

贾亚泉,宋军营,曾华辉,等. 阿尔茨海默病动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(3): 381-386.

Jia YQ, Song JY, Zeng HH, et al. Research progress on animal models of Alzheimer's disease [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(3): 381-386.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.03.013

阿尔茨海默病动物模型研究进展

贾亚泉,宋军营,曾华辉,谢治深,张紫娟,王钊,袁野,张振强*

(河南中医药大学中医药科学院,郑州 450046)

【摘要】 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是一种以认知功能障碍为主要特征,随着年龄增长症状逐渐加重的神经退行性疾病。由于世界人口结构老龄化愈来愈严重,对AD疾病的研究也成为世界医学界的热点。对疾病机制的研究需要建立与临床病理特征相符的动物模型。关于AD动物模型的建立方法有仿人类衰老过程的自然衰老动物模型、转人类基因动物模型、物理方法构建痴呆动物模型和化学方法构建动物模型等,但每种方法都有其优缺点。本文主要对AD近年来研究报道中常用的动物模型进行归纳、对比和总结,为以后AD研究选择或建立合适的动物模型提供一些参考。

【关键词】 阿尔茨海默病;动物模型;研究进展

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021)03-0381-06

Research progress on animal models of Alzheimer's disease

JIA Yaquan, SONG Junying, ZENG Huahui, XIE Zhishen, ZHAGN Zijuan, WANG Ru, YUAN Ye, ZHANG Zhenqiang*

(Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Corresponding author: ZHANG Zhenqiang. E-mail: zhang_zhenqiang@126.com

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is an age-related progressive neurodegenerative disease of the brain. The main clinical feature is cognitive dysfunction. As the global population ages, AD has become a major focus of domestic and international research. Appropriate animal models are of great significance for experimental research on disease mechanisms and drug screening for AD. The AD animal models include natural aging and transgenic models, as well as physically and chemically induced AD models. In this article, we compare and summarize the commonly used animal models in AD research and provide a reference for the selection of appropriate animal models in future studies of AD.

【Keywords】 Alzheimer's disease; animal model; progress

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

AD 的主要病理特征在于认知功能的进行性恶化,这可能与 AD 患者的脑容量显著减少有关^[1],脑萎缩是由神经元的死亡和突触的退化引起的,大脑特别是海马中在认知记忆和空间定位中起主要作用^[2-4]。在 AD 疾病机制研究中主要通过动物模型来实现,现有的 AD 动物模型有自然衰老动物模型、转人类基因动物模型、物理法构建痴呆动物模型、化学法构建动物模型,以及两种或两种以上方法共同构建等,但每种方法都有其优缺点,均不能完美的与临床病理特征相符合。因此,在 AD 疾病机制研究和防治药物筛选中选择合适的实验动物模型起到关键性作用。

【基金项目】 国家自然科学基金联合项目(U1504829),中原科技创新领军人才项目(204200510022),河南省高校科技创新团队支持计划(21HIRTSTHN026),河南省中医药科学研究专项重点课题(2018ZY1009),河南中医药大学苗圃工程(MP2020-12)。

Funded by the National Science Foundation of China(U1504829), Leading Talents of Scientific and Technological Innovation in Central Plains(204200510022), Program for Innovative Research Team(in Science and Technology) in University of Henan Province(21HIRTSTHN026), Traditional Chinese Medicine Administration of Henan Provincial(2018ZY1009), Plant Nursery Project of Henan University of Traditional Chinese Medicine(MP2020-12).

【作者简介】 贾亚泉(1979—),男,实验师,硕士,研究方向:中西医结合防治脑病基础与临床。Email: jiayaquan@126.com

【通信作者】 张振强(1971—),男,教授,博士,研究方向:中西医结合防治脑病基础与临床。Email: zhang_zhenqiang@126.com

1 衰老动物模型

人类衰老机制研究和抗衰老药物筛选的重要手段是选择合适的衰老动物模型。应用衰老动物模型对 AD 进行实验研究具有一定的代表意义。在实验研究中应用的衰老动物模型主要有自然衰老动物模型和快速老化动物模型。

