

APP/PS-1/tau 三转基因阿尔茨海默病模型小鼠早期认知功能研究

王丽 焦劲松 刘尊敬 顾卫红 水源 山本亮 加藤伸郎

【摘要】 目的 观察 APP/PS-1/tau 三转基因阿尔茨海默病(3×Tg-AD)模型小鼠空间学习和记忆能力、海马 CA1 区突触可塑性和可溶性β-淀粉样蛋白 42(Aβ₄₂)表达变化,探讨 3×Tg-AD 小鼠早期认知功能障碍发生机制。方法 4 月龄雄性 3×Tg-AD 小鼠和相匹配的 129/C57BL/6 杂交野生型小鼠各 10 只,旷场实验和 Morris 水迷宫实验观察小鼠在新环境中的焦虑程度和自主活动能力,以及空间学习和记忆能力;记录海马 CA1 区场兴奋性突触后电位和高频强直电刺激诱导的长时程增强;酶联免疫吸附试验检测海马组织可溶性 Aβ₄₂ 表达变化。结果 与对照组相比,3×Tg-AD 组小鼠旷场实验结果无明显改变(均 $P > 0.05$),定位航行实验第 3~5 天逃避潜伏期延长($P = 0.001, 0.003, 0.001$),空间探索实验穿越平台区时间百分比降低($P = 0.000$),海马 CA1 区高频强直电刺激诱导的长时程增强下降(均 $P < 0.01$),海马组织可溶性 Aβ₄₂ 表达水平升高($P = 0.000$)。结论 4 月龄 3×Tg-AD 小鼠海马组织可溶性 Aβ₄₂ 表达上调,导致海马 CA1 区突触可塑性受损,出现空间学习和记忆能力下降。

【关键词】 阿尔茨海默病; 认知障碍; 突触; 淀粉样β蛋白; 疾病模型,动物

Study on early cognitive function in transgenic APP/PS-1/tau mice model of Alzheimer's disease

WANG Li¹, JIAO Jin-song¹, LIU Zun-jing¹, GU Wei-hong¹, SHUI Yuan², YAMAMOTO Ryo³, KATO Nobuo³
¹Department of Neurology, ²Pain Management Center, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

³Department of Physiology, Kanazawa Medical University, Kanazawa 920-0293, Ishikawa, Japan

Corresponding author: KATO Nobuo (Email: kato@kanazawa-med.ac.jp)

【Abstract】 Objective In the present experiment we investigate the behavior of 4-month-old transgenic APP/PS-1/tau mice model with Alzheimer's disease (3×Tg-AD mice) to evaluate their abilities of spatial learning and memory. We observe the changes of synaptic plasticity and soluble amyloid-β protein 42 (Aβ₄₂) expression in the CA1 region of hippocampus to explore the mechanism of early cognitive impairment of 3×Tg-AD mice. **Methods** Ten 4-month-old male 3×Tg-AD mice and matched ten 129/C57BL/6 hybrid wild type (WT) mice were enrolled. The open field test and Morris water maze test were conducted to observe emotion disorder and ability of spatial learning and memory. Field excitatory postsynaptic potential (fEPSP) and theta burst stimulation (TBS)-induced long-term potentiation (LTP) were recorded in CA1 region of hippocampus. The expression changes of soluble Aβ₄₂ in hippocampus were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The open field test showed that there was no significant differences between 3×Tg-AD group and control group, which indicated that there was no obvious anxiety tendency in 4-month-old 3×Tg-AD mice. Compared with control group, 3×Tg-AD group mice had significantly longer escape latency from the 3rd to 5th day ($P = 0.001, 0.003, 0.001$) and lower percentage of time through the platform area ($P = 0.000$). LTP induced by TBS in CA1 region of hippocampus of 3×Tg-AD group decreased significantly ($P < 0.01$, for all) compared with that of control group. In contrast to control group, the expression of soluble Aβ₄₂ in the hippocampus of 3×Tg-AD mice group increased significantly ($P = 0.000$). **Conclusions** The expression of soluble Aβ₄₂ in the hippocampus

