

魏玉婷,朱田田,苏明莉,等. D-半乳糖法制备 AD 动物模型的分类总结与初步评价 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(6): 846-856.

Wei YT, Zhu TT, Su ML, et al. Classification and research progress on animal models of Alzheimer's disease prepared by D-galactose [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(6): 846-856.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.06.015

D-半乳糖法制备 AD 动物模型的分类总结与初步评价

魏玉婷,朱田田,苏明莉,贾静,严兴科*

(甘肃中医药大学针灸推拿学院,兰州 730000)

【摘要】 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)作为一种常见的大脑神经退行性疾病,严重影响老年患者的身心健康与生活质量。研究制备 AD 动物模型,尤其是复制同时具备行为、生化及病理学特征的 AD 模型,对 AD 发病机制及治疗研究具有重要意义。本文分类总结了近年来以单纯 D-半乳糖(D-galactose, D-gal)及 D-gal 结合 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)寡聚体、AlCl₃、NaNO₂ 制备 AD 动物模型的方法。从药物诱导 AD 的机制、学习记忆受损的表现,以及氧化应激、炎症反应、神经元损伤、A β 及 Tau 集聚等病理改变角度对各类造模方法进行评估和探讨,以期对 AD 动物模型制备和研究提供依据。

【关键词】 阿尔茨海默病;D-半乳糖;动物模型;分类;综述

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 06-0846-11

Classification and research progress on animal models of Alzheimer's disease prepared by D-galactose

WEI Yuting, ZHU Tiantian, SU Mingli, JIA Jing, YAN Xingke*

(College of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Gansu University of CM, Lanzhou 730000, China)

Corresponding author: YAN Xingke. E-mail: yanxingke@126.com

【Abstract】 As a common neurodegenerative disease, Alzheimer's disease (AD) seriously affects the physical and mental health, and the quality of life, of patients. The preparation of AD animal models is therefore of significance, especially models that can effectively replicate abnormal behavioral, biochemical, and pathological changes. In this review, the method of preparing AD animal models based on D-galactose alone, and D-galactose combined with an amyloid beta protein (A β) oligomer, AlCl₃, and NaNO₂ were summarized. The mechanism of drug-induced AD, the presentation of impaired learning memory, and pathological changes such as oxidative stress, inflammatory reactions, neuron damage, and A β and Tau aggregation are evaluated and discussed to provide a reference for future studies involving AD animal models.

【Keywords】 Alzheimer's disease (AD); D-galactose (D-gal); animal model; classification; review

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

[基金项目] 甘肃中医药大学引进人才科研启动基金项目(2019YJRC-05),甘肃中医药大学科学研究与创新基金项目(2022KCYB-7),甘肃省教育厅高等学校青年博士基金项目(2021QB-072),甘肃省教育厅优秀研究生“创新之星”项目(2021CXZX-755)。

Funded by Introduction of Talent Research Start-up Fund Project of Gansu University of Chinese Medicine (2019YJRC-05), Scientific Research and Innovation Fund Project of Gansu University of Chinese Medicine (2022KCYB-7), Youth Doctoral Fund Project of Gansu Provincial Department of Education (2021QB-072), "Innovation Star" Project of Excellent Postgraduates of Gansu Provincial Department of Education (2021CXZX-755).

[作者简介] 魏玉婷(1991—),女,博士,研究方向:针灸调节效应的脑功能机制。Email: 1416627446@qq.com

[通信作者] 严兴科,男,博士,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:针灸调节效应的生物学机制。Email: yanxingke@126.com

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种病情进行性加重的大脑神经退行性疾病,严重影响着老年群体的身心健康和生活质量^[1-2]。调查显示,我国 AD 患者已超过 1000 万^[3],占全球病例总数的 25%^[4]。现代医学认为各脑区不同程度的萎缩、细胞外间隙 β 淀粉样蛋白 (amyloid beta protein, A β) 沉积形成的老年斑 (senile plaque, SP) 及细胞内 Tau 蛋白磷酸化引起的神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 是 AD 的主要病理特征^[5-7]。目前,AD 的确切病因及发病机制尚无定论,国内外暂无特效治疗手段,故建立具备 AD 行为学表现、病理学特征的动物模型对阐明该病的病理机制及新药研发等具有重要的意义。

近年来,常用的 AD 动物模型包括以自然衰老、快速老化 (SAM 小鼠)、转基因为代表的先天性 AD 模型,这类模型能较为全面的模拟 AD 患者的行为学、生化及病理学改变特征^[8],但同时因自然衰老模型需将大小鼠维持饲养至 18 ~ 24 月龄,建模时间长,且随着老鼠逐渐进入老龄状态,自身状态随之变差,增加了实验过程中动物死亡的概率^[9];快速老化模型属近交系鼠群,其繁殖能力较差,来源较局限;转基因模型价格昂贵等,在一定程度上限制了各模型的使用范围。此外,也有通过物理或化学方法构建的后天性 AD 模型,如损伤胆碱能系统、注射神经毒性药物等,但这些单一的模型复制方法,只能从某一角度反映 AD 的病理机制,未能较为全面的呈现出 AD 多病理改变的特征。近年来,复合式造模法因可模拟 AD 多因素致病的特点,成为当前 AD 动物模型研究的热点。其中以 D-半乳糖 (D-galactose, D-gal) 诱导的衰老模型为基础配合具有神经毒性的药物共同制备的 AD 动物模型最为常见。本文从行为学及病理学改变角度对 D-gal 及其结合其他药物制备的后天性 AD 模型进行了总结和评价,以期为该疾病今后的深入研究提供参考。