1.1 自然衰老模型

自然衰老动物模型是通过 1 ~ 2 月龄的大小鼠日常维持饲养到小鼠 18 ~ 24 月龄、大鼠 24 月龄基本相当于人类 56 ~ 70 岁^[5]来构建衰老动物模型。自然衰老动物模型建模简单,在衰老期时出现脑内神经元变性、胆碱能功能降低、感觉、行为和记忆障碍等与临床患者相似的各种病理特征^[6-7]。因此,在 AD 研究中自然衰老动物模型作为首选动物模型。但自然衰老模型的缺点是建模时间较长,一般情况下要饲养 15 个月以上(现在虽然可以直接购买到适龄动物,但每只动物的价格高的惊人),由于在建模过程中饲养时间过长,投入的人力和物力成本相对较大,另外,在饲养过程中感染其他疾病机率也相对较高且健康状态较差,特别是进入老龄期后容易死亡,在后期样本检测中个体差异大。

1.2 快速老化模型

日本京都大学竹田俊男教授在 1968 年培育出快速老化小鼠(SAM),在此基础上又于 1975 年培育出易快速老化系小鼠(SAMP)和抗快速老化系小鼠(SAMR)。根据生理病理表现 SAMP 分为 P1-3 和 P6-11, SAMR 分为 R1、R4 和 R5。其中 SAMP8 小鼠在学习记忆减退、神经递质改变、APP 代谢异常、A β 沉积等方面表现出与年龄相关的 AD 临床特征,一致认为是研究 AD 最好的动物模型。SAMP8 小鼠的一般生存时间为 10 ~ 12 个月,在 6 个月龄之后进入老化加速期^[8]。在月龄相同情况下, SAMR1 小鼠表现出抗痴呆特征,在实验研究中一般作为 SAMP8 鼠的对照^[9]。快速老化小鼠具有饲养周期短,衰老特征明显的优点,但快速老化小鼠相比其他模型小鼠价格较贵,且 SAM 动物繁殖能力较弱,相对来源较少,具有一定的局限性。

2 转基因动物模型

由于转基因动物发病原因确定,病理症状已知,有利于 AD 机制研究和防治药物的筛选。一般以与 AD 发病有关的 APP、早老素(PS)和 ApoE 等基因突变为主的单转基因、双转基因和多转基因动物模型为主要研究对象。

2.1 APP 转基因动物模型

神经细胞 β -淀粉样前体蛋白(APP)转基因动物模型是将人源性 APP 基因与小鼠基因组整合、表达和遗传。与正常动物相比,APP 转基因动物脑中 A β 表达过量,引起认知功能障碍等系列 AD 临床病理特征。

2.1.1 PDAPP 小鼠模型

转人类 APP695^{swe} 和 APP717 V-F 基因的 PDAPP 小鼠模型是由 C57BL/6 鼠与 DBA/2F1 鼠杂合而生。PDAPP 小鼠 APP 表达水平高,6 ~ 9 月龄时在模型小鼠大脑多区域表现出与 AD 相似的病理表现,如细胞外 A β 异常沉积、突触丢失、神经炎症反应和小胶质细胞增生等,但 NFTs 形成不明显。采用 A β 疫苗免疫转基因鼠,可以明显降低脑组织中淀粉样沉淀,从而改善记忆力的减退^[10],由于 PDAPP 小鼠在同月龄脑中 A β 沉积异常,主要用于与 A β 相关的 AD 疾病机制研究^[11]。

2.1.2 Tg2576 小鼠模型

Tg2576 小鼠模型是转人类 APP695 基因小鼠,在 9 ~ 12 个月时表现出学习记忆功能减退,在大脑多部位逐渐出现 A β 沉积和形成老年斑(SP),在皮层出现星形胶质细胞聚集^[12-13]; Bilkei^[14] 认为 Tg2576 小鼠的认知障碍与 AD 病人相比不明显,出现神经元丢失,但无 NFTs 形成。根据以上 Tg2576 小鼠的病理特点,该模型一般应用于早期 AD 的研究。