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.05.012

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81300942)

作者单位:100029 北京,中日友好医院神经内科(王丽、焦劲松、刘尊敬、顾卫红),疼痛诊疗研究中心(水源); 920-0293 日本金沢医科大学生理学系(山本亮,加藤伸郎)

通讯作者:加藤伸郎(Email:kato@kanazawa-med.ac.jp)

of 4-month-old 3×Tg-AD mice increased significantly, which impaired synaptic plasticity in CA1 region of hippocampus and led to a significant decline in spatial learning and memory ability.

【Key words】 Alzheimer disease; Cognition disorders; Synapses; Amyloid beta-protein; Disease models, animal

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Young Scholars (No. 81300942).

阿尔茨海默病(AD)是一种好发于老年人,以进行性认知功能障碍、记忆力减退和精神行为异常等为特征的神经变性病,严重危害患者身心健康。阿尔茨海默病的主要病理改变包括神经炎性斑[NPs, 又称老年斑(SP_s)]和神经原纤维缠结(NFTs),分别由β-淀粉样蛋白(Aβ)沉积和tau蛋白异常磷酸化所致。阿尔茨海默病是一种渐进性多基因病,β-淀粉样前体蛋白(APP)、tau或早老素(PS)等单转基因模型小鼠通常只能模拟阿尔茨海默病的一种病理改变,且病理改变和行为异常均出现较晚。近年出现多种多基因模型,国内常用的是APP/PS-1双转基因模型小鼠。Oddo等^[1]建立APP/PS-1/tau三转基因阿尔茨海默病(3×Tg-AD)模型小鼠,发现Aβ沉积的出现早于tau蛋白病理改变数月,与Hardy和Selkoe^[2]提出的“Aβ瀑布假说”相一致,能够更真实地模拟阿尔茨海默病临床过程和病理改变。他们还发现,1月龄3×Tg-AD小鼠海马CA1区长时程增强(LTP)正常,6月龄小鼠海马CA1区长时程增强明显受损^[1],表明海马突触可塑性损害具有年龄依赖性;3~6月龄3×Tg-AD小鼠细胞内Aβ沉积于新皮质和海马神经元,而细胞外尚未出现Aβ^[1],故可作为早期阿尔茨海默病动物模型。在本研究中,我们观察4月龄3×Tg-AD小鼠行为学、海马CA1区突触可塑性和Aβ₄₂表达变化,以探讨阿尔茨海默病早期认知功能障碍发生机制。

材料与方 法

一、实验材料

1. 实验动物 健康清洁级4月龄雄性3×Tg-AD小鼠和129/C57BL/6杂交野生型小鼠各10只,体重25~30g,均由日本金沢医科大学动物部提供。于室温(22±2)℃、相对湿度(35±5)%、12h昼-12h夜循环照明环境中饲养,自由摄食、饮水。

2. 试剂与仪器 体积分数为70%甲酸(含蛋白酶抑制剂)由日本Thermo Fisher Scientific公司提供。高敏感性Aβ₄₂酶联免疫吸附试验(ELISA)检测

试剂盒购自日本Wako公司。DTK-ZERO 1振动切片机为日本Dosaka公司产品。Eclipse E600FN电生理显微镜由日本Nikon公司提供。Axopatch 200A放大器购自美国Axon公司。iMark酶标仪为美国Bio-Rad公司产品。

