

阿尔茨海默病动物模型研究进展

董雯 王蓉

【摘要】 阿尔茨海默病是一种中枢神经系统变性病,发病机制复杂,理想的动物模型对研究阿尔茨海默病病因、发病机制和治疗方法具有重要意义。本文对近年来关于阿尔茨海默病多种动物模型制备方法、模型观察和评价指标进行综述,以为今后的基础与临床研究提供相关依据。

【关键词】 阿尔茨海默病; 疾病模型,动物; 综述

Research progress on animal models of Alzheimer's disease

DONG Wen, WANG Rong

Central Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University; Center of Alzheimer's Disease, Beijing Institute for Brain Disorders; Key Laboratory for Neurodegenerative Disease of Ministry of Education; Beijing Geriatric Medical Research Center, Beijing 100053, China

Corresponding author: WANG Rong (Email: rong_wang72@aliyun.com)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a degenerative disease of the central nervous system, and its pathogenesis is complex. Animal models play an important role in study on pathogenesis and treatment of AD. This paper summarized methods of building models, observation on animal models and evaluation index in recent years, so as to provide related evidence for basic and clinical research in future.

【Key words】 Alzheimer disease; Disease models, animal; Review

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81472007), Natural Science Foundation of Beijing (No. 7132044) and Capital Health Development Research Fund (No. 2011-1001-02).

阿尔茨海默病(AD)是临床最为常见的痴呆类型之一,属中枢神经系统变性病,主要表现为进行性认知功能障碍、记忆力减退、运动行为失常和人格改变等;其主要组织病理学特征是神经元胞外出现β-淀粉样蛋白(Aβ)聚集形成的神经炎性斑[NPs, 亦称老年斑(SPs)]、胞内tau蛋白异常磷酸化形成的神经原纤维缠结(NFTs)、神经元凋亡或缺失、突触缺失等^[1]。随着社会人口老龄化的进程,阿尔茨海默病发病率逐年增加,已成为继心脏病、肿瘤、脑卒中后第四位严重威胁老年人生命和身体健康的疾

病^[2],是不容忽视的医学问题和社会问题。在阿尔茨海默病相关研究中,建立理想的动物模型颇受关注,这有利于促进阿尔茨海默病病因、发病机制、病理过程,以及寻找和筛选预防与治疗药物等研究的深入。现将近年来阿尔茨海默病动物模型建立情况概述如下。

一、实验动物

许多动物都可以成为模拟阿尔茨海默病病理学特征的模型,包括鼠、猫、犬、兔、山羊、绵羊、北极熊和非人类灵长类动物等^[3-4]。其中,小鼠和大鼠较其他动物价格便宜、繁殖力强、生存率高、易饲养,有利于进行大样本实验研究,而且具有较强的快速学习能力,生理过程接近人类,因此小鼠和大鼠是目前最广泛用于制备阿尔茨海默病模型的动物^[5-6]。

二、动物模型

1. 胆碱能功能障碍动物模型 记忆和认知功能障碍是阿尔茨海默病早期主要临床症状,早在20世纪70年代初即已发现胆碱能系统与记忆和认知功

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.08.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81472007);北京市自然科学基金资助项目(项目编号:7132044);首都卫生发展科研专项项目(项目编号:2011-1001-02)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院中心实验室 北京脑重大疾病研究院阿尔茨海默病研究所 神经变性病教育部重点实验室 北京市老年病医疗研究中心

通讯作者:王蓉(Email:rong_wang72@aliyun.com)