2.1.3 APP23 小鼠模型

将人类 APP695 基因通过仓鼠由转人类 APP695 鼠和 APPV717I 鼠交配得到的 APP23 小鼠模型,主要特点是 APP 水平在脑内过度表达引起一系列的 AD 病理表现,在 3 月龄时呈现进行性加重的空间学习记忆障碍^[15];在 6 月龄时出现 A β 沉积、神经炎症斑块、突触丢失、tau 蛋白过度磷酸化及 CAA 等,但无 SPs 形成。在 8 ~ 9 个月龄时 A β 沉积加重,并有 SPs 形成^[16]。APP23 小鼠缓慢性形成 SPs 与 AD 患者病理发展较一致^[17]。

2.1.4 TgCRND8 小鼠模型

由转人类 APP695 鼠和 APPV717F 鼠交配得到的 TgCRND8 小鼠模型,在 3 月龄时出现 A β 沉积、认知功能障碍等 AD 病理表现,5 月龄时伴有神经炎症反应,形成 SPs,伴随胶质细胞增生出现,且随年龄增长而加重^[18-19]。

2.2 tau 转基因动物模型

tau 转基因小鼠模型是根据神经元轴突中的 tau 蛋白基因突变引起的神经元纤维缠结

(neurofibrillary tangles, NFT) 这一 AD 主要病理特征构建的。沈林林等^[20]认为 tau 转基因小鼠由于自噬能力降低,使大脑中异常 tau 蛋白磷酸化水平累积,p62 蛋白表达水平降低,引起神经细胞凋亡或坏死,最终导致认知功能障碍。该转基因模型动物的主要特性是认知功能障碍和 NFT 形成,但 A β 沉积不明显^[21]。

2.3 APP/PS-1 双转基因模型

利用基因打靶技术培育出的 APP/PS-1 双转基因鼠,在 3 月龄时出现学习记忆障碍、A β 增多和形成 SP,6 月龄时即可出现严重的学习记忆力衰退、认知功能障碍、神经元变性和突触丢失等多种 AD 病理特性^[11,22-24]。对 AD 病理特征中 A β 和 SP 方面的研究主要采用 APP/PS-1 双转基因鼠。但其外源性基因表达不够稳定、动物价格高。

2.4 APP/PS1/Tau 三转基因模型

APP/PS1/Tau 三转基因小鼠模型是由 APPSwe,PS1,TauP301L 基因系突变建立的^[25],首先在皮质区出现 A β 异常沉积、SP 和 NFTs 形成,随后,海马区也逐渐出现 A β 沉积、SP 和 NFTs,以及突触丢失、神经元变性^[26]等一系列 AD 临床病理表现。APP/PS1/Tau 三转基因小鼠模型是目前与 AD 病理特征最为接近的转基因动物模型,但其外源性基因表达稳定性较差、造模较困难且造价高。

3 物理损伤动物模型

动物脑血流量老年期较成年期减少 20% 以上,脑部慢性缺血、缺氧使脑的正常功能受损,出现认知功能障碍等 AD 病理性改变^[27]。由此理论在实验研究中通过永久结扎双侧颈总动脉血管(2VO)建立的缺血性痴呆动物模型,表现出认知功能障碍明显,淀粉样蛋白前体升高、神经元和脑细胞死亡、tau 蛋白过度磷酸化、氧化应激反应和产生慢性炎症等 AD 病理特征^[28-29]。该动物模型病程较长,在行为学表现上如认知功能障碍与 AD 比较一致,病理上也高度相似,但引起 AD 的外因在该动物模型中不能体现出来,另外,2VO 动物模型手术操作具有一定难度,模型复制后动物存活率低且时间短,不适合给药周期长的实验研究^[30]。

另外,还有永久性结扎单侧颈总动脉^[30]、去胸腺衰老模型和 γ 射线致衰老模型^[31]、控制性皮质撞击模型^[32]、液压脑损伤模型^[33]等,由于这些模型在造模方法上复杂、难度高、造模后动物容易死亡、且结果不理想,仅在个别特殊目的实验中有所应用。

4 化学损伤动物模型

主要是以向模型鼠脑部、皮下或腹腔注射特定物质来建立模型,如通过立体定位仪、微透析等方法向实验动物脑内海马、基底核、侧脑室等不同部位注入 A β 片段、鹅蒿蕈氨酸(BO)、STZ 等物质。或通过皮下或腹腔注射 D-半乳糖、三氯化铝、冈田酸(OA)和东莨菪碱(SCOP)等致损物质。