二、实验方法

1. 行为学观察 (1)旷场实验:参照文献[3]方法,观察小鼠在新环境中的焦虑程度和自主活动能力。将小鼠置于灰色、圆形、顶部开口的塑料桶(直径80cm、高45cm)底面中心,局部光照强度7lx,于安静环境下进行实验。采用SMART数据自动采集和处理系统,进行数据分析时将底面分为2个面积相等的同心区域,即内部区域和外部区域,计算小鼠5min内在内部区域相对运动距离和时间,每次实验后清洗桶内壁和底面。(2)Morris水迷宫实验:参照文献[4]方法,观察小鼠空间学习和记忆能力。Morris水迷宫组成:直径120cm、高45cm的圆形水池,水深31cm,水温保持在25℃,将水池等分为4个象限,以4种不同颜色和形状物体悬挂在水池壁上方作为标记;在第2象限正中放置直径8cm、高30cm的圆柱形透明平台,平台没于水下1cm。实验时平台和水池外参照物保持不变,保持环境安静。①定位航行实验。分别从4个不同标记点将小鼠面向池壁放入水中,记录60s内小鼠寻找并爬上平台所需时间,即逃避潜伏期。若小鼠在60s内未到达平台,由实验者将其引导至平台并停留30s,逃避潜伏期为60s。每天训练4次,每次间隔1h,连续5d。②空间探索实验。最后一次定位航行实验后撤掉平台,选择与平台象限相对的象限中点为入水点,将小鼠面向池壁放入水中,观察并记录其在60s内游经原平台象限的时间。计算小鼠在原平台象限游泳时间占总时间的百分比,即穿越平台区时间百分比。

2. 海马CA1区突触可塑性检测 (1)脑组织切片制备:体积分数为2%异氟醚吸入麻醉后断头取脑,将脑组织浸入2~5℃冰冷人工脑脊液中5min,

分离海马组织,以振动切片机横切制备层厚 400 μm 的脑组织切片;随即将切片转移至装有人工脑脊液的孵育槽中,常温孵育 1 h 以上,备用。脑组织切片制备和孵育过程中向人工脑脊液通入 95% O_2 和 5% CO_2 混合气体。(2)电生理学检测:将海马组织切片置于正置显微镜记录槽中,持续灌流含有 95% O_2 和 5% CO_2 混合气体的 25 $^\circ\text{C}$ 人工脑脊液。将双极刺激钨电极置于海马 CA3 区的 Schaffer 侧支路径,刺激强度设定为 0.10~0.25 mA;将玻璃记录电极(内充 2.50 mol/L NaCl 溶液,阻抗为 2~5 M Ω)置于海马 CA1 区辐射层^[5]。经 Axopatch 200A 放大器放大,采用 pCLAMP10 软件记录电刺激诱导的场兴奋性突触后电位(fEPSP),即海马 Schaffer 侧支-CA1 局部 fEPSP,每 15 秒记录一次,每次持续 100 μs ,选取诱导 fEPSP 最大值 50% 的刺激强度作为基础刺激,稳定记录 30 min 后予以 θ 节律高频强直电刺激^[6](100 Hz 的 4 个脉冲为一串,共重复 10 次,每次间隔 200 ms)2 次,间隔 10 s,然后仍按前一方式刺激记录 fEPSP,获得参与记忆的长时程增强,记录时间 > 30 min。予 θ 节律高频强直电刺激后 fEPSP 斜率增大 20% 以上且维持 30 min 以上者,为长时程增强诱导成功。观察并记录高频强直电刺激前 10 min 至刺激后 30 min 的 fEPSP 最大斜率与刺激前(0 min)最大斜率的比值。

3. 酶联免疫吸附试验检测海马组织 $\text{A}\beta_{42}$ 表达变化 2% 异氟醚吸入麻醉后断头取脑,将脑组织浸入 2~5 $^\circ\text{C}$ 冰冷人工脑脊液中 5 min,分离海马组织。将海马组织和含蛋白酶抑制剂的 70% 甲酸溶液置玻璃研磨器中,冰上研磨,于 4 $^\circ\text{C}$ 以离心半径 5 cm、50 000 r/min 高速离心 1 h,取上清(含可溶性 $\text{A}\beta_{42}$),再加入 1 mol/L Tris Base 缓冲液中和稀释 20 倍。ELISA 法检测不同处理组可溶性 $\text{A}\beta_{42}$ 表达变化。