能密切相关,并提出“老年记忆障碍胆碱能假说”。胆碱能神经元主要位于基底前脑,投射至大脑皮质和海马,在阿尔茨海默病早期发生变性。采用不同方法破坏动物大脑胆碱能系统,可以导致其记忆和认知功能障碍,制备胆碱能功能障碍阿尔茨海默病动物模型。基底前脑胆碱能系统可局部甚至全部被神经毒素损害、电毁损或机械毁损,此为目前最流行的模型制备方法^[3]。其中,局部毁损主要针对 Meynert 基底核(NBM)、鞍隔或海马穹窿伞;可外科手术或电解操作,亦可将神经毒素微量定位注射至脑实质或脑室^[7]。常用的神经毒素有兴奋性氨基酸(EAA)神经递质(谷氨酸盐及其衍生物),如鹅膏蕈氨酸(BO)、海人酸(KA)、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)、使君子酸(QA)等,胆碱能神经元特异性神经毒素 1-乙基 1-(2-羟乙基)-氯化氮丙啶(AF64A)、毒蕈碱受体拮抗剂东莨菪碱、阿托品^[8]。胆碱能功能障碍性阿尔茨海默病模型有利于深入理解胆碱能神经支配在认知功能障碍性疾病发病机制和治疗中的作用。深入了解病灶解剖知识,包括神经元和神经胶质细胞类型、局部神经元回路及其与其他脑区之间的关系,以及所用的神经毒素作用模式是必要的,因为其特性取决于所采用的神经毒素类型和剂量,选择性损害何种亚型神经元、神经纤维、神经胶质细胞和血管。然而,这些模型的适用性也备受争议,因为有大量影响研究结果的因素需要考虑,如模型动物品种、病理生理学状态和生存环境,模型制备毁损的区域定位和程度,神经毒素种类和剂量,以及用于表达模型状态的组织化学、生物化学和认知功能检测方法^[9]。此外,该模型缺乏阿尔茨海默病进展过程表现,即不出现阿尔茨海默病病理学标记(老年斑和神经原纤维缠结等),且缺乏胆碱能系统与认知功能障碍在疾病进程中的关联程度表现。但是胆碱能通路是重要的记忆和认知途径,阿尔茨海默病引起的记忆和认知功能障碍仍能通过毁损与学习和记忆有关的特定脑区或回路(如海马、纹状体和皮质)来模拟^[10]。这些模型主要用于增加对记忆障碍神经机制的认识,且可作为拟胆碱药物疗效的临床前评价,为阿尔茨海默病铺平胆碱能疗法的道路。

2. 以 β -淀粉样蛋白为基础的动物模型 “淀粉样蛋白级联假说”认为, $A\beta$ 在脑组织过量聚集、沉积,导致老年斑、神经原纤维缠结和炎症反应,最终导致神经元变性,从而诱发阿尔茨海默病。阿尔茨

海默病的原发性病理因子可能是 $A\beta$,且为可溶性寡聚体(ADDLs)。在此学说基础上,向啮齿类动物脑组织或脑室内注射 $A\beta$ 以模拟阿尔茨海默病^[11],具体方法包括直接一次性立体定向注射给药和埋管后多次重复注射给药。为更好模拟阿尔茨海默病自然病理过程,建议采用埋管并使用渗透微泵、微量注射器注射或微透析法以达到缓慢持续给药^[3]。经脑组织内注射 $A\beta$ 制备的阿尔茨海默病模型也有效验证“淀粉样蛋白级联假说”,为其作用机制和 $A\beta$ 毒性作用提供基础依据。脑组织内直接注射 $A\beta$ 可使动物产生学习和记忆障碍,出现行为学改变,并产生与阿尔茨海默病相似的神经病理改变^[12]。 $A\beta$ 在脑组织沉积产生的神经毒性,与星形胶质细胞增生、tau 蛋白过度磷酸化、氧化应激和局部细胞坏死有关,也可能破坏胆碱能系统^[13]。不同研究对注射 $A\beta$ 导致的行为学和神经病理学的影响不一致。其原因可能与 $A\beta$ 注射方法、注射类型($A\beta_{1-40}$ 、 $A\beta_{1-42}$ 、 $A\beta_{25-35}$ 等)、注射状态(寡聚体或聚集态)、稀释溶剂(生理盐水、双蒸水等),以及注射持续时间、部位、模型制备后行为学检测时间不同有关。因此,在分析讨论实验结果时应结合前期模型制备方法。由于 $A\beta$ 具有不同类型和状态,注射已知特定序列和长度的 $A\beta$,可以了解特定 $A\beta$ 对阿尔茨海默病的影响程度或对老年斑形成的作用程度。以注射 $A\beta$ 为基础的阿尔茨海默病模型是局部模拟阿尔茨海默病,很大程度上无法体现老龄化对阿尔茨海默病进程的影响,该方法可以制备模型的重要原因是注射的 $A\beta$ 显著高于阿尔茨海默病患者脑组织或脑脊液水平。但该模型在研发针对 $A\beta$ 靶向治疗药物中具有重要意义,如可用于研究银杏叶提取物、二十二碳六烯酸(DHA)、人参、雌二醇、绿茶、合成的认知增强剂或抗氧化剂对阿尔茨海默病的改善作用^[5]。

