

邢敏,毛敬洁,陈文列,等. APP/PS1 双转基因 AD 模型小鼠海马区磁共振波谱和超微结构分析[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(2): 236-241.

Xing M, Mao JJ, Chen WL, et al. Analyses of magnetic resonance spectroscopy and ultrastructure changes in the hippocampus of APP/PS1 double transgenic AD model mice [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(2): 236-241.

Doi:10. 3969/j.issn.1005-4847. 2020. 02. 013

APP/PS1 双转基因 AD 模型小鼠海马区磁共振波谱和超微结构分析

邢敏¹,毛敬洁^{1,2*},陈文列^{1,2},李钻芳^{1,2}

(1. 福建中医药大学中西医结合研究院,福州 350122; 2. 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室,福州 350122)

【摘要】 目的 观察 APP/PS1 转基因鼠海马区中代谢物的变化与超微病理改变之间的联系,使该基因鼠更好地应用于阿尔茨海默病(AD)的实验研究。**方法** 通过新物体识别实验比较 APP/PS1 转基因鼠和同龄、同背景野生鼠的学习记忆能力;通过氢质子磁共振波谱(¹HMRS)检测比较两组海马区 N-乙酰天冬氨酸(NAA)、肌醇(mI)、胆碱(Cho)和谷氨酸(Glu)等代谢物的含量;通过透射电镜观察神经细胞和星形胶质细胞的超微结构。**结果** 与野生鼠相比,转基因鼠学习记忆能力下降,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$);海马区 NAA 与肌酸(Cr)比值明显减少($P < 0.05$),mI/Cr 和 Cho/Cr 增加($P < 0.05$);神经细胞和星形胶质细胞线粒体变性、固缩,次级溶酶体数量增加,星形胶质细胞过度活化、吞噬营养障碍性突触。**结论** APP/PS1 转基因小鼠海马区 NAA、mI、Cho 等代谢物的变化可以反映 AD 病变过程中 β -淀粉样蛋白诱发的异常炎症反应和突触结构的破坏等病理特征,为 APP/PS1 基因鼠更好地应用于 AD 研究提供实验依据。

【关键词】 阿尔茨海默病;APP/PS1 转基因鼠;磁共振波谱;透射电镜;超微结构

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 02-0238-06

Analyses of magnetic resonance spectroscopy and ultrastructure changes in the hippocampus of APP/PS1 double transgenic AD model mice

XING Min¹, MAO Jingjie^{1,2*}, CHEN Wenlie^{1,2}, LI Zuanfang^{1,2}

(1. Academy of Integrative Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China.
2. Fujian Key Laboratory of Integrative Medicine on Geriatrics, Fuzhou 350122)

Corresponding author: MAO Jingjie. E-mail: maojingjie@fjtcu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the connection between metabolic features and ultrastructure changes in hippocampus of APP/PS1 double transgenic mice, and to confirm whether this model is appropriate for Alzheimer's disease (AD) research. **Methods** A novel object recognition test was conducted to compare learning and memory in APP/PS1 mice with age- and background-matched wild type mice. Metabolic features such as N-acetylaspartate (NAA), myo-Inositol (mI), choline (Cho), and glutamate (Glu) levels in the hippocampus were assessed using proton magnetic resonance spectroscopy. Cellular ultrastructures were observed using a transmission electron microscope. **Results** Compared with wild type mice, APP/PS1 mice exhibited significantly decreased learning and memory ability ($P < 0.05$), a significantly reduced NAA to creatine (Cr) ratio ($P < 0.05$), and increased mI/Cr and Cho/Cr ($P < 0.05$) ratios in the

[基金项目] 福建省科技厅自然科学基金项目(2017J01847)。
Funded by Guidance Project of the Fujian Provincial Department of Science and Technology (2017J01847).