三、统计分析方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理与分析。呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验;呈非正态分布的计

表 1 两组小鼠旷场实验结果的比较

Table 1. Comparison of open field test results between 2 groups

Group	N	Total distance [$M(P_{25}, P_{75})$, cm]	Distance traveled in the inner area ($\bar{x} \pm s$, %)	Time spent in the inner area ($\bar{x} \pm s$, %)
Control	10	15 855.69 (10 203.89, 18 477.56)	24.72 \pm 3.25	15.89 \pm 2.94
3 \times Tg-AD	10	12 831.52 (11 385.23, 14 095.25)	26.55 \pm 3.54	19.41 \pm 3.33
Z or t value		-1.361	-0.380	-0.793
P value		0.174	0.708	0.438

Rank sum test for comparison of total distance, and t test for comparison of others

表 2 两组小鼠 Morris 水迷宫实验逃避潜伏期的比较($\bar{x} \pm s$, s)

Table 2. Comparison of escape latency in Morris water maze test between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, s)

Group	N	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d
Control	10	45.00 \pm 3.44	27.25 \pm 5.25	17.70 \pm 4.63	15.75 \pm 3.45	14.40 \pm 3.53
3 \times Tg-AD	10	55.33 \pm 2.40	41.20 \pm 4.31	43.88 \pm 4.61	37.58 \pm 5.28	36.96 \pm 4.61

表 3 两组小鼠 Morris 水迷宫实验逃避潜伏期的重复测量设计的方差分析表

Table 3. ANOVA with repeated measurement design for escape latency in Morris water maze test between 2 groups

Variation source	SS	df	MS	F value	P value
Treatment	1220.144	1	1220.144	13.534	0.002
Time	8994.151	1	8994.151	16.395	0.001
Treatment \times time	178.401	1	178.401	1.979	0.177
Error between groups	1622.750	18	90.153		
Error within group	9874.588	18	548.588		

量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,行秩和检验。Morris 水迷宫实验采用重复测量设计的方差分析,两两比较行 SNK- q 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、小鼠行为学变化

1. 旷场实验 3 \times Tg-AD 组与对照组小鼠总运动距离、内部区域运动距离和运动时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表 1),表明 3 \times Tg-AD 小鼠无明显焦虑倾向。

2. Morris 水迷宫实验 (1)定位航行实验:两组小鼠均随训练次数的增加,逃避潜伏期逐渐缩短($P = 0.001$),表明小鼠经多次训练逐渐学会寻找平台;与对照组相比,3 \times Tg-AD 组小鼠逃避潜伏期延长($P = 0.002$),尤其在第 3~5 天的训练中逃避潜伏期明显延长且差异有统计学意义($P = 0.001, 0.003, 0.001$; 表 2, 3),提示 3 \times Tg-AD 小鼠学习记忆能力下降。(2)空间探索实验:与对照组相比,3 \times Tg-AD 组

表 4 两组小鼠高频强直电刺激前后海马 CA1 区 fEPSP 相对最大斜率的比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Table 4. Comparison of the fEPSP relative maximum slope before and after TBS in CA1 region of mice hippocampus between 2 groups ($\bar{x} \pm s, \%$)

Time	Control (N=10)	3×Tg-AD (N=10)	t value	P value
-10 min	98.43 ± 1.26	99.07 ± 0.69	-1.692	0.097
-5 min	96.93 ± 0.86	98.52 ± 0.74	-1.637	0.110
0 min	100.00	100.00	—	—
5 min	175.19 ± 6.52	165.92 ± 4.91	1.136	0.263
10 min	171.03 ± 5.35	152.92 ± 3.77	2.767	0.009
15 min	168.64 ± 5.00	147.98 ± 3.05	3.526	0.001
20 min	164.40 ± 4.27	143.68 ± 3.20	3.881	0.000
25 min	162.37 ± 3.67	140.64 ± 2.65	4.798	0.000
30 min	161.97 ± 3.66	137.84 ± 2.83	5.214	0.000