4.1 A β 诱导模型

A β 诱导模型是通过在海马 CA1 区或者侧脑室多次注射 A β 片段诱发 A β 沉积、形成 SP 为主要病理特点的 AD 动物模型。A β 诱导的 AD 动物模型脑内 A β 沉积明显、A β 斑块周围星形胶质细胞增生,行为呆滞,易卧,学习记忆能力衰退,出现认知功能障碍、体能衰减明显等 AD 病理表现^[34]。A β 诱导动物模型,影响因素单一,模型形成时间长,造模过程中,有对脑组织造成穿透性损伤的不确定性,另外,由于注射部位过于集中,使 A β 沉积部位与 AD 患者 A β 在脑内多区域分布有所不同。

4.2 BO 诱导模型

BO 能对大脑产生毒性作用。特别是对大脑神经元的毒性作用最大,可以导致脑内 SP 沉积,行动呆慢,学习记忆能力衰退等病理表现^[35]。将 BO 注入 ChE 传递和学习记忆能力的主要位点 Meynert 基底核,通过谷氨酸受体特异激动胆碱能神经元引起神经元损伤、ACh 含量和 ChAT 活性降低,信号通路随之调节异常,认知功能障碍等^[36-37]。在实验研究中,BO 联合 A β 复制 AD 动物模型其临床病理特征更明显^[38]。

4.3 STZ 诱导模型

在 AD 患者脑内由于胰岛素分泌异常形成 SP 和 NFT。据此,通过在动物侧脑室注射链脲菌素(STZ)破坏脑部的糖和能量正常代谢,使动物的学习记忆能力衰退,认知功能出现障碍等 AD 的病理特征^[39]。少量 STZ 影响神经元活性,引起行为学改变、认知功能障碍、能量代谢加速、A β 异常沉积、胆碱能缺失、tau 蛋白过度磷酸化等^[40-41]。但有研究认为脑内注射 STZ 后 3 个月才能逐渐观察到 A β 沉积,而且 SP 的形成具有差异性^[42]。STZ 诱导模型与阿尔茨海默病的普遍特征相符,但由于注射部位在脑,操作难度相对较大,模型复制后动物的存活率相对较低,且模型复制时间相对比较长。

4.4 D-半乳糖模型

D-半乳糖(D-galactose, D-gal)是一种还原单糖,使组织渗透压升高、产生氧化应激和炎症反应,

促进神经衰老的发生和发展。通过皮下连续注射 D-gal 建立亚急性衰老动物模型,导致认知功能和胆碱能功能障碍,产生氧化应激和神经炎症反应,海马区 tau 蛋白过度磷酸化^[43]。D-gal 衰老模型与自然衰老模型相比造模时间短、与 SAM 模型相比具有价格低、结果可靠稳定,有自然衰老动物模型在氧化损伤、神经行为学以及病理形态方面的病理特征等的优点,在实验研究中应用较多。但其缺点是在生化分析中与自然衰老动物模型具有一定的差异^[44]。

4.5 铝中毒诱导模型

通过对小鼠侧脑室或腹腔注射 AICl₃ 造成空间学习障碍和记忆损伤建立衰老模型^[45],由于脑组织中铝浓度升高使脑内 NFT 和 A β 聚集加快、神经元变性或凋亡,损伤神经系统功能^[46]。但该模型的 AD 神经病理改变非广泛性^[47]。使该模型在应用中具有一定的局限性,现在多与 D-半乳糖等其它致衰老模型联合复制衰老模型。

4.6 SCOP 诱导模型

SCOP 为胆碱能拮抗剂,通过腹腔注射 SCOP 引起模型动物胆碱能系统功能障碍引起由于氧化应激增加的认知能力的下降^[48-49]。由 SCOP 诱导的痴呆模型被认为是揭示 AD 相关认知功能障碍的理想痴呆模型^[50]。由于此种模型造模方法简单、费用相对较少、所以在对 AD 认知功能研究中应用比较广泛,缺点是动物模型缺乏 AD 神经元变性、A β 沉积等典型病理改变。