[作者简介] 邢敏,女,在读硕士研究生。Email: yiyaaha@163.com

[通信作者] 毛敬洁,女,硕士生导师,副研究员,主要从事中西医结合防治阿尔茨海默病研究。Email: maojingjie@fjtcu.edu.cn

hippocampus. Compared with wild type mice, APP/PS1 mice had the following features: mitochondria in neurons and astrocytes were irregularly shaped and condensed, there were more secondary lysosomes, astrocytes were over-active, and there were phagocytosed dystrophic neurites. **Conclusions** Pathological changes in NAA, mI, and Cho in the hippocampus of APP/PS1 mice could reflect abnormal inflammation and aberrant neurites evoked by beta amyloid in AD. Thus, APP/PS1 transgenic mice may represent a beneficial model for AD research.

[Keywords] Alzheimer's disease, APP/PS1 transgenic mice, magnetic resonance spectroscopy, transmission electron microscope, ultrastructure

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是痴呆的最主要病因,是老龄人口激增的社会背景下的世界性难题。AD 的主要临床表现为认知功能缺陷,其典型病变包括由 β -淀粉样蛋白 (Amyloid- β , A β) 异常沉积在神经元细胞外形成的老年斑 (senile plaque) 和过度磷酸化 tau 蛋白异常沉积在神经元胞内形成的神经纤维缠结 (neurofibrillary tangle), 以及中枢系统神经元的缺失、炎症损伤和氧化应激等改变^[1]。毒性 A β 是淀粉前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 被 β 水解酶和 γ 水解酶异常裂解后形成的, γ 水解酶的主要组分包含早老素蛋白 (presenilin, PS)^[2]。作为研究 AD 的常用动物模型, APP/PS1 双转基因鼠可以表达人的淀粉前体蛋白和早老素蛋白, 在出生后 2 月后脑组织中出现 β 淀粉样蛋白病变和胶质细胞增多, 4 ~ 5 月后出现老年斑、突触退化、神经元缺失和进行性认知功能减退^[3-4]。

氢质子磁共振波谱 (proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H MRS) 是以结构核磁成像 (MR imaging, MRI) 为基础的、检测中枢神经系统代谢物水平的方法^[5]。作为一种无创性的检查技术, ¹H MRS 已被证实可用于 AD 的研究和辅助诊断, 以评价其病变程度, 预测其病程进展, 并可将其与路易体痴呆、额颞叶痴呆和血管性痴呆等鉴别诊断^[6], APP/PS1 双转基因小鼠模型因较好地模拟 AD 病理特征和渐进性病程, 而被世界广泛公认^[7]。但国内外关于 AD 患者和动物模型的 ¹H MRS 检测报道较少, 更缺乏对其各代谢物变化病因的深入探讨。本实验通过分析 APP/PS1 转基因鼠海马区 N-乙酰天冬氨酸 (N-acetylaspartate, NAA)、肌醇 (myo-Inositol, mI)、肌酸 (creatine, Cr)、胆碱 (choline, Cho) 和谷氨酸 (glutamate, Glu) 等代谢物含量, 结合对神经元和星形胶质细胞超微结构的观察, 以及行为学的评价, 企图寻找 APP/PS1 小鼠脑组织中各代谢物与超微结构亚细胞层改变间的联系, 为能将 APP/

PS1 动物模型更好的应用于 AD 疾病研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

12 只 SPF 级雌性 APP/PS1 转基因鼠 [B6/JNju-Tg (APP^{swe}, PSEN1dE9)/Nju] 和 12 只同性别、同背景野生鼠 (C57BL/6JNju) 购于南京大学模式动物研究所【SCXK (苏) 2015-0001】, 10 月龄, 以普通成年鼠饲料、蒸馏水、12 h 模拟昼夜光照循环、恒温 (22±2) °C、相对湿度为 (55±5) % 等条件于福建中医药大学动物实验中心【SYXK (闽) 2014-0001】适应性饲养 7 d 后进行如下实验。

1.2 方法

1.2.1 新物体识别实验

实验依据 Bevins 等^[8]所描述的方法进行。实验开始前 2 日, 小鼠先于 50 cm × 50 cm × 25 cm 的树脂箱中每天适应 5 min, 以排除环境因素的干扰。在训练阶段, 将两个完全相同的圆柱状纸盒 (直径 5 cm, 高 10 cm) 等距地放于装置同一侧, 小鼠于对侧中点背对纸盒面壁放入箱中, 每只小鼠可以分别地自由探索 5 min, 探索时间以小鼠鼻在 1 cm 内指向物体或接触到物体的总时间为计。然后将小鼠放回笼中进入 1 h 的记忆阶段。在测试阶段, 用一个新的方形物体 (5 cm × 5 cm × 5 cm) 取代其中的一个柱状物, 记录小鼠 5 min 内在装置中探索新物体的时间、接触物体的总时间和穿梭路径。