1 单纯 D-gal 诱导的 AD 动物模型

1.1 D-gal 诱发衰老的机理

研究表明,长期服用 D-gal,会导致啮齿类动物体内代谢异常,氧化应激增强,神经元数量减少及结构损伤^[10-12],多用于制备大脑老化和抗衰老药理研究的动物模型^[13-14]。D-gal 诱发衰老的主要机制为长期大量注射该物质能使体内产生过多的活性氧 (reactive oxygen species, ROS)^[15],造成各器官抗

氧化酶超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 等活性降低,导致机体对自由基的清除能力下降,体内自由基的大量堆积破坏了细胞结构和功能,使得机体多器官、多系统功能减退^[16-17]。此外,D-gal 致衰老的机制也与免疫缺陷、炎症反应、线粒体功能障碍、端粒缩短等相关^[18-19]。

1.2 D-gal 复制 AD 动物模型

研究发现,D-gal 诱导的动物模型除衰老外,还会出现认知、记忆障碍的行为学表现及胆碱能神经元减少、A β 免疫反应物的聚集等病理变化^[20]。单独使用 D-gal 制备的 AD 动物模型,用药剂量在 100 ~ 200 mg/kg,造模周期约为 6 ~ 12 周。

(1) 调控 A β 、Tau 蛋白的表达,破坏神经元结构

D-gal 干预可造成 A β 、Tau 蛋白的异常表达、神经元损伤。Yu 等^[21]观察了 D-gal 对大鼠的影响。经 Morris 水迷宫测试,发现模型大鼠逃避潜伏期延长、目标象限停留时间减少,同时出现海马 CA1 区树突棘密度降低,Tau 蛋白过度磷酸化水平升高,突触相关蛋白表达下降、细胞自噬活性异常的病理改变。杜艳军等^[22]发现,D-gal 会造成海马区突触损伤、神经元丢失及 A β 的高表达,但未明确指出是否形成 SP。郑清等^[23]的研究证实,D-gal 干预后的大鼠兴奋性降低、探究及认知功能减退,其海马区突触数量减少,双螺旋细丝蛋白-1 (PHF-1) 沉积,而 PHF 是 NFTs 的主要成分之一。Liang 等^[24]的研究表明 D-gal 长期刺激会造成海马区 A β 蛋白的沉积。

(2) 诱导氧化应激、炎症反应

D-gal 复制的 AD 动物模型表现出机体氧化应激及中枢炎症反应的病理改变。Budni 等^[25-26]研究发现,D-gal 灌胃 4 周后,大鼠出现习惯记忆及自发探索功能减退,6 周后表现出空间记忆障碍,其前额叶皮质和海马体中线粒体呼吸链复合物的活性增加,促使机体产生大量的 ROS,出现过氧化反应,证实了氧化损伤与 AD 模型认知障碍的相关性,并指出线粒体能量代谢的异常可能是引起机体氧化损伤造成 AD 的分子机制之一。Ali 等^[27]的研究也明确了这种模型复制方法会损伤白化小鼠的空间学习及短时记忆功能,诱导细胞氧化应激损伤。此外,该研究也指出 D-gal 干预会刺激促炎因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等的释放,诱发或加重机体的炎症反应。Rehman 等^[28]发现 D-gal 复

制的 AD 模型,具备学习、记忆受损,运动迟缓的行为学改变,同时也能表现出中枢炎症反应、氧化损伤等病理改变。

此外,He 等^[29]的研究表明 D-gal 复制的 AD 模型动物学习记忆功能的减退可能与其损害肠道菌群,增强促炎调控通路活性,诱发中枢炎症反应,即与肠道微生物-肠-脑轴的失调密切相关。而 Mansour 等^[30]研究发现,去除雌性大鼠双侧卵巢结合 D-gal 腹腔注射后,大鼠也会出现空间学习记忆及自发探索功能的障碍,其机制可能与该造模方法诱导脑组织中 A β 沉积、Tau 蛋白过度磷酸化;增加 NOX-1、TNF- α 等炎症因子的表达;通过提高 MPC-1 和 GluR II 的含量引起兴奋性神经毒性作用以及调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活性,抑制细胞自噬等相关。提示机体雌激素含量的改变也是导致 AD 发生的可能原因。

2 D-gal 为基础的复合式 AD 动物模型

除上述单独使用 D-gal 建立 AD 动物模型外,也有研究在 D-gal 诱导动物衰老的基础上,配合具有神经毒性的药物采用复合式方法制备 AD 动物模型,主要包括 D-gal 联合 A β 类寡聚体、D-gal 联合三氯化铝(AlCl_3)、D-gal 联合亚硝酸钠(NaNO_2)。

2.1 D-gal 联合 A β 类寡聚体

2.1.1 A β 类寡聚体诱发 AD 的机理

A β 是由 β 淀粉样前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)经 γ -分泌酶和 β -分泌酶的蛋白水解产生的产物^[31]。少量的 A β 可发挥营养神经细胞和增强突触可塑性的作用,而 A β 的异常增多及聚集则具有神经毒性作用。按其结构的不同,A β 可分为单体、寡聚体和纤维,部分研究认为可溶性寡聚体 A β 的聚集与 AD 患者认知功能障碍关系密切^[32-33]。A β 寡聚体通过与 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR)、神经元表面的胰岛素受体(insulin receptor, Ins R)等的结合,借助不同信号通路诱发机体氧化应激反应,导致神经元凋亡,细胞内 A β 异常沉积,进而使机体认知功能障碍^[34]。D-gal 联合 A β 类寡聚体复制 AD 动物模型时,D-gal 剂量为 50 ~ 150 mg/kg,A β 用量为 2 ~ 5 μL ,造模周期约 6 ~ 7 周。