4.7 OKA 诱导模型

通过在大鼠脑内不同位点注射蛋白磷酸酶的选择性抑制剂 OKA 诱导 Tau 蛋白发生过度磷酸化复制 AD 动物模型,出现 ACh 活性和表达异常的神经过递质系统功能障碍引起的认知功能缺陷^[51]。表现出与临床 AD 病人脑组织中的病理特征相似性。

5 小结

AD 的发病机制作为世界研究的热点,至今未明。目前在实验研究中所使用的 AD 动物模型均不能完全复制 AD 临床上在的病理特征。多数研究者采用两种或两种以上方法联合复制 AD 动物模型,以期在动物实验中与临床病理表现尽量相符合,随着对 AD 研究不断深入及开发防治 AD 药物的需要,选择合适的动物模型对临床和药物筛选直到积极作用。

参 考 文 献 (References)

[1] Arranz AM, De Strooper B. The role of astroglia in Alzheimer's

disease: pathophysiology and clinical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 406-414.

[2] Giorgi FS, Saccaro LF, Galgani A, et al. The role of Locus Coeruleus in neuroinflammation occurring in Alzheimer's disease [J]. *Brain Res Bull*, 2019, 153: 47-58.

[3] Mamun AA, Uddin MS, Mathew B, et al. Toxic tau: structural origins of tau aggregation in Alzheimer's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(8): 1417-1420.

[4] Govindpani K, Vinnakota C, Waldvogel HJ, et al. Vascular dysfunction in Alzheimer's disease: a biomarker of disease progression and a potential therapeutic target [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(6): 1030-1032.

[5] 秦川. 医用实验动物学 [M]. 北京: 人民卫生出版社; 2008. Qin C. Medical laboratory animal science [M]. Beijing: People's Medical Publishing House; 2008.

[6] 卢延华, 管博文, 孟爱民. 衰老动物模型及其研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(9): 109-113.

Lu YH, Guan BW, Meng AM. Research progress in aging animal models [J]. *Chin J Comp Med*, 2019, 29(9): 109-113.

[7] 赵思俊, 赵晓喆, 柳花兰, 等. 龟龄集对衰老引起的学习记忆功能障碍的改善作用 [J]. *中草药*, 2018, 49(22): 5352-5357.

Zhao SJ, Zhao XZ, Liu HL, et al. Effects of Guilingji on improving learning and memory dysfunction caused by aging [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2018, 49(22): 5352-5357.

[8] Yang X, Yu D, Xue L, et al. Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(3): 475-487.

[9] 樊蕊, 杜倩, 郝云涛, 等. SAM 系小鼠生命进程和生存质量评价以及寿命分析 [J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(12): 59-64.

Fan R, Du Q, Hao YT, et al. Assessment of life course, quantity and the analysis of life span in SAM mouse [J]. *J Med Res*, 2019, 48(12): 59-64.

[10] Bales KR, Liu F, Wu S, et al. Human APOE isoform-dependent effects on brain beta-amyloid levels in PDAPP transgenic mice [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(21): 6771-6779.

[11] 尹芳, 龚盛强, 李富周, 等. 阿尔茨海默病基因工程模型鼠的研究现状 [J]. *医学综述*, 2018, 24(2): 241-247, 253.

Yin F, Gong SQ, Li FZ, et al. Current status of genetic engineering mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Med Recapitulate*, 2018, 24(2): 241-247, 253.

[12] Ray S, Howells C, Eaton ED, et al. Tg2576 cortical neurons that express human Ab are susceptible to extracellular A β -induced, K⁺ efflux dependent neurodegeneration [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19026.

[13] 关雅伦, 刘书华, 黄忠强, 等. Tg2576 小鼠的行为和病理特征观察 [J]. *实验动物与比较医学*, 2019, 39(4): 267-273. Guan YL, Liu SH, Huang ZQ, et al. Investigation on behavioral and pathological characteristics of Tg2576 mice [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2019, 39(4): 267-273.

[14] Bilkei GA. Genetic mouse models of brain ageing and Alzheimer's disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(2): 244-257.