—, reference value, statistic analysis was not done, 参照值, 未行统计分析

小鼠穿越平台区时间百分比降低且差异有统计学意义 [(24.48 ± 3.40)% 对 (54.24 ± 5.20)%; $t = 4.793$, $P = 0.000$], 提示 3×Tg-AD 小鼠空间记忆能力下降。

二、小鼠海马 CA1 区神经突触可塑性检测

经高频强直电刺激后均在小鼠海马组织诱导出稳定的长时程增强, 与对照组相比, 3×Tg-AD 组小鼠刺激后 10~30 min 海马 CA1 区 fEPSP 最大斜率下降 ($P < 0.01$, 表 4), 提示 3×Tg-AD 小鼠海马 CA1 区长时程增强显著下降即突触可塑性受损。

三、小鼠海马组织 Aβ₄₂ 表达变化

与对照组相比, 3×Tg-AD 组小鼠海马组织可溶性 Aβ₄₂ 表达水平升高且差异有统计学意义 [(4.13 ± 0.24) pmol/g 对 (0.67 ± 0.22) pmol/g; $t = -10.677$, $P = 0.000$]。

讨 论

阿尔茨海默病是最常见的老年神经变性病, 发病机制复杂, APP、PS-1、PS-2 和载脂蛋白 E (ApoE) 等基因突变可使 Aβ 产生过多, 是阿尔茨海默病的核心病理学机制。Aβ 是 APP 经蛋白酶水解途径裂解形成的长度为 39~43 个氨基酸的片段, 其致病片段为 Aβ₄₀ 和 Aβ₄₂, Aβ₄₀ 较为常见, 但 Aβ₄₂ 与阿尔茨海默病的关系更为密切, 可能是由于 Aβ₄₂ 较 Aβ₄₀ 在构象上展开程度更高, 暴露更多的疏水羧基末端 (C 末端), 导致 Aβ₄₂ 较 Aβ₄₀ 具有更强的聚集性^[7]。其过量分泌和异常聚集可以影响神经细胞正常生理功能,

导致阿尔茨海默病的发生与发展^[8]。在阿尔茨海默病的发病过程中, Aβ 经历了从可溶性到不溶性的转变^[9]。Aβ 生成后分泌至细胞外, 积累到一定程度后自发聚集形成寡聚体、原纤维及其他形式中间体, 最终形成成熟的纤维状 Aβ。

阿尔茨海默病的病理学特征之一老年斑主要由纤维状 Aβ 沉积形成, 有研究显示, 在出现老年斑沉积之前, 可溶性 Aβ 寡聚体即可破坏突触功能, 导致神经细胞变性, 引起认知功能障碍^[10-11], 是产生神经毒性的重要来源。对转基因阿尔茨海默病小鼠研究发现, 在细胞外老年斑形成前, 细胞内 Aβ 即出现聚集, 并已出现相应行为学障碍, 提示可溶性 Aβ 与阿尔茨海默病早期认知功能障碍密切相关^[12]。目前, 国内较常用的动物模型是 APP 转基因小鼠、PS-1 转基因小鼠和 APP/PS-1 双转基因小鼠, 国外还常用 APP/PS-1/tau 三转基因小鼠。周奕等^[13]对 Aβ 免疫阳性产物在 APP/PS-1 双转基因与 APP/PS-1/tau 三转基因老年小鼠海马组织的分布进行观察, 结果显示, 双基因组 Aβ 沉积多发生于细胞外, 形成大量 Aβ 免疫阳性斑, 细胞内 Aβ 阳性神经元数目较少; 三基因组 Aβ 沉积多发生于细胞内, Aβ 免疫阳性斑较双基因组少。Aβ 分布差异可能与 3×Tg-AD 模型早期即有神经元丢失有关。3×Tg-AD 模型能够很好地模拟阿尔茨海默病病理学特征, 非常适用于阿尔茨海默病发病机制的研究。