1.2.2 ¹H MRS 检测

使用带有 23 mm 的小鼠头部表面线圈和 12 cm 的容积线圈的 7.0T 超高场磁共振成像仪 (70/20USR BioSpec, Bruker, 德国) 扫描小鼠脑部, 数据由 Paravision 6.0.1 和 Bruker Topspin 3.1 PV (Bruker BioSpin, Bruker) 采集。小鼠先用含 3% 异氟烷/30% 氧气的混合气体呼吸诱导麻醉, 再 1.5% 异氟烷/30% 氧气维持, 将其以俯卧位固定于扫描

床,以水热循环系统(SC100,Thermo,美国)维持体温于 37℃ 左右,并用动物生理检测仪(SAM PC Monitor,Small Animal Instruments Incorporated,美国)实时监测呼吸频率。使用弛豫增强快速采集序列(rapid acquisition method with relaxation enhancement,RARE;TR = 4200 ms,TE = 35 ms,FOV = 20 × 20 mm,35 层,层厚 0.5 mm)进行 T2 加权扫描(T2-weighted images,T2WI),以获取轴位断层后,选取 1.5 × 1.5 × 1.5 mm³ 的右侧海马感兴趣区(region of interest,ROI),经匀场、抑水后,使用点分辨波谱脉冲序列(point-resolved water suppression pulse sequence,PRESS;TR = 1500 ms,TE = 20 ms,Scan time = 6 min 24 s)扫描获取波谱。各代谢物含量使用 Topspin 5.0 软件分析,肌酸用作内部参照物以计算其他代谢物的相对含量。NAA、mI/Cr、Cho 和 Glu 的化学移位分别是 2.02 ppm、3.56 ppm、3.02 ppm、3.22 ppm 和 2.2 ppm。

1.2.3 透射电镜技术

小鼠经腹腔麻醉后,使用含 2.5%戊二醛和 2%多聚甲醛的 PBS (pH 7.4, 4℃)心脏灌注。于冰上迅速剥离脑组织,将海马切成约 1×1×3 mm³ 的小块。分别经戊二醛和四氧化锇前、后固定,乙醇和丙酮梯度脱水,环氧树脂定向包埋,半薄切片定位后,切 90 nm 超薄切片,醋酸铀和柠檬酸铅染色,透射电镜观察(H-7650,Hitachi,日本)。

1.3 统计学分析

数据分析使用 SPSS 23.0 软件进行两样本 *t* 检验,数据以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示, $P <$

0.05 表示差异具有显著性。

2 实验结果

2.1 新物体识别实验分析

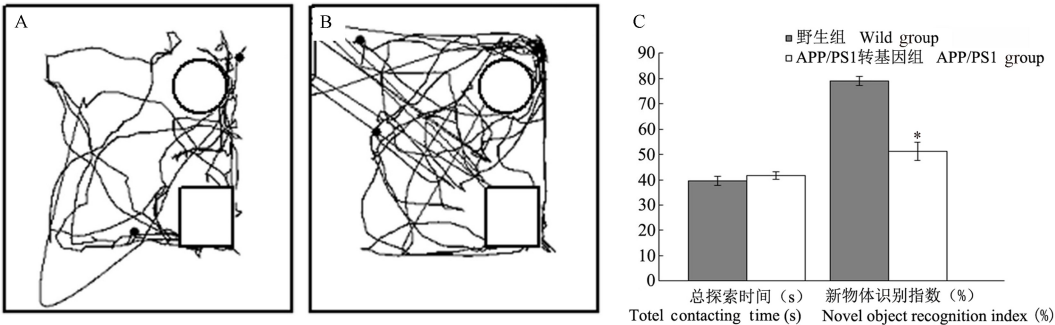
如图 1 所示,APP/PS1 转基因组总探索时间和新物体识别指数分别为 41.7 ± 1.46 和 51.26 ± 3.67,野生组分别为 39.55 ± 1.81 和 79.03 ± 1.71。APP/PS1 转基因组小鼠与野生组相比,总探索时间差异无显著性($P > 0.05$),但新物体识别指数明显下降($P < 0.05$),表明 APP/PS1 转基因鼠学习记忆力减低。