3. 转基因动物模型 随着分子生物学技术的不断进步,对阿尔茨海默病的研究已进入基因水平。研究表明,与阿尔茨海默病相关的基因主要有淀粉样前体蛋白(APP)、早老素 1 和 2(PS-1 和 PS-2)、载脂蛋白 E(ApoE)、tau、 $\alpha 2$ 巨球蛋白(A2M)和 UBQLN1 等^[1-14],这些基因突变可导致 50%~80%的阿尔茨海默病。20 世纪 70 年代发明的转基因技术,将外源基因片段经体外诱导后插入原核或真核细胞,并可在细胞中表达该外源基因。这种在基因水平进行操作的转基因技术的发展,为了解阿尔茨海默病的病理生理学机制、评价治疗手段提供了强大的工具。

在过去 10 年间,不少动物用于进行基因突变以模拟阿尔茨海默病,其中以小鼠最具代表性。常用的转基因阿尔茨海默病小鼠模型有以下 5 种:APP 转基因模型(PD-APP 小鼠、Tg2576 小鼠、TgCRND8 小鼠和 APP23 小鼠);PS 转基因模型(PS-1M146V 小鼠);双转基因模型[APP^{swe}/PS-1(M146L)小鼠];tau 转基因模型(JNPL3 小鼠和 Htau 小鼠);多重转基因模型,诸如 APP/PS-1/tau 三转基因(3 × Tg-AD)小鼠和 5 × FAD 小鼠[APPK670N/M671L(Swedish) + I716V(Florida) + V717I(London) 和 PS - 1M146L + L286V]^[4,15-17]。转基因模型可体现与阿尔茨海默病相似的神经病理学和行为学表现,包括随增龄出现不同程度 A β 沉积、炎症反应、星形胶质细胞增生、突触可塑性改变、神经元缺失和认知功能障碍^[18-19]。此外,转基因模型也为阿尔茨海默病的发病机制提供氧化应激和线粒体功能障碍作用等有价值信息。然而,在阿尔茨海默病患者海马和新皮质特定区域出现的神经元进行性缺失,在大多数转基因模型中表现得并不明显,且出现 tau 蛋白过度磷酸化后聚集形成的神经原纤维缠结,未表现出 APP 代谢改变和 tau 蛋白聚集之间的联系。此外,由于阿尔茨海默病病因和病理表现十分复杂,很难建立并充分再现阿尔茨海默病复杂特性的转基因模型^[15]。由于每一种转基因模型小鼠仅能代表某些病理、生理或模拟部分行为学特征,随着与阿尔茨海默病相关新遗传因素地发现,基因构建将更加完善,有利于制备出更接近阿尔茨海默病全部特征的多重转基因模型,将对开发新型治疗药物、准确检验和评价疗效具有至关重要的临床意义^[20]。

4. 与代谢紊乱相关的动物模型 随着对阿尔茨海默病研究的深入,发现机体代谢紊乱与阿尔茨海默病的发生与发展密切相关,并提出阿尔茨海默病可能是一种大脑特异性神经内分泌疾病,与胰岛素和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及其受体相关。脑组织胰岛素和胰岛素样生长因子-1及其受体主要存在于海马和皮质等与认知和记忆有关的区域,除调节机体新陈代谢、促进细胞生长发育、调节神经递质释放等作用外,还与 A β 生成和降解有关,在认知和学习等方面具有重要作用^[21-22]。经研究发现,阿尔茨海默病患者脑组织胰岛素和胰岛素样生长因子-1及其受体水平下降且受体分布异常,在此基础上形成糖基化终末产物(AGEs),最终导致老年斑和神经原纤维缠结,出现胰岛素信号转导通路障