2.1.2 D-gal 联合 A β 类寡聚体复制 AD 动物模型

(1) 促进 A β 聚集,Tau 蛋白磷酸化,损害神经元结构或功能

D-gal 联合 A β 类寡聚体的复合式造模方法体现了 AD 脑组织中 A β 聚集、Tau 蛋白磷酸化、神经元损伤的病理学特征。Ye 等^[35]发现 D-gal 联合 A β_{25-35} 造模后的大鼠空间学习及记忆障碍,检测发现其海马区神经元超微结构受损,磷酸化 Tau(p-Tau) 蛋白表达增加。Deng 等^[36]的研究证实了 D-gal 联合 A β_{25-35} 复制的动物模型具备 AD 学习记忆功能减退的行为学表现,也符合 AD 脑组织中 APP、Tau 蛋白表达增加、神经元凋亡的病理特征。张淑萍等^[37]的研究表明 D-gal 联合 A β_{1-42} 复制的动物模型也会表现出认知功能减退及海马神经元超微结构受损的异常改变,但对 A β_{1-42} 的用量未进行说明。

(2) 破坏胆碱能系统,降低抗氧化功能,引起炎症反应

D-gal 联合 A β 类寡聚体的复合式造模方法模拟了与 AD 发病相关的中枢胆碱能功能低下、过氧化损伤及炎症反应假说。王改凤^[38]研究发现,D-gal 联合 A β_{25-35} 复制的 AD 大鼠模型,学习及空间记忆功能受损,同时其脑组织中乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE) 活性明显升高,表明大鼠胆碱能系统受损。Zhang 等^[39]的实验结果与上述研究一致。同时,两项研究均指出该造模法可破坏大鼠的抗氧化能力,造成过氧化损伤,具体表现为 SOD 活性降低,MDA 浓度升高。此外,在前者的研究中还出现了炎性细胞因子 TNF- α 及 IL-1 β 含量显著增多的现象。

2.2 D-gal 联合 AlCl_3

2.2.1 AlCl_3 诱发 AD 的机理

铝(Al)在体内的蓄积会导致大脑出现氧化损伤、胆碱能功能减退及认知障碍^[40]。研究表明,AD 患者脑组织中 Al 的含量显著升高^[41]。Al 诱导 AD 动物模型的机制为:一方面 Al 是促氧剂,可诱导机体组织器官 ROS 生成增多,抗氧化酶活性降低,使脂质、蛋白质、核酸的结构和功能异常,导致细胞凋亡或功能丧失,引发 AD^[42-43];另一方面,Al 通过诱导 α -分泌酶和 β -分泌酶的活性,调节 APP 的表达和水解过程,增加脑组织 A β 的生成,引起 AD^[44-45]。此外,Al 也可以通过调节蛋白激酶和蛋白磷酸酶的活性,诱导 Tau 蛋白过度磷酸化和异常聚集,进而形成 NFTs^[46]。D-gal 联合 AlCl_3 复制 AD

动物模型时,不同报道中两者的用量相差较大,造模周期约 6 ~ 12 周。

2.2.2 D-gal 联合 AlCl_3 复制 AD 动物模型

D-gal 联合 AlCl_3 复制的 AD 模型可出现 $\text{A}\beta$ 、Tau 蛋白表达增加、神经细胞凋亡、胆碱能系统损伤、氧化应激及炎症反应等病理改变。陈建国等^[47]发现 D-gal 联合 AlCl_3 制备的 AD 大鼠模型学习记忆功能受损,大脑皮质神经元内 Tau 蛋白、海马 $\text{A}\beta$ 含量显著增加,匀浆中 GSH-Px、SOD 活性下降,MDA 水平增高,表明模型大鼠脑组织中 $\text{A}\beta$ 等蛋白生成清除机制失衡,机体氧化还原平衡失调。Chiroma 等^[48]观察了 D-gal 联合 AlCl_3 干预后大鼠的行为学和病理改变,结果显示模型大鼠记忆认知功能减退,海马中 Tau 蛋白发生过度磷酸化改变,且神经细胞大量丢失。Mahdi 等^[49]的研究也表明该模型复制方法会引起大鼠神经元结构和数量的异常改变,出现氧化应激及炎症反应。Ji 等^[50]的研究发现上述造模法建立的 AD 模型学习记忆、视觉识别、探索能力减退,同时出现海马神经元突触损伤, AChE 活性增加,促炎因子释放增多,抗氧化物活性降低的病理改变。此外, Song 等^[51]也发现 D-gal 联合 AlCl_3 干预会影响小鼠脑组织内神经递质的释放以及肠道菌群的紊乱,这些也被证实与 AD 的发生发展密切相关。

2.3 D-gal 联合亚硝酸钠 (NaNO_2)

2.3.1 NaNO_2 诱发 AD 的机理

NaNO_2 是一种氧化剂,机体持续摄入会诱导血红蛋白中的二价铁氧化成为三价铁,形成高铁血红蛋白,促使组织缺氧,引起细胞内的游离 Ca^{2+} 增多、自由基生成增加。一方面这将诱导机体发生氧化应激,导致蛋白磷酸酯酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 活性下降,引起神经元骨架蛋白的过度磷酸;另一方面将促进 NFTs 的形成。此外,在酸性环境下 NaNO_2 易转化成 NO, NO 与超氧阴离子结合生成过氧亚硝酸盐, NO 和过氧亚硝酸盐可以诱导 Tau 蛋白的过度磷酸化,诱导 AD 的发生^[52-53]。D-gal 联合 NaNO_2 复制 AD 动物模型时,药物用量多集中在 D-gal 120 mg/kg 和 NaNO_2 90 mg/kg,造模周期为 60 d。