- [15] Middei S, Roberto A, Berretta N, et al. Learning discloses abnormal structural and functional plasticity at hippocampal synapses in the APP23 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Learn Mem*, 2010, 17(5): 236-240.
- [16] Van DD, Vloeberghs E, Abramowski D, et al. APP23 mice as a model of Alzheimer's disease: an example of a transgenic approach to modeling a CNS disorder [J]. *CNS Spectr*, 2005, 10(3): 207-222.
- [17] 周维涛, 黄道超, 钟海英, 等. 西酞普兰对 APP23 小鼠学习记忆及 A β 神经性病变的影响 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2015, 35(2): 204-209.
Zhou WT, Huang DC, Zhong HY, et al. Effects of citalopram on learning, memory, and A β neuropathies of APP23 transgenic mice [J]. *J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci)*, 2015, 35(2): 204-209.
- [18] Yang DS, Stavrides P, Mohan PS, et al. Reversal of autophagy dysfunction in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease ameliorates amyloid pathologies and memory deficits [J]. *Brain*, 2011, 134(1): 258-277.
- [19] Cortes CM, Kruyer A, Fernandez NI, et al. Long-term dabigatran treatment delays Alzheimer's disease pathogenesis in the TgCRND8 mouse model [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(15): 1910-1923.
- [20] 沈林林, 王延江, 高诗豪. 多功能蛋白 P62 在 tau 转基因小鼠脑中的表达 [J]. *阿尔茨海默病及相关病*, 2018, 1(3): 213-216.
Shen LL, Wang YJ, Gao SH. Expression profile of p62 in brain of tau transgenic mice [J]. *Chin J Alzheimers Dis Related Disord*, 2018, 1(3): 213-216.
- [21] 周凯艺, 胡悦, 杨敏, 等. 黄芩苷通过延缓衰老和调节自噬改善 Tau 转基因小鼠的认知损伤 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(1): 65-72.
Zhou KY, Hu Y, Yang M, et al. Baicalin improves cognitive function by delaying senescence and regulating autophagy activity in Tau transgenic mice [J]. *Chin J New Drug*, 2019, 28(1): 65-72.
- [22] 杨光, 裴亚妮, 邵淑君, 等. 电针“百会”“涌泉”对 APP/PS1 双转基因小鼠海马突触可塑性相关蛋白表达的影响 [J]. *针刺研究*, 2020, 45(4): 310-314.
Yang G, Pei YN, Shao SJ, et al. Effects of electroacupuncture at “Baihui” and “Yongquan” on the levels of synaptic plasticity related proteins postsynaptic density-95 and synaptophysin in hippocampus of APP/PS1 mice [J]. *Acupunct Res*, 2020, 45(4): 310-314.
- [23] 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.
- [24] 邵淑君, 李华岳, 邹继红, 等. 督脉电针对 APP/PS1 双转基因痴呆小鼠行为学和海马区 A β 沉积的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1): 101-104, 271-272.
Shao SJ, Li HY, Wu JH, et al. Effects of Du Meridian electroacupuncture on memory-learning ability and deposition level of hippocampal A β in APP/PS1 double transgenic dementia mice [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2020, 38(1): 101-104, 271-272.
- [25] Boutajangout A, Leroy K, Touchet N, et al. Increased tau phosphorylation but absence of formation of neurofibrillary tangles in mice double transgenic for human tau and Alzheimer mutant (M146L) presenilin-1 [J]. *Neurosci Lett*, 2002, 318(1): 29-33.
- [26] 杨翠翠, 包训杰, 张丽, 等. 山茱萸环烯醚萜苷对 APP/PS1/Tau 三转基因小鼠脑内病理变化的影响 [J]. *首都医科大学学报*, 2019, 40(4): 588-595.
Yang CC, Bao XJ, Zhang L, et al. Effects of cornel iridoid glycoside on Alzheimer's disease-associated neuropathology in APP/PS1/Tau transgenic mice [J]. *J Capital Med Univ*, 2019, 40(4): 588-595.
- [27] 燕遵敏, 杜雪蓓, 章军建. 当归对慢性脑低灌注大鼠阿尔茨海默病样变与认知功能的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(7): 699-703.
Yan HM, Du XB, Zhang JJ. Effect of radix angelica sinensis on Alzheimer's disease-like lesions and cognitive function in rats with chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2017, 19(7): 699-703.
- [28] 余秀, 易琳琳, 王悦. 硫氧还蛋白-1 通过调控 IRE1-JNK 信号通路改善血管性痴呆大鼠认知功能和神经损伤 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(1): 181-185.
Yu X, Yi LL, Wang Y. Thioredoxin-1 improving the cognitive function and nerve injury of vascular dementia rats by regulating the IRE1-JNK signaling pathway [J]. *Chin J Gerontol*, 2020, 40(1): 181-185.
- [29] 胡久略, 商健, 侯紫君, 等. 温肾醒脑方对血管性痴呆大鼠认知功能的影响及机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(10): 2450-2455, 2575.
Hu JL, Shang J, Hou ZJ, et al. Effect of Wenshen Xingnao Decoction on cognitive function in vascular dementia rats and its mechanism [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2019, 37(10): 2450-2455, 2575.
- [30] 张振强, 贾亚泉, 王自闯, 等. 化痰通络汤预先灌胃的合并高脂血症脑缺血大鼠神经系统功能、脑组织病理变化观察 [J]. *山东医药*, 2018, 58(43): 47-50.
Zhang ZQ, Jia YQ, Wang ZC, et al. Observation of nervous system function and pathological changes of brain tissues in rats with hyperlipidemia and cerebral ischemia after pretreatment of Huatan Tongluo decoction [J]. *Shandong Med J*, 2018, 58(43): 47-50.
- [31] 洪亮, 方胜. 三种不同方法建立小鼠衰老模型比较 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(18): 2607-2608.
Hong L, Fang S. Three different methods were used to establish a mouse aging model [J]. *Chin J Gerontol*, 2010, 30(18): 2607-2608.
- [32] 王凯, 荆尧, 徐晨, 等. 去铁胺对大鼠脑外伤急性期脑红蛋