2.2 代谢物¹HMRS 分析

APP/PS1 转基因组 NAA/Cr、mI/Cr、Cho/Cr 和 Glu/Cr 分别为 1.73 ± 0.11、0.83 ± 0.06、1.22 ± 0.16 和 1.07 ± 0.15,野生组非别为 1.91 ± 0.21、0.58 ± 0.08、1.11 ± 0.08 和 1.23 ± 0.17。与野生组相比,APP/PS1 转基因组 NAA/Cr 比值显著减少($P < 0.05$),mI/Cr 和 Cho/Cr 明显增加($P < 0.05$),Glu/Cr 比值虽有所下降,但差异无显著性($P > 0.05$,图 2)。

2.3 细胞超微结构观察

野生组小鼠脑细胞内线粒体散在分布,次级溶酶体少量,突触结构完整(图 3A, C)。而与野生组相比,APP/PS1 转基因组小鼠海马区神经细胞和星形胶质细胞均发生病理改变,胞质内线粒体大小不一,部分固缩,自噬溶酶体数量增多,其内容物含脂滴样成分;神经元退变、数量减少;星形胶质细胞活化、肿胀,细胞基质变浅,可见自噬泡以及营养障碍性突触(图 3B, D)。

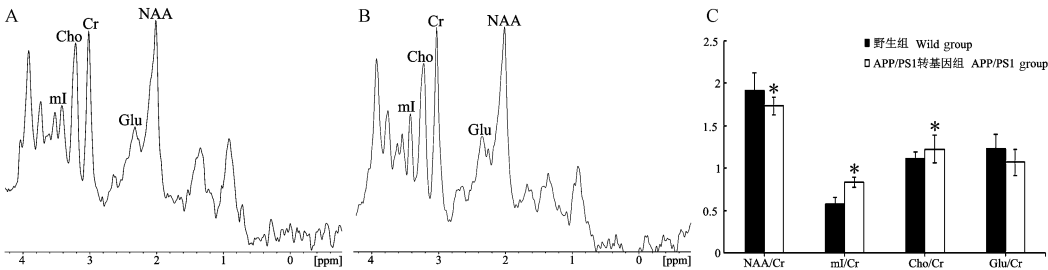


注:A:野生组轨迹图。B:APP/PS1 转基因组轨迹图。C:两组小鼠新物体识别实验结果。与野生组比较,* $P < 0.05$ 。新物体识别指数=(接触新物体时间/接触物体总时间)×100%。

图 1 两组小鼠新物体识别实验结果比较($n = 12, \bar{x} \pm s$)

Note. A. Locus of wild type mice. B. Locus of APP/PS1 transgenic mice. C. Results of novel object recognition tests. Compared with wild group, * $P < 0.05$. Novel object recognition index=(Contacting time on new object/ total contacting time on objects) × 100%.

Figure 1 Comparison of experimental results of novel object recognition results in two groups of mice ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