2.3.2 D-gal 联合 NaNO_2 复制 AD 动物模型

D-gal 联合 NaNO_2 复制的 AD 动物模型多体现出胆碱能系统损伤、中枢炎症反应、氧化应激的病理特征。周张玖智等^[54]通过 D-gal 联合 NaNO_2 复

合干预建立的 AD 模型学习记忆障碍,皮层组织中 MDA、IL-6、TNF- α 含量显著升高, SOD、GSH-Px 活性降低,表明该模型体内自由基平衡失调,促炎因子释放增加。Zhang 等^[55]的研究证实了如前所述复制的 AD 模型表现出神经炎症反应及氧化/抗氧化失衡的病理改变,同时,大鼠额叶皮质和海马中 AChE 水平升高, Ach 和 ChE 含量降低,表明该模型胆碱能系统也受到损害。Wang 等^[56]发现,当 D-gal 的用量为每小时 1250 mg/kg,会代偿性上调脑组织中 SOD 活性及 GSH 水平,并会诱导海马 CA1、CA3、CA4 区神经元损伤。

根据现有文献,总结了上述几种 AD 动物模型的制备方法、行为学表现和病理改变(见表 1),梳理了不同 AD 动物模型的模型特征(见表 2)。

3 结语

复制具备 AD 行为学表现和病理生化特征的动物模型是当今研发治疗 AD 新药物、探索新疗法的重要手段和载体。现常用的以 D-gal 为基础的 AD 动物模型制备以单纯 D-gal、D-gal 联合 $\text{A}\beta$ 类寡聚体、D-gal 联合 AlCl_3 及 D-gal 联合 NaNO_2 为主。

从病程发展看, D-gal 干预致衰老接近 AD 慢性起病的过程。从行为学表现看,上述诸法复制的动物模型均能体现出学习障碍、记忆受损、行为异常等与临床 AD 患者相类似的表现。从病理生化改变看,诸法虽未能彻底满足各假说支撑下 AD 的发病机制,但也体现出该病多因素致病的特点。首先,各造模法的共同点在于均能诱导机体发生氧化应激、炎症反应,故均可适用于研究 AD 患者氧化反应、神经炎症的内在机制及研发抗氧化、抑制神经炎症的相关药物。此外, D-gal、D-gal 联合 $\text{A}\beta$ 类寡聚体、D-gal 联合 AlCl_3 可模拟 AD 神经元损伤、 $\text{A}\beta$ 聚集和 Tau 蛋白过度磷酸化的病理改变,可用于研究 AD 神经元结构受损或功能障碍及 $\text{A}\beta$ 、Tau 病理产物异常表达的内在机制及多靶向药物干预 AD 的作用机制。D-gal 联合 $\text{A}\beta$ 类寡聚体、D-gal 联合 AlCl_3 、D-gal 联合 NaNO_2 也能破坏胆碱能功能,重现 AD 胆碱能系统紊乱的病理特征,适用于研究胆碱能系统损伤与 AD 发病相关的神经机制及探讨拟胆碱药物的疗效评价。D-gal、D-gal 联合 AlCl_3 涉及肠道菌群失调的相关表现,可用于一些通过调节肠道菌群改善 AD 相关药物的内在机制探讨。相比较而言, D-gal 结合 $\text{A}\beta$ 类寡聚体、 AlCl_3 复制的模型病理

特征更清晰,考虑到前者模型制备复杂,成功率低,故 D-gal 结合 AlCl_3 复制的模型适用性最高。

但上述诸法也存在一定的局限性。首先,虽有个别文献提到单纯 D-gal 刺激会形成 NFTs 的主要成分 PHF,但其内在机制尚不明确,结合该药物诱导衰老的相关研究,推断其作用的主要靶点是诱导机体的氧化应激、炎症反应等,而不是影响体内 $\text{A}\beta$ 或 Tau 蛋白的产生及代谢过程。 $\text{A}\beta$ 类寡聚体可直接模拟 AD 的特征性病理改变,但不敢保证体外给药与机体之间的相互作用和机体因病变生成病理

产物影响其功能的作用机理相一致;同时作为一种创伤性刺激,易对周边脑组织产生损伤。 NaNO_2 本身是一种氧化剂,其诱导的 Tau 蛋白过度磷酸化不能排除是破坏氧化还原平衡产生的后效应。 AlCl_3 能同时调节 $\text{A}\beta$ 的生成及 Tau 蛋白磷酸化和聚集过程,相比较而言,能较好的反映 AD 特有病理改变的内在机制。总体而言,D-gal、 $\text{A}\beta$ 类寡聚体、 AlCl_3 、 NaNO_2 均直接或间接参与调控 $\text{A}\beta$ 高表达、Tau 蛋白过度磷酸化的过程,但诸法均未明确指出在 AD 动物模型中是否出现 SP、NFTs,推测可能与模型复

表 1 D-半乳糖法制备 AD 动物模型的具体方法、行为学表现、病理改变

Table 1 Specific methods, behavioral manifestations and pathological changes of ad animal model prepared by D-galactose method