- 白表达及损伤灶的影响 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(3): 349-353.
- Wang K, Jing Y, Xu C, et al. Effects of deferoxamine on neuroglobin expression and lesions in rats with traumatic brain injury in acute stage [J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci), 2016, 36(3): 349-353.
- [33] 陆兆丰, 朱刚毅, 郑建臣, 等. 创伤性脑损伤大鼠半暗带脑组织中 Elk1 的表达及作用 [J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(2): 107-112.
- Lu ZF, Zhu GY, Jia JC, et al. Expression and role of Elk1 in the contusion penumbra tissues of rats with traumatic brain injury [J]. J Xinxiang Med Univ, 2020, 37(2): 107-112.
- [34] 杨晶莹, 肖移生, 姜劭琳, 等. 黄精丸对阿尔茨海默病大鼠大脑的抗氧化作用及 A β ₍₁₋₄₂₎, APP 蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(6): 32-38.
- Yang JY, Xiao YS, Jiang JL, et al. Effect of Huangjingwan on antioxidant functions and A β ₁₋₄₂ and APP protein expressions in Brain of Alzheimer's disease rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(6): 32-38.
- [35] 黄忠仕, 焦杨, 张士军, 等. 龙眼参多糖对老年痴呆模型 SAMP8 小鼠学习记忆的改善作用 [J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(21): 2086-2088.
- Huang ZS, Jiao Y, Zhang SJ, et al. Improvement of LYSP on learning and memory abilities in the elderly aging SAMP8 mice model [J]. Chin J Gerontol, 2008, 28(21): 2086-2088.
- [36] Wei JP, Fu WJ, Chen H, et al. The neuroprotective effect of Rhodiola on dementia rat induced by ibotenic acid [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2016, 30(10): 1020.
- [37] 陈惠芳, 莫友胜, 杨从, 等. 槲皮素对鹅膏蕈氨酸致痴呆大鼠模型海马神经元的保护作用及机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(5): 552-556.
- Chen HF, Mo YS, Yang C, et al. Protective effect and mechanism of Quercetin on hippocampal neurons in IBO-injured rats [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2018, 29(5): 552-556.
- [38] 张培华, 程琳. A β _{25 ~ 35} 合并鹅膏蕈氨酸诱导老年痴呆大鼠模型 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(22): 5525-5526.
- Zhang PH, Cheng L. A β _{25 ~ 35} and IBO induced senile dementia rat model [J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(22): 5525-5526.
- [39] Zhou M, Chen S, Peng P, et al. Dulaglutide ameliorates STZ induced AD-like impairment of learning and memory ability by modulating hyperphosphorylation of tau and NFs through GSK3 β [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 511(1): 154-160.
- [40] Li Y, Xu P, Shan J, et al. Interaction between hyperphosphorylated tau and pyroptosis in forskolin and streptozotocin induced AD models [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109618.
- [41] 秦旭姣, 周红艳, 张军, 等. 西格列汀减轻 STZ 所致的大鼠 AD 样痴呆行为和脑病变 [J]. 神经解剖学杂志, 2018, 34(6): 651-657.