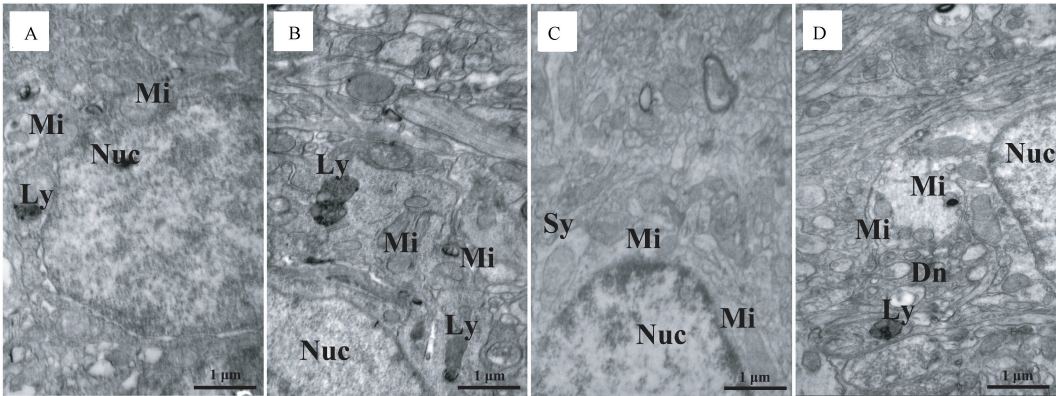


注:A:野生组波谱。B:APP/PS1 转基因组波谱。C:两组小鼠海马区各代谢物相对 Cr 的含量变化。与野生组比较, * $P < 0.05$ 。

图 2 两组小鼠海马区¹H MRS 检测结果 ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

Note. A, ¹H MRS spectrum of wild type mice. B, ¹H MRS spectrum of APP/PS1 transgenic mice. C, Relative contents of each metabolite to Cr in hippocampus of two groups. Compared with wild group, * $P < 0.05$.

Figure 2 Results of ¹H MRS in hippocampus of mice in two groups ($n = 12, \bar{x} \pm s$)



注:A:野生组神经元;线粒体散在分布,自噬溶酶体少量。B:APP/PS1 转基因组神经元;线粒体固缩,含脂滴的自噬溶酶体数量增加。C:野生组星形胶质细胞;线粒体散在。D:APP/PS1 转基因组星形胶质细胞;细胞肿胀、激活,吞噬营养障碍性突触,线粒体变性、固缩,溶酶体增多。Nuc: 细胞核;Ly: 溶酶体;Mi: 线粒体;Sy: 突触;Dn: 营养障碍性突触。

图 3 两组小鼠海马区细胞超微结构($\times 25\,000$, 标尺 = $1\,\mu\text{m}$)。

Note. A, Neurons in the wild group; mitochondria scattered and a small number of autolysosomes. B, Neurons of APP/PS1 transgenic group; pyknotic mitochondria, increased number of autophagolysosomes containing lipid droplets. C, Astrocytes in the wild group; mitochondria scattered. D, Astrocytes of APP/PS1 transgenic group; cell swelling, activation, phagocytic dystrophic synapses, mitochondrial degeneration, pyknosis, and increased lysosomes. Nuc: nuclear, Ly: lysosomes, mit: mitochondrion, Sy: synapse, Dn: Dystrophic neurite.

Figure 3 Ultrastructure of hippocampal cells in two groups of mice($\times 25\,000$, Bar = $1\,\mu\text{m}$)

3 讨论

AD 的主要临床表现为记忆力的减退。新物体识别实验利用小鼠相对于较熟悉的物体,更趋向于探索新的物体的习性,来测试小鼠的记忆和认知能力^[8]。在本次实验中,10 月龄 APP/PS1 双转基因小鼠与同龄同背景野生小鼠相比,记忆力明显减退。

¹H MRS 是一种非侵入性的检测方法,可以将不同化学环境中原子自旋产生的信号沿化学位移轴相互分离,形成由多个波峰组成的波谱,通过计算峰下面积,定量分析感兴趣区(ROI)内各代谢物的含量^[9]。通常,AD 患者和动物模型中的 Cr 水平与正常对照相比差异不大,常用作内参来比较其他代

谢物的含量变化。本实验的结果表明,10 月龄 APP/PS1 转基因鼠海马区 NAA/Cr 减少,mI/Cr 和 Cho/Cr 增加。

NAA 是神经元线粒体中合成的一种氨基酸,存在于神经元及其轴突内,在神经系统的能量代谢、天冬氨酸转运和渗透压调节等过程中发挥着至关重要的作用,是神经元活力和数量的标志^[10]。NAA 水平低下,提示该脑区出现功能障碍,亦是区分正常老化和病理性痴呆的神经元标志物。Murray 等的研究还证明在 AD 中,NAA/Cr 比值的下降与突触完整性被破坏和磷酸化 Tau 蛋白的增加有关^[11]。神经系统中,mI 主要存在于星形胶质细胞内,在神经退化过程中与组织中炎症程度或星形胶质细胞