碍,表现为胰岛素抵抗^[23]。因此,阿尔茨海默病也称为“3 型糖尿病”^[23-25]。链脲佐菌素(STZ)是一种葡萄糖胺-亚硝基脲复合物,具有抗菌、抗肿瘤作用和致糖尿病不良反应。动物实验显示,链脲佐菌素注入大鼠侧脑室后可阻断胰岛素和胰岛素样生长因子-1及其受体自身磷酸化、抑制内在酪氨酸激酶活性,引起脑组织持久性葡萄糖代谢紊乱,能量代谢障碍,ATP 和 GTP 生成减少,突触结构损伤,突触可塑性降低,脑组织胆碱能信号转导通路受损,最终出现学习、记忆和认知功能障碍^[26]。同时还发现,脑组织缩小,出现神经细胞丢失、神经胶质细胞增生、A β 沉积增多,而且随着时间延长,糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)活性降低,引起 tau 蛋白过度磷酸化等与阿尔茨海默病病理学特征类似的结果^[27-29];同时不影响外周血压、血糖和胰岛素水平,因此脑室注射链脲佐菌素已经成为制备阿尔茨海默病模型的实验方法^[30]。然而,对这一观点目前仍存有争议,有研究显示,胰岛素抵抗可能与阿尔茨海默病无关^[31]。但目前阶段,对于阿尔茨海默病的治疗尚无有效手段,需换一个角度去认识阿尔茨海默病,可以从胰岛素和胰岛素样生长因子-1及其受体角度研发新药物以治疗阿尔茨海默病,为阿尔茨海默病研究提供一个新的平台。

三、观察指标

根据不同假说和理论,建立阿尔茨海默病动物模型的方法多种多样,且均可在某种程度上体现阿尔茨海默病特征。因为目前阶段尚无一种动物模型可以全面模拟人类正常老龄化过程或阿尔茨海默病全部神经病理学特征,为更好地构建全面模拟阿尔茨海默病的模型,对不同模型的优势进行比较和综合是非常必要的,可避免单一观察和评价指标的泛用,从不同角度、不同机制进行联合分析。为更好地开展模型构建工作,并有效应用于研发、筛选治疗阿尔茨海默病最佳方法,建立科学合理的模型观察和评价指标是不可或缺的。

1. 行为学观察 阿尔茨海默病的主要临床表现是行为学改变,即认知功能下降、学习记忆能力明显减退。因此,学习记忆能力改变常作为评价模型有效性的指标^[32]。目前常用的行为学检测方法有 Morris 水迷宫实验、电迷宫实验、高架十字迷宫实验、穿梭箱、旷场实验、爬杆实验、跳台实验、避暗实验等,其中 Morris 水迷宫实验广泛应用于评价啮齿类动物空间学习和记忆能力和短期记忆能力^[17]。

这种空间学习和记忆能力与海马功能有关,且主要与海马胆碱能系统功能相关。阿尔茨海默病早期,海马组织即受到损害,导致空间学习和记忆能力下降,故检测啮齿类动物空间学习和记忆能力,可以评价阿尔茨海默病模型制备的有效程度。

2. 神经病理学观察 组织的形态结构是器官功能的基础,组织形态结构的病理改变是阿尔茨海默病研究的重点。阿尔茨海默病模型皮质和海马最早受到影响,可出现肉眼可见的萎缩,以及典型的病理学特征即老年斑和神经原纤维缠结,同时伴随其他细胞形态结构的改变。因此,研究皮质和海马病理学变化已成为评价阿尔茨海默病动物模型的重要指标,检测方法有 HE 染色、Nissl 染色、银浸染色、刚果红染色和免疫组织化学染色等。可见模型动物皮质和海马 A β 沉积形成的老年斑和神经原纤维缠结,导致神经细胞内神经原纤维变粗或粗细不等、排列紊乱,海马 CA1、CA3 区和齿状回锥体细胞减少、颗粒空泡变性、细胞层数减少、排列紊乱,胞核深染、固缩、碎裂、溶解,胞质 Nissl 小体减少甚至消失,出现神经胶质细胞增生等与阿尔茨海默病相似的病理学特征^[33]。