模型 Models	动物 Animal	方法 Method	行为学表现 Behavior features	病理改变 Pathological changes
D-gal 模型 D-gal model	SD 大鼠 SD rat	120 mg/kg,腹腔注射 8 周 120 mg/kg, intraperitoneal injection for 8 weeks	Morris 水迷宫:逃避潜伏期 ↑,目标象限停留时间 ↓ Morris Water Maze (MWM). Escape latency ↑, target quadrant dwell time ↓	海马:树突棘密度 ↓,PSD95 ↓,SYN ↓;p-Tau ↑, GSK3β/mTOR 信号通路活性 ↑ ^[21] Hippocampus. The density of dendritic spines ↓, PSD95 ↓, SYN ↓. p-Tau ↑, the activity of GSK3β/MTOR signaling pathway ↑ ^[21]
	SD 大鼠 SD rat	150 mg/kg,腹腔注射 12 周 150 mg/kg, intraperitoneal injection for 12 weeks	Morris 水迷宫:逃避潜伏期 ↑,穿越平台次数 ↓ MWM. Escape latency ↑, target-platform crossing times ↓	海马:神经元结构紊乱; $\text{A}\beta_{1-42}$ ↑;p-ERK ↓,p-CREB ↓; $\text{ER}\alpha$ (雌激素受体 α) ↓ ^[22] Hippocampus. Neuronal structural disorder. $\text{A}\beta_{1-42}$ ↑. p-ERK ↓, p-CREB ↓. $\text{ER}\alpha$ (estrogen receptor α) ↓ ^[22]
	SD 大鼠 SD rat	100 mg/kg,腹腔注射 6 周 100 mg/kg, intraperitoneal injection for 6 weeks	Morris 水迷宫:逃避潜伏期 ↑,平台象限时间比率 ↓;旷场实验:运动距离 ↓,直立次数 ↓,中心区域运动时间比率 ↓ MWM. Escape latency ↑, percentage of dwell time in the target quadrant ↓. Open-field test. Movement distance ↓, upright times ↓, ratio of movement time in the central area ↓	海马:突触数量 ↓,突触形态异常;PHF-1(NFTs 的主要成分) ↑;PI3K ↑,AKT ↑,p-AKT ↑,mTOR ↑ ^[23] Hippocampus. The number of synapses ↓, abnormal synaptic morphology. PHF-1(main components of NFTs) ↑. PI3K ↑, AKT ↑, p-AKT ↑, mTOR ↑ ^[23]
	SD 大鼠 SD rat	120 mg/kg,腹腔注射 7 周 120 mg/kg, intraperitoneal injection for 7 weeks	Morris 水迷宫:逃避潜伏期 ↑,目标象限停留时间 ↓ MWM. Escape latency ↑, target quadrant dwell time ↓	海马:神经元结构异常; $\text{A}\beta$ ↑;NF- κB ↑,IL-1β ↑,TNF- α ↑;MAP-2 ↓,SOD ↓,CAT ↓,ROS ↑,MDA ↑ ^[24] Hippocampus. Abnormal neuronal structure. $\text{A}\beta$ ↑. NF- κB ↑, IL-1β ↑, TNF- α ↑. MAP-2 ↓, SOD ↓, CAT ↓, ROS ↑, MDA ↑ ^[24]
	Wistar 大鼠 Wistar rat	100 mg/kg,灌胃 1、2、4、6、8 周 100 mg/kg, irrigation stomach for 1, 2, 4, 6, 8 weeks	旷场实验:水平和垂直活动次数 ↓ 八臂迷宫:潜伏期 ↑ Open-field test: the number of horizontal and vertical activities ↓ 8-arm radial maze. incubation period ↑	海马,第 4、6、8 周时 MDA ↑,羧基蛋白质 ↑;前额叶皮层和海马:第 1、2、4、6 和 8 周时线粒体呼吸链复合物 I、II、II-III 和 IV 的活性 ↑ ^[25-26] Hippocampus. MDA and carbonyl protein at week 4, 6 and 8 ↑. Prefrontal cortex and hippocampus. The activity of mitochondrial respiratory chain complexes I, II, II-III and IV at week 1,2,4,6 and 8 ↑ ^[25-26]
	白化小鼠 Albino mice	120 mg/kg,腹腔注射 8 周 120 mg/kg, intraperitoneal injection for 8 weeks	Morris 水迷宫:逃避潜伏期 ↑,目标象限停留时间 ↓;Y-迷宫:自发交替百分比 ↓ MWM. Escape latency ↑, target quadrant dwell time ↓. Y-maze. The percentage of spontaneous alternation ↓	海马:SYN ↓,PSD95 ↓;BACE-1 ↑,APP ↑, $\text{A}\beta$ ↑;NF- κB ↑,TNF- α ↑,IL-1β ↑;SIRT1 ↓,Nrf-2 ↓,HO-1 ↓ ^[27] Hippocampus. SYN ↓,PSD95 ↓. BACE-1 ↑, APP ↑, $\text{A}\beta$ ↑. NF- κB ↑, TNF- α ↑, IL-1β ↑. SIRT1 ↓, Nrf-2 ↓, HO-1 ↓ ^[27]
	SD 大鼠 SD rat	100 mg/kg,腹腔注射 7 周 100 mg/kg, intraperitoneal injection for 7 weeks	Morris 水迷宫:平台潜伏期 ↑,平均游泳速度 ↓;Y-迷宫实验:自发交替百分比 ↓ MWM. Platform latency ↑, average swimming speed ↓. Y-maze. The percentage of spontaneous alternation ↓	皮层和海马:SYN ↓,STX ↓;p-JNK ↑,Bax ↑,Bcl-2 ↓,Bax/Bcl-2 ↑;BACE-1 ↑,RAGE ↑, $\text{A}\beta$ ↑;GFAP ↑;ROS ↑,MDA ↑;NF- κB ↑,iNOS ↑,TNF- α ↑ ^[28] Cortex and hippocampus. SYN ↓, STX ↓. p-JNK ↑, Bax ↑, Bcl-2 ↓, Bax/Bcl-2 ↑. BACE-1 ↑, RAGE ↑, $\text{A}\beta$ ↑. GFAP ↑. ROS ↑, MDA ↑. NF- κB ↑, iNOS ↑, TNF- α ↑ ^[28]

