical control of neural dynamics in the nonhuman primate brain[J]. Neuron, 2009, 62(2):191–198.
- [29] Han X, Chow BY, Zhou H, et al. A high-light sensitivity optical neural silencer: development and application to optogenetic control of non-human primate cortex[J]. Front Syst Neurosci, 2011, 5:18.
- [30] Murris SR, Arsenault JT, Vanduffel W. Frequency- and state-dependent network effects of electrical stimulation targeting the ventral tegmental area in macaques[J]. Cereb Cortex, 2020, 30(8):4281—4296.
- [31] Tremblay S, Acker L, Afraz A, et al. An open resource for non-human primate optogenetics[J]. Neuron, 2020, 108 (6):1075-1090.e6.
- [32] Nyffeler T, Vanbellingen T, Kaufmann BC, et al. Theta burst stimulation in neglect after stroke: functional outcome and response variability origins[J]. Brain, 2019, 142(4): 992-1008.
- [33] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. Neuron, 2005, 45 (2):201-206.
- [34] Alekseichuk I, Mantell K, Shirinpour S, et al. Comparative modeling of transcranial magnetic and electric stimulation in mouse, monkey, and human[J]. Neuroimage, 2019, 194;136—148.
- [35] Mueller JK, Grigsby EM, Prevosto V, et al. Simultaneous transcranial magnetic stimulation and single-neuron recording in alert non-human primates[J]. Nat Neurosci, 2014, 17(8):1130—1136.
- [36] Romero MC, Davare M, Armendariz M, et al. Neural effects of transcranial magnetic stimulation at the single-cell level[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):2642.
- [37] Tischler H, Moran A, Belelovsky K, et al. Changes in basal ganglia processing of cortical input following magnetic stimulation in Parkinsonism[J]. Neurobiol Dis, 2012, 48 (3):464–473.
- [38] Aberra AS, Wang B, Grill WM, et al. Simulation of transcranial magnetic stimulation in head model with morphologically-realistic cortical neurons[J]. Brain Stimul, 2020, 13 (1):175–189.