3. 神经生物化学观察 对阿尔茨海默病的最早认识即该病与神经递质乙酰胆碱缺失有关,阿尔茨海默病模型脑脊液和脑组织乙酰胆碱转移酶、乙酰胆碱酯酶和乙酰胆碱功能均不同程度损害,由此确定乙酰胆碱缺失是阿尔茨海默病的特征之一,并构建出相应的阿尔茨海默病模型^[34]。除乙酰胆碱,越来越多的神经生化物质被发现与阿尔茨海默病有关,并作为评价模型的指标,如乙酰胆碱及其受体、胆碱乙酰转移酶、胆碱酯酶、谷氨酸、N-甲基-D-天冬氨酸受体、一氧化氮、多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素和 γ -氨基丁酸(GABA)等^[35]。

四、展望

尽管早在 200 年前即已发现阿尔茨海默病^[36],但系统地利用阿尔茨海默病动物模型研究其病理学过程 and 治疗方法仅 30 余年历史。阿尔茨海默病是一种多因素疾病,各因素之间相互联系、相互影响,现阶段的动物模型很难全面重现、模拟其主要病理、神经递质和行为学等方面的全部特征,目前的动物模型仅能模拟阿尔茨海默病发病的某个或数个侧面。毫无疑问,动物模型还将继续在阿尔茨海默病的基础研究中发挥重要作用。不同模型验证阿尔茨海默病不同的病因、发病机制假说和理

论,了解活体动物的阿尔茨海默病病理学进程,并可用于相应治疗药物和方法的研发与筛选,因此各种模型均有其优缺点。今后的研究应倾向于将各种模型制备方法相结合、扬长避短,不断完善动物模型阿尔茨海默病特征,采取有效的观察和评价指标,这是进一步研究阿尔茨海默病及其预防和治疗的前提。

参 考 文 献

- [1] Ge R. Research progress on Alzheimer's disease. Zhong Wai Yi Xue Yan Jiu, 2014, 12:155-157.[葛润. 阿尔茨海默症的研究进展. 中外医学研究, 2014, 12:155-157.]
- [2] Yue HM, Sun PX, Zhang SL, Zhang XJ, Xu Y, Han W, Tian F. Collection between Alzheimer's disease and insulin resistance and atherosclerosis. Shi Yong Xin Nao Fei Xue Guan Bing Za Zhi, 2014, 22:39-41.[岳红梅, 孙平霞, 张素兰, 张学军, 徐扬, 韩玮, 田锋. 阿尔茨海默病与胰岛素抵抗及动脉粥样硬化的相关性研究. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22:39-41.]
- [3] Van Dam D, De Deyn PP. Animal models in the drug discovery pipeline for Alzheimer's disease. Br J Pharmacol, 2011, 164: 1285-1300.
- [4] Braidy N, Muñoz P, Palacios AG, Castellano - Gonzalez G, Inestrosa NC, Chung RS, Sachdev P, Guillemin GJ. Recent rodent models for Alzheimer's disease: clinical implications and basic research. J Neural Transm, 2012, 119:173-195.
- [5] Benedikz E, Kloskowska E, Winblad B. The rat as an animal model of Alzheimer's disease. J Cell Mol Med, 2009, 13:1034-1042.
- [6] Lindblad-Toh K. Genome sequencing: three's company. Nature, 2004, 428:475-476.
- [7] Mulder J, Harkany T, Czollner K, Cremers TI, Keijsers JN, Nyakas C, Luiten PG. Galantamine-induced behavioral recovery after sublethal excitotoxic lesions to the rat medial septum. Behav Brain Res, 2005, 163:33-41.
- [8] Wong KK, Ho MT, Lin HQ, Lau KF, Rudd JA, Chung RC, Fung KP, Shaw PC, Wan DC. Cryptotanshinone, an acetylcholinesterase inhibitor from Salvia miltiorrhiza, ameliorates scopolamine-induced amnesia in Morris water maze task. Planta Med, 2010, 76:228-234.
- [9] Toledana A, Alvarez MI. Lesion-induced vertebrate models of Alzheimer dementia. Neuromethods, 2011, 48:295-345.
- [10] Castañé A, Theobald DE, Robbins TW. Selective lesions of the dorsomedial striatum impair serial spatial reversal learning in rats. Behav Brain Res, 2010, 210:74-83.
- [11] Young D, Lawlor PA. A β infusion and related models of Alzheimer dementia//De Deyn PP, Van Dam D. Animal models of dementia. New York: Humana Press, 2010: 347-370.
- [12] Sipos E, Kurunczi A, Kasza A, Horváth J, Felszeghy K, Laroche S, Toldi J, Párducz A, Penke B, Penke Z. Beta-amyloid pathology in the entorhinal cortex of rats induces memory deficits: implications for Alzheimer's disease. Neuroscience, 2007, 147:28-36.
- [13] Chen P, Niu YY, Yang XF. Neurotoxic effects of amyloid β protein in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Zhongguo Yao Wu Jing Ji Xue, 2014, (2):205-207.[陈培, 牛莹莹, 杨晓帆. 阿尔茨海默病发病中淀粉样 β 蛋白的神经毒性作用. 中国药物经济学, 2014, (2):205-207.]
- [14] Tang W, Zhang YL, Wang W. Progress of research on pathogenesis of Alzheimer's disease. Yi Xue Yu Zhe Xue,