续表1

模型 Models	动物 Animal	方法 Method	行为学表现 Behavior features	病理改变 Pathological changes
	SD 大鼠 SD rat	120 mg/kg, 腹腔注射 8 周 120 mg/kg, intraperitoneal injection for 8 weeks	Morris 水迷宫: 逃避潜伏期 ↑, 目标象限停留时间 ↓ MWM. Escape latency ↑, target quadrant dwell time ↓	海马 CA1 区: Iba-1 (离子钙接头蛋白分子-1) ↑ 血清: LPS (脂多糖) ↑, ZO-1 (闭锁小带蛋白 1) ↓, DAO (二胺氧化酶) ↑, S-100β ↑, TLR4/NF-κB 信号通路活性 ↑ ^[29] Hippocampal CA1 region. Iba-1 (Ionized calcium binding adaptor molecule-1) ↑. Serum. LPS (lipopolysaccharide) ↑, ZO-1 (Zonula occludens-1) ↓, DAO (Diamine oxidase) ↑, S-100β ↑, the activity of TLR4/NF-κB signaling pathway ↑ ^[29]
	Wistar 大鼠 Wistar rat	150 mg/kg, 腹腔注射 8 周 150 mg/kg, intraperitoneal injection for 8 weeks	Morris 水迷宫: 逃避潜伏期 ↑, 目标象限停留时间 ↓, 新型物体识别: 偏好指数 ↓, 新物体识别能力 ↓ MWM. Escape latency ↑, target quadrant dwell time ↓. Novel object recognition. Preference index ↓, new object recognition ability ↓	皮层和海马: 神经元结构异常; 海马: Aβ ₁₋₄₂ ↑; p-tau ↑; NOX-1 (NADPH 氧化酶-1) ↑, TNF-α ↑; GluR-II (谷氨酸受体 II) ↑, MPC-1 (线粒体丙酮酸载体-1) ↑, p38 MAPK ↑, HER-2 (人类表皮生长因子受体 2) ↑, ERR-α (雌激素相关受体 α) ↑, PI3K/Akt/mTOR 信号通路活性 ↓ ^[30] Cortex and hippocampus: abnormal neuronal structure. Hippocampus. Aβ ₁₋₄₂ ↑. p-tau ↑. NOX-1 (NADPH oxidase 1) ↑, TNF-α ↑. GluR-II (Glutamate receptor 2) ↑, MPC-1 (Mitochondrial pyruvate carrier-1) ↑. p38 MAPK ↑. HER-2 (Human epidermal growth factor receptor-2) ↑, ERR-α (Estrogen-related receptor-2) ↑, the activity of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway ↓ ^[30]
D-gal 联合 Aβ 模型 D-gal combined with Aβ model	SD 大鼠 SD rat	D-gal 100 mg/kg, 腹腔注射 42 d, 第 21 天海马注射 5 μL 的 Aβ ₂₅₋₃₅ D-gal 100 mg/kg, intraperitoneal injection for 42 d, and injection 5 μL of Aβ ₂₅₋₃₅ in hippocampus at 21st day	Morris 水迷宫: 逃避潜伏期 ↑, 目标象限停留时间 ↓, 穿过平台的次数 ↓ MWM. Escape latency ↑, target quadrant dwell time ↓, target-platform crossing times ↓	海马: 神经元结构异常; p-tau ↑, CaM-CaMKIV 信号通路活性 ↑ ^[35] Hippocampus. Abnormal neuronal structure. p-tau ↑, the activity of CaM-CaMKIV signaling pathway ↑ ^[35]
	SD 大鼠 SD rat	D-gal 150 mg/kg, 腹腔注射 7 周, 第 5 周在海马注射 2 μL 的 Aβ ₂₅₋₃₅ D-gal 150 mg/kg, intraperitoneal injection for 7 weeks, and injection 2 μL of Aβ ₂₅₋₃₅ in hippocampus at 5th week	Morris 水迷宫: 逃避潜伏期 ↑, 穿过平台次数 ↓ MWM. Escape latency ↑, target-platform crossing times ↓	皮层和海马: SYP ↓; APP ↑; tau ↑, caspase-3 ↑; Na ⁺ /K ⁺ -ATP ↓; Glu ↑, c-GABA ↓; AChE ↑, ACh ↓; SOD ↓, CAT ↓, GSH-Px ↓, MDA ↑ ^[36] Cortex and hippocampus. SYP ↓. APP ↑. tau ↑, caspase-3 ↑. Na ⁺ /K ⁺ -ATP ↓. Glu ↑, c-GABA ↓. AChE ↑, ACh ↓. SOD ↓, CAT ↓, GSH-Px ↓, MDA ↑ ^[36]
	SD 大鼠 SD rat	D-gal 0.125 g/kg, 颈背部皮下注射 40 d, 第 40 天海马注射 Aβ ₁₋₄₂ D-gal 0.125 g/kg, subcutaneous injection on the nape back for 40 d, and injection Aβ ₁₋₄₂ in hippocampus at 40th day	Morris 水迷宫: 逃避潜伏期 ↑, 航行距离 ↑ MWM. Escape latency ↑, swimming distance ↑	海马: 神经元结构异常; 血清: SOD ↓, MDA ↑, 胸腺指数和脾指数 ↓ ^[37] Hippocampus. Abnormal neuronal structure. Serum. SOD ↓, MDA ↑, thymus index and spleen index ↓ ^[37]
	SD 大鼠 SD rat	D-gal 150 mg/kg, 皮下注射 6 周, 第 7 周海马注射 4 nmol/L 的 Aβ ₂₅₋₃₅ D-gal 150 mg/kg, subcutaneous injection for 6 weeks, and injection 4 nmol/L of Aβ ₂₅₋₃₅ in hippocampus at 7th week	Morris 水迷宫: 逃避潜伏期 ↑, 目标象限内游泳距离 ↓ MWM. Escape latency ↑, swimming distance in target quadrant ↓	海马: AChE ↑, ChAT ↓; SOD ↓, MDA ↑; TNF-α ↑, IL-1 ↑ ^[38] Hippocampus. AChE ↑, ChAT ↓. SOD ↓, MDA ↑. TNF-α ↑, IL-1 ↑ ^[38]
	SD 大鼠 SD rat	D-gal 0.05 g/kg, 腹腔注射 6 周, 第 7 周海马注射 2 μL 的 Aβ ₁₋₄₀ D-gal 0.05 g/kg, intraperitoneal injection for 6 weeks, and injection 2 μL of Aβ ₁₋₄₀ in hippocampus at 7th week	回避训练: 逃跑反应数 ↑, 电击持续时间 ↑ Avoidance training. The number of escape reactions ↑, duration of electric shock ↑	海马: 神经元形态异常、神经元凋亡率 ↑, Bcl-2 ↓, Bax ↑, Caspase 3 ↑, Caspase 9 ↑, Bax/Bcl-2 ↑; AChE ↑, ChE ↑, ChAT ↓; MDA ↑, ROS ↑, SOD ↓ ^[39] Hippocampus. Abnormal neuron morphology, neuron apoptosis rate ↑, Bcl-2 ↓, Bax ↑, Caspase 3 ↑, Caspase 9 ↑, Bax/Bcl-2 ↑. AChE ↑, ChE ↑, ChAT ↓. MDA ↑, ROS ↑, SOD ↓ ^[39]