的活化密切相关^[12]。在 AD 中,活化的星形神经胶质细胞多聚集在 β 淀粉样斑块的周围,因此 mI 的多少与斑块的数量成正比^[13]。脑组织中的胆碱多为磷脂的组成成分,MRS 中 Cho 峰代表了由磷脂酰胆碱裂解而成的甘油磷脂胆碱和磷酸胆碱,其为磷脂双分子层的重要成分,因此 Cho 峰下面积的增加能够反映细胞膜结构的破坏、炎症反应或细胞增殖^[14]。胆碱是合成乙酰胆碱的前体之一,在 AD 中,Cho 的增加很可能是为了弥补乙酰胆碱含量的不足^[15]。

本实验将 APP/PS1 转基因小鼠海马区细胞超微结构与正常小鼠进行对比后,发现转基因小鼠神经元和星形胶质细胞内线粒体固缩,含脂滴的次级溶酶体数量增加;星形胶质细胞肿大增生呈活化状态,并吞噬营养障碍性突触。 $A\beta$ 的沉积诱发其周围营养障碍性突触的形成,而星形胶质细胞通过包裹、吞噬病变突触,清除突触内的畸变成分,但随着疾病发展,沉积的加剧,这一病理改变促使了炎症反应的增加^[16-17]。 $A\beta$ 还可通过诱导星形胶质细胞释放谷氨酸,引发一系列级联反应,破坏突触的正常形态和功能^[18]。由此推测,转基因鼠海马区细胞内线粒体的病变,以及突触结构的异常、神经细胞数量的减少,可能是引起 NAA/Cr 减少的病因; $A\beta$ 的增多及其诱发的异常炎症反应造成了 mI/Cr 比值的增加;而突触膜结构的破坏、含脂滴的溶酶体数量的增加和乙酰胆碱的不足,则很可能引起 Cho/Cr 的降低。

目前认为在 AD 患者的¹H MRS 检测中,NAA/Cr 的减少和 mI/Cr 的增加是较为公认的结果^[19],以往关于 APP/PS1 小鼠的¹H MRS 研究报道也多认为 NAA 和 mI 有同样的病理变化^[20-22],但由于检测时小鼠月龄和 ROI 区域选择的差异,Cho 和 Glu 的检测结果与本实验并不完全相同。Chen 等^[20]对 3、5、8 月龄的转基因鼠海马区行¹H MRS 检测,发现 3 月龄的转基因鼠即出现 mI/Cr 的增加,5 月龄时出现 NAA/Cr 的减少,并且这些变化随着年龄的增加而加剧。Chaney 等^[21]对 6、12、18 月龄的转基因鼠的海马和背侧丘脑进行检测后发现,随着年龄的增加,NAA 和 Glu 明显减少,Cho 显著增加。Liang 等^[22]对 12 月龄的转基因鼠的海马区检测后发现 NAA/Cr 和 Glu/Cr 降低,mI/Cr 上升。

本实验对 APP/PS1 转基因小鼠进行的¹H MRS 检测进一步证明这一动物模型可以有效模拟 AD 病

变过程 NAA、mI 和 Cho 等代谢物含量的改变,并通过透射电镜观察,发现这些代谢物的变化可能与 $A\beta$ 的增加引起的星形胶质细胞活化、突触结构破坏、线粒体功能紊乱,以及溶酶体异常有关,为广大 AD 研究者,更好地探讨阿尔茨海默病的病理机制,提供实验动物参考。

参 考 文 献 (References)