- 2014, 35:49-51.[唐伟, 张营丽, 王威. 阿尔茨海默病发病机制的研究进展. 医学与哲学, 2014, 35:49-51.]
- [15] Wiedłocha M, Stańczykiewicz B, Jakubik M, Rymaszewska J. Selected mice models based on APP, MAPT and presenilin gene mutations in research on the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2012, 66:415-430.
- [16] Li C, Ebrahimi A, Schluesener H. Drug pipeline in neurodegeneration based on transgenic mice models of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2013, 12:116-140.
- [17] Sabbagh JJ, Kinney JW, Cummings JL. Animal systems in the development of treatments for Alzheimer's disease: challenges, methods, and implications. *Neurobiol Aging*, 2013, 34:169-183.
- [18] Lee YJ, Han SB, Nam SY, Oh KW, Hong JT. Inflammation and Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res*, 2010, 33:1539-1556.
- [19] Laurijsens B, Aujard F, Rahman A. Animal models of Alzheimer's disease and drug development. *Drug Discov Today Technol*, 2013, 10:E319-327.
- [20] Kitazawa M, Medeiros R, Laferla FM. Transgenic mouse models of Alzheimer disease: developing a better model as a tool for therapeutic interventions. *Curr Pharm Des*, 2012, 18:1131-1147.
- [21] Veech RL. Ketone esters increase brown fat in mice and overcome insulin resistance in other tissues in the rat. *Ann NY Acad Sci*, 2013, 1302:42-48.
- [22] Gao C, Liu Y, Li L, Hölscher C. New animal models of Alzheimer's disease that display insulin desensitization in the brain. *Rev Neurosci*, 2013, 24:607-615.
- [23] Wang R, Shao ZM, Sheng SL. Type 3 diabetes: a new idea of sporadic Alzheimer's disease. *Zhonghua Lao Nian Duo Qi Guan Ji Bing Za Zhi*, 2007, 6:17-19.[王蓉, 邵志敏, 盛树力. 3型糖尿病——散发性老年性痴呆研究的新观点. 中华老年多器官疾病杂志, 2007, 6:17-19.]
- [24] Gehan GS, Nassar NN, Mansour HA, Abdallah DM. Cerebrolysin ameliorates cognitive deficits in type III diabetic rats. *PLoS One*, 2013, 8:E64847.
- [25] Xu BL, Wang R, Zhang Z. Alzheimer's disease and type 3 diabetes. *Zhonghua Lao Nian Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2012, 14:1338-1340.[许保磊, 王蓉, 张茁. 阿尔茨海默病与3型糖尿病. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14:1338-1340.]
- [26] Salkovic-Petrisic M, Knezovic A, Hoyer S, Riederer P. What have we learned from the streptozotocin-induced animal model of sporadic Alzheimer's disease, about the therapeutic strategies in Alzheimer's research. *J Neural Transm*, 2013, 120:233-252.
- [27] Salkovic-Petrisic M, Osmanovic-Barilar J, Brückner MK, Hoyer S, Arendt T, Riederer P. Cerebral amyloid angiopathy in streptozotocin rat model of sporadic Alzheimer's disease: a long-term follow up study. *J Neural Transm*, 2011, 118:765-772.