续表1

模型 Models	动物 Animal	方法 Method	行为学表现 Behavior features	病理改变 Pathological changes
D-gal 联合 AlCl ₃ 模型 D-gal combined with AlCl ₃ model	SD 大鼠 SD rat	腹腔注射 D-gal (180 mg/kg) 联合灌胃 AlCl ₃ (15 mg/kg), 持续 12 周 Intraperitoneal injection of D-gal (180 mg/kg) combined with irrigation stomach of AlCl ₃ (15 mg/kg) for 12 weeks	Morris 水迷宫: 逃避潜伏期 ↑, 穿越平台次数 ↓ MWM. Escape latency ↑, target-platform crossing times ↓	海马: Aβ ₄₀ ↑, Aβ ₄₂ ↑; p-Tau ↑; MDA ↑, GSH ↓, SOD ↓ ^[47] Hippocampus. Aβ ₄₀ ↑, Aβ ₄₂ ↑. p-Tau ↑. MDA ↑, GSH ↓, SOD ↓ ^[47]
	Wistar 大鼠 Wistar rat	腹腔注射 D-gal (60 mg/kg) 和 AlCl ₃ (200 mg/kg), 持续 10 周 Intraperitoneal injection of D-gal (60 mg/kg) and AlCl ₃ (200 mg/kg) for 10 weeks	Morris 水迷宫: 逃避潜伏期 ↑, 穿越平台次数 ↓ MWM. Escape latency ↑, target-platform crossing times ↓	海马: 锥体细胞数量 ↓; Bcl-2 mRNA ↓, Caspase-3 mRNA ↑; PP2A ↓; GSK-3β 活性 ↑ ^[48] Hippocampus. The number of pyramidal cells ↓. Bcl-2 mRNA ↓, Caspase-3 mRNA ↑, PP2A ↓. the activity of GSK-3β ↑ ^[48]
	Wistar 大鼠 Wistar rat	腹腔注射 D-gal (60 mg/kg) 联合灌胃 AlCl ₃ (200 mg/kg), 持续 10 周 Intraperitoneal injection of D-gal (60 mg/kg) combined with irrigation stomach of AlCl ₃ (200 mg/kg) for 10 weeks	Morris 水迷宫: 逃避潜伏期 ↑, 目标象限停留时间 ↓ MWM. Escape latency ↑, target quadrant dwell time ↓	海马: 神经元结构异常, 神经元数量 ↓; MDA ↑, SOD ↓, GSH ↑; Nestin ↓; GFAP ↓ ^[49] Hippocampus. Abnormal neuronal structure. The number of neurons ↓. MDA ↑, SOD ↓, GSH ↑. Nestin ↓. GFAP ↓ ^[49]
	C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice	皮下注射 D-gal (120 mg/kg) 联合灌胃 AlCl ₃ (200 mg/kg), 持续 60 d Subcutaneous injection of D-gal (120 mg/kg) combined with irrigation stomach of AlCl ₃ (200 mg/kg) for 60 d	Morris 水迷宫: 逃避潜伏期 ↑, 穿过平台的次数 ↓, 目标象限停留时间 ↓; 新物体识别: 偏好指数 ↓, 新物体识别能力 ↓; 旷场实验: 中央区域活动时间 ↓ MWM. Escape latency ↑, target-platform crossing times ↓, target quadrant dwell time ↓. Novel object recognition. Preference index ↓, new object recognition ability ↓. Open-field test. Movement time in the central area ↓	海马: 神经元结构异常, Na ⁺ /K ⁺ -ATP 酶活性 ↓; p-Tau ↑; ChAT ↓, AChE ↑; GSH-Px ↓, SOD ↓, MDA ↑; TNF-α ↑, IL-6 ↑, IL-1β ↑ ^[50] Hippocampus. Abnormal neuronal structure. The activity of Na ⁺ /K ⁺ -ATP ↓. p-Tau ↑. ChAT ↓, AChE ↑. GSH-Px ↓, SOD ↓, MDA ↑. TNF-α ↑, IL-6 ↑, IL-1β ↑ ^[50]
	ICR 小鼠 ICR mice	腹腔注射 D-gal (120 mg/kg) 联合灌胃 AlCl ₃ (30 mg/kg), 持续 10 周 Intraperitoneal injection of D-gal (120 mg/kg) combined with irrigation stomach of AlCl ₃ (30 mg/kg) for 10 weeks	Morris 水迷宫: 逃避潜伏期 ↑, 目标象限停留时间 ↓; 跳台实验: 潜伏期 ↓, 错误次数 ↑ MWM. Escape latency ↑, target quadrant dwell time ↓. Step-down test. Incubation period ↓, the number of errors ↑	海马: 神经元结构异常; Aβ ↑; p-Tau ↑; PI3K/Akt/GS-3β 信号通路活性 ↓; 血清: 5-HT ↓, DA ↓, GABA ↓; 肠道菌群失调 ^[51] Hippocampus. Abnormal neuronal structure. Aβ ↑. p-Tau ↑. The activity of PI3K/Akt/GS-3β signaling pathway ↓. Serum. 5-HT ↓, DA ↓, GABA ↓. Dysbacteriosis ^[51]
	KM 小鼠 KM mice	皮下注射 D-gal (120 mg/kg) 和 NaNO ₂ (90 mg/kg), 持续 60 d Subcutaneous injection of D-gal (120 mg/kg) and NaNO ₂ (90 mg/kg) for 60 d	Morris 水迷宫: 逃避潜伏期 ↑, 穿越平台次数 ↓; 跳台实验: 潜伏期 ↓, 错误次数 ↑; 避暗实验: 潜伏期 ↓ MWM. Escape latency ↑, target-platform crossing times ↓. Step-down test. Incubation period ↓, the number of errors ↑. Step-through test. Incubation period ↓	脑组织: MDA ↑, SOD ↓, GSH-Px ↓; IL-6 ↑, TNF-α ↑ ^[54] Brain tissue. MDA ↑, SOD ↓, GSH-Px ↓. IL-6 ↑, TNF-α ↑ ^[54]
	KM 小鼠 KM mice	腹腔注射 D-gal (120 mg/kg) 联合 NaNO ₂ (90 mg/kg), 持续 60 d Intraperitoneal injection of D-gal (120 mg/kg) and NaNO ₂ (90 mg/kg) for 60 d	Morris 水迷宫: 逃避潜伏期 ↑, 目标象限交叉次数 ↓; 跳台实验: 潜伏期 ↓, 错误次数 ↑; 避暗实验: 潜伏期 ↓ MWM. Escape latency ↑, target quadrant crossing times ↓. Step-down test. Incubation period ↓, the number of errors ↑. Step-through test. Incubation period ↓	前额叶皮质和海马: BDNF ↓, TrkB ↓; ACh ↓, AChE ↑, ChAT ↓; SOD ↓, GSH ↓; IL-1β ↑, IL-10 ↓ ^[55] Prefrontal cortex and hippocampus. BDNF ↓, TrkB ↓. ACh ↓, AChE ↑, ChAT ↓. SOD ↓, GSH ↓. IL-1β ↑, IL-10 ↓ ^[55]
	KM 小鼠 KM mice	腹腔注射 D-gal (1250 mg/kg) 和 NaNO ₂ (90 mg/kg), 持续 8 周 Intraperitoneal injection of D-gal (1250 mg/kg) and NaNO ₂ (90 mg/kg) for 8 weeks	Morris 水迷宫: 逃避潜伏期 ↑, 目标象限停留时间 ↓ MWM. Escape latency ↑, target quadrant dwell time ↓	海马: 神经元结构异常; 脑组织: AChE ↑; SOD ↑, GSH ↑, MDA ↑, CAT ↓ ^[56] Hippocampus. Abnormal neuronal structure. Brain tissue. AChE ↑. SOD ↑, GSH ↑, MDA ↑, CAT ↓ ^[56]