- Qin XJ, Zhou HY, Zhang J, et al. Sitagliptin alleviates STZ-induced AD-like dementia behavior and pathological lesions in rats [J]. Chin J Neuroanat, 2018, 34(6): 651-657.
- [42] Ma LY, Fei YL, Wang XY, et al. The research on the relationship of RAGE, LRP-1, and A β accumulation in the hippocampus, prefrontal lobe, and amygdala of STZ-induced diabetic rats [J]. J Mol Neurosci, 2017, 62(1): 1-10.
- [43] Wang C, Cai Z, Wang W, et al. Piperine regulates glycogen synthase kinase-3 β -related signaling and attenuates cognitive decline in D-galactose-induced aging mouse model [J]. J Nutr Biochem, 2020, 75: 108261.
- [44] 吴妮妮, 尹晓晨, 李梓民, 等. D-半乳糖衰老模型致衰特征及衰老标志物的研究 [J]. 中国热带医学, 2018, 18(7): 682-686.
- Wu YN, Yin XC, Li ZM, et al. Decay characteristics and aging markers of D-galactose induced aging model [J]. Chin Trop Med, 2018, 18(7): 682-686.
- [45] 李莉, 李晓秀, 郭鹏骥, 等. 衰老模型大鼠空间记忆的改变及抑郁样行为的研究 [J]. 中国医科大学学报, 2017, 46(9): 816-820.
- Li L, Li XX, Guo PJ, et al. Changes in spatial memory and depressive-like behavior in an aging rat model [J]. J Chin Med Univ, 2017, 46(9): 816-820.
- [46] 张志慧, 贾振华, 康健生, 等. A β 损伤人脑微血管内皮细胞培养液对正常神经元凋亡的影响及通心络胶囊的干预作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 166-171.
- Zhang ZH, Jia ZH, Kang JS, et al. Effect of A β injury-based human brain microvascular endothelial cell culture solution on apoptosis of normal neurons and intervention effect of tongxinluo capsule [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2017, 23(17): 166-171.
- [47] Drummond E, Wisniewski T. The use of localized proteomics to identify the drivers of Alzheimer's disease pathogenesis [J]. Neural Regen Res, 2017, 12(6): 912-917.
- [48] Ishola IO, Akinyede AA, Elope JE, et al. Diastereomeric mixture of calophyllic and isocalophyllic acid ameliorates scopolamine-induced memory impairment in mice: involvement of antioxidant defense and cholinergic systems [J]. Neurotox Res, 2020, 37(26): 58-66.
- [49] Jafarian S, Ling KH, Hassan Z, et al. Effect of zerumbone on scopolamine-induced memory impairment and anxiety-like behaviours in rats [J]. Alzheimers Dement (N Y), 2019, 5: 637-643.
- [50] Haider S, Tabassum S, Perveen T. Scopolamine-induced greater alterations in neurochemical profile and increased oxidative stress demonstrated a better model of dementia: A comparative study [J]. Brain Res Bull, 2016, 127: 234-247.
- [51] Kaushal A, Wani WY, Bal A, et al. Okadaic acid and hypoxia induced dementia model of Alzheimer's type in rats [J]. Neurotox Res, 2019, 35(3): 621-634.