- [28] Yang W, Ma J, Liu Z, Lu Y, Hu B, Yu H. Effect of naringenin on brain insulin signaling and cognitive functions in ICV-STZ induced dementia model of rats. *Neurol Sci*, 2013, 35:741-751.
- [29] Hernandez F, Lucas JJ, Avila J. GSK3 and tau: two convergence points in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33 Suppl 1:141-144.
- [30] Meng XH, Zhao ZW, Ji ZJ, Zhang JY, Wang R. Effect of analog P165 of APP5-mer peptide and rosiglitazone on change of spatial reference learning and memory ability in type 3 diabetes mellitus (T3DM) rats. *Shoudu Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2010, 31:65-68.[孟祥宏, 赵志炜, 姬志娟, 张景燕, 王蓉. APP5肽类似物P165及罗格列酮对Ⅲ型糖尿病大鼠学习记忆功能的影响. 首都医科大学学报, 2010, 31:65-68.]
- [31] Sato N, Takeda S, Uchio - Yamada K, Ueda H, Fujisawa T, Rakugi H, Morishita R. Role of insulin signaling in the interaction between Alzheimer disease and diabetes mellitus: a missing link to therapeutic potential. *Curr Aging Sci*, 2011, 4:118-127.
- [32] Puzzo D, Lee L, Palmeri A, Calabrese G, Arancio O. Behavioral assays with mouse models of Alzheimer's disease: practical considerations and guidelines. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88:450-467.
- [33] Gao LP, Cheng SZ, Wang XM, Jia LX. Effect of aluminum on hippocampal tissue morphology and apoptosis related gene expression. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi*, 2009, 29:1489-1491.[高丽萍, 程书珍, 王晓梅, 贾丽霞. 铝对大鼠海马组织形态学及细胞凋亡相关基因表达的影响. 中国老年学杂志, 2009, 29:1489-1491.]
- [34] Woodruff - Pak DS. Animal models of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *J Alzheimers Dis*, 2008, 15:507-521.
- [35] Chen JP. Noninvasive study on brain neurotransmitter in the patients with Alzheimer's disease. *Guangzhou Yi Yao*, 2008, 39:7-9.[陈建平. 阿尔茨海默病患者脑神经递质的无创性研究. 广州医药, 2008, 39:7-9.]
- [36] Ji Y. A 200-year history of Alzheimer's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:156-160.[纪勇. 阿尔茨海默病200年. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:156-160.]

(收稿日期:2015-05-18)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

胆碱乙酰转移酶 choline acetyltransferase (ChAT)
 S-100蛋白 S-100 protein(S-100)
 蛋白磷酸酶2A protein phosphatase 2A(PP2A)
 低密度脂蛋白胆固醇 low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)
 β-淀粉样蛋白 amyloid-β protein(Aβ)
 β-淀粉样前体蛋白 amyloid β-protein precursor(APP)
 东莨菪碱 scopolamine(SCOP)
 动物范畴词语流畅性测验
 Animal Category Verbal Fluency Test(AFT)

短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)
 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
 多肽脯氨酰顺反异构酶
 peptidyl-prolyl cis/trans isomerase (Pin1)
 多形性黄色瘤型星形细胞瘤
 pleomorphic xanthoastrocytoma(PXA)
 额颞叶变性 frontotemporal lobar degeneration(FTLD)
 额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)
 4',6-二脒基-2-苯基吲哚
 4',6-diamidino-2-phenylindole(DAPI)