- [1] Filippi M, Agosta F, Frisoni GB, et al. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease: from diagnosis to monitoring treatment effect [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2012, 9(10): 1198-1209.
- [2] Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease [J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 450-464.
- [3] Sasaguri H, Nilsson P, Hashimoto S, et al. APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies [J]. *EMBO J*, 2017, 36(17): 2473-2487.
- [4] 宗同媛, 王晓映, 王海林, 等. APP/PS 双转基因阿尔茨海默病小鼠模型的老年斑及行为学动态分析[J]. *中国比较医学杂志*, 2008, 18(9): 8-12+87-88.
Zong YY, Wang XY, Wang HL, et al. Continuous analysis of senile plaque and behaviour in APPswe PSΔE9 double-transgenic gene mouse model of Alzheimer disease [J]. *Chin J Comp Med*, 2008, 18(9): 8-12+87-88.
- [5] Öz G, Alger JR, Barker PB, et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders [J]. *Radiology*, 2014, 270(3): 658-679.
- [6] Graff-Radford J, Kantarci K. Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013, 9: 687-696.
- [7] 毛敬洁, 李钻芳, 林如辉, 等. APP/PS1 双转基因阿尔海默病小鼠的繁殖及基因型鉴定 [J]. *实用中西医结合临床*, 2015, 15(10): 4-6.
Mao JJ, Li ZF, Lin RH, et al. Reproduction and genotype identification of APP/PS1 double transgenic Alzheimer's disease mouse model [J]. *Pract Clin J Integ Trad Chin West Med*, 2015, 15(10): 4-6.
- [8] Bevin RA, Besheer J. Object recognition in rats and mice: A one-trial non-matching-to-sample learning task to study 'recognition memory' [J]. *Nat Protoc*, 2006, 1(3): 1306-1311.
- [9] Harris AD, Saleh MG, Edden RAE. Edited¹H magnetic resonance spectroscopy in vivo: methods and metabolites [J]. *Magn Reson Med*, 2017, 77(4): 1377-1389.
- [10] Wang H, Tan L, Wang HF, et al. Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 46(4): 1049-1070.
- [11] Murray ME, Przybelski SA, Lesnick TG, et al. Early Alzheimer's disease neuropathology detected by proton MR spectroscopy [J].

- J Neurosci, 2014, 34(49): 16247–16255.
- [12] Su L, Blamire AM, Watson R, et al. Whole-brain patterns of 1H-magnetic resonance spectroscopy imaging in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies [J]. Transl Psychiatry, 2016, 6(8): e877.
- [13] Marjańska M, Weigand SD, Preboske G, et al. Treatment effects in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: a magnetic resonance spectroscopy study after passive immunization [J]. Neuroscience, 2014, 259: 94–100.
- [14] Graff-Radford J, Kantarci K. Magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013, 9: 687–696.
- [15] Joe E, Medina LD, Ringman JM, et al. 1H MRS spectroscopy in preclinical autosomal dominant Alzheimer disease [J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13(4): 925–932.
- [16] Gomez-Arboledas A, Davila JC, Sanchez-Mejias E, et al. Phagocytic clearance of presynaptic dystrophies by reactive astrocytes in Alzheimer's disease [J]. Glia, 2018, 66(3): 637–653.
- [17] Sanchez-Varo R, Trujillo-Estrada L, Sanchez-Mejias E, et al. Abnormal accumulation of autophagic vesicles correlates with axonal and synaptic pathology in young Alzheimer's mice hippocampus [J]. Acta Neuropathologica, 2012, 123(1): 53–70.
- [18] Benarroch EE. Glutamatergic synaptic plasticity and dysfunction in Alzheimer disease: Emerging mechanisms [J]. Neurology, 2018, 91(3): 125–132.
- [19] Guo ZW, Zhang JT, Liu XZ, et al. Neurometabolic characteristics in the anterior cingulate gyrus of Alzheimer's disease patients with depression: a H-1 magnetic resonance spectroscopy study [J]. BMC Psychiatry, 2015; 15: 306.
- [20] Chen SQ, Wang PJ, Ten GJ, et al. Role of myo-inositol by magnetic resonance spectroscopy in early diagnosis of Alzheimer's disease in APP/PS1 transgenic mice [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2009, 28(6): 558–566.
- [21] Chaney A, Bauer M, Boicchio D, et al. Longitudinal investigation of neuroinflammation and metabolite profiles in the APP (swe) xPS1 (Delta e9) transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. J Neurochem, 2018, 144(3): 318–335.
- [22] Liang S, Huang J, Liu W, et al. Magnetic resonance spectroscopy analysis of neurochemical changes in the atrophic hippocampus of APP/PS1 transgenic mice [J]. Behav Brain Res, 2017, 335: 26–31.

[收稿日期] 2019-11-07