阿尔茨海默病以记忆障碍和认知功能障碍为主要特征, 疾病早期尤以记忆障碍突出。因此, 在阿尔茨海默病的诊断与疗效评价指标中, 学习记忆能力是重要因素。Morris 水迷宫实验是检测大鼠空间学习和记忆能力的最常用方法^[4], 分为定位航行实验和空间探索实验。本研究结果显示, 4 月龄 3×Tg-AD 小鼠在定位航行实验中找到平台的逃避潜伏期较对照组显著延长, 提示其学习能力下降; 空间探索实验在目标象限停留时间较对照组明显缩短, 提示其空间记忆能力下降。

阿尔茨海默病患者在发病早期即表现出明显的记忆障碍, 海马是与学习记忆能力关系最密切的脑组织结构^[14]。研究证实, 这种损害在海马突触功能变化时即已出现, 早于神经元变性的发生^[15]。海马 CA1 区长时程增强是行为学改变的电生理学机制, 被认为是研究学习记忆能力的最佳电生理学模型^[16], 是突触可塑性的重要表现形式之一, 其损伤可以反映学习记忆能力下降。Oddo 等^[1]研究显示,

1 月龄 3×Tg-AD 小鼠海马 CA1 区长时程增强正常, 6 月龄 3×Tg-AD 小鼠明显受损, 证实海马组织突触可塑性损伤具有年龄依赖性。他们还发现, 6 月龄 *PS-1/tau* 双转基因模型小鼠长时程增强与对照组无显著差异, 提示海马组织突触功能障碍和长时程增强受损归因于细胞内可溶性 Aβ 寡聚体。本研究结果显示, 4 月龄 3×Tg-AD 小鼠细胞 Aβ 沉积造成海马 CA1 区长时程增强下降, 即突触可塑性受损, 但长时程增强并未完全受到抑制, 提示 4 月龄 3×Tg-AD 小鼠可能代表轻度认知损害阶段, 海马突触可塑性降低直接参与阿尔茨海默病的早期发病过程。

本研究结果显示, 4 月龄 3×Tg-AD 小鼠细胞内可溶性 Aβ 寡聚体是诱导突触可塑性受损的物质基础, 影响海马组织突触功能及长时程增强的诱导和维持, 导致学习记忆能力下降。据文献报道, Aβ 可破坏细胞内 Ca²⁺ 稳态, 激活 caspases 和钙依赖性磷酸酶, 调节突触后膜兴奋性谷氨酸受体 (GluR) 和酪氨酸激酶活性, 引起其功能和结构改变, 从而导致下游信号转导通路和相关基因转录、表达等过程的变化, 抑制长时程增强的诱导和维持^[17], 使突触功能丧失^[18], 最终导致进行性学习记忆能力下降^[19]。

参 考 文 献

[1] Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kaye R, Metherate R, Mattson MP, Akbari Y, LaFerla FM. Triple - transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron*, 2003, 39:409-421.

[2] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, 297:353-356.

[3] Wang Z, Wang L, Yamamoto R, Sugai T, Kato N. Role of the lateral habenula in shaping context - dependent locomotor activity during cognitive tasks. *Neuroreport*, 2013, 24:276-280.

[4] Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc*, 2006, 1:848-858.

[5] Isomura Y, Kato N. Action potential-induced dendritic calcium dynamics correlated with synaptic plasticity in developing hippocampal pyramidal cells. *J Neurophysiol*, 1999, 82:1993-1999.

[6] Zhao MG, Toyoda H, Lee YS, Wu LJ, Ko SW, Zhang XH, Jia Y, Shum F, Xu H, Li BM, Kaang BK, Zhuo M. Roles of NMDA NR2B subtype receptor in prefrontal long-term potentiation and contextual fear memory. *Neuron*, 2005, 47:859-872.

[7] Shen L, Ji HF, Zhang HY. Why is the C-terminus of Abeta (1-42) more unfolded than that of Abeta (1-40): clues from hydrophobic interaction? *J Phys Chem B*, 2008, 112:3164-3167.

[8] Liu WJ, Dai XL, Jiang ZF. Beta - amyloid neurotoxicity and

control strategies. *Sheng Ming Ke Xue*, 2011, 23:1022-1026.[刘文娟, 戴雪伶, 姜招峰. β-淀粉样蛋白神经毒性及其防治策略. *生命科学*, 2011, 23:1022-1026.]

[9] Lindhagen - Persson M, Brännström K, Vestling M, Steinitz M, Olofsson A. Amyloid - β oligomer specificity mediated by the IgM isotype: implications for a specific protective mechanism exerted by endogenous auto - antibodies. *PLoS One*, 2010, 5: E13928.

[10] Tanzi RE. The synaptic Abeta hypothesis of Alzheimer disease. *Nat Neurosci*, 2005, 8:977-979.

[11] Hernandez CM, Kaye R, Zheng H, Sweatt JD, Dineley KT. Loss of alpha7 nicotinic receptors enhances beta - amyloid oligomer accumulation, exacerbating early - stage cognitive decline and septohippocampal pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2010, 30:2442-2453.

[12] Zhang W, Hao J, Liu R, Zhang Z, Lei G, Su C, Miao J, Li Z. Soluble Aβ levels correlate with cognitive deficits in the 12-month - old APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 2011, 222:342-350.

[13] Zhou Y, Zhu YF, Ai WM, Zhang JF, Lu C, Deng XH, Lei DL. By using immunohistochemical staining with beta - amyloid 6E 10, to compare hippocampus of the 2×Tg-AD and 3×Tg-AD mouse model. *Xian Dai Sheng Wu Yi Xue Jin Zhan*, 2012, 12: 6253-6255.[周奕, 朱耀峰, 艾卫敏, 张剑峰, 卢璨, 邓小华, 雷德亮. Aβ 在 APP/PS1 双转基因与 APP/PS1/Tau 三转基因阿尔茨海默病模型小鼠海马区分布的比较研究. *现代生物医学进展*, 2012, 12:6253-6255.]

[14] Caroni P, Donato F, Muller D. Structural plasticity upon learning: regulation and functions. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 478-490.

[15] Xu B, Li XX, He GR, Hu JJ, Mu X, Tian S, Du GH. Luteolin promotes long - term potentiation and improves cognitive functions in chronic cerebral hypoperfused rats. *Eur J Pharmacol*, 2010, 627(1-3):99-105.

[16] Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev*, 2004, 84:87-136.

[17] Zhang JF, Yang D, Qi JS. Effects of amyloid β - protein on hippocampal long-term potentiation. *Sheng Li Xue Bao*, 2010, 62:479-488.[张俊芳, 杨东, 祁金顺. β-淀粉样蛋白对海马长时程增强的影响. *生理学报*, 2010, 62:479-488.]

[18] Koffie RM, Hyman BT, Spires - Jones TL. Alzheimer's disease: synapses gone cold. *Mol Neurodegener*, 2011, 6:63.

[19] Cheng L, Jing W, Wang GD, Guo L, Qi JS. The enhancement effects of amyloid β protein on in vivo hippocampal long term depression in rats. *Zhonghua Xing Wei Yi Xue Yu Nao Ke Xue Za Zhi*, 2012, 21:1060-1063.[程丽, 景玮, 王改弟, 郭亮, 祁金顺. 淀粉样β蛋白对大鼠在体海马长时程压制的增强效应. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2012, 21:1060-1063.]

(收稿日期:2015-04-13)

本期广告目次

泰嘉(深圳信立泰药业股份有限公司)	封二
必存(先声药业)	封三
恩经复(未名生物医药有限公司)	封四