表 2 D-半乳糖法制备的 AD 动物模型特征总结

Table 2 Summary of characteristics of AD animal model prepared by D-galactose method

模型 Models	认知表现 Cognitive performance	病理改变 Pathological changes	主要优缺点 Main advantages and disadvantages
D-gal 模型 D-gal model	空间学习障碍, 记忆(空间、短期、习惯)受损, 自发探索功能障碍, 兴奋性降低, 运动迟缓 ^[21-30] Spatial learning disorder, memory (spatial, short-term, habit) impairment, spontaneous exploration dysfunction, decreased excitability, bradykinesia ^[21-30]	Aβ 聚集 ^[22,24,27-28,30] , Tau 蛋白过度磷酸化 ^[21,23,30] , 突触损伤 ^[21,23,27-28] , 神经元结构异常 ^[22,24,28,30] , 星形胶质细胞增生 ^[28] , 氧化损伤 ^[24-28] , 炎症反应 ^[24,27-30] , 细胞自噬损伤 ^[21,30] , 肠道菌群失调 ^[29] Aβ aggregation ^[22,24,27-28,30] , Tau hyperphosphorylation ^[21,23,30] , synaptic injury ^[21,23,27-28] , abnormal neuronal structure ^[22,24,28,30] , astrocyte proliferation ^[28] , oxidative damage ^[24-28] , inflammatory reaction ^[24,27-30] , autophagy injury ^[21,30] , dysbacteriosis ^[29]	衰老模型特点突出; 造模时间长, AD 特有病理改变的内在机制不明确 Aging model features outstanding. Modeling time is long, the internal mechanism of AD specific pathological changes is not clear
D-gal 联合 Aβ 模型 D-gal combined with Aβ model	空间学习障碍, 记忆(空间、短期)受损, 运动能力受损 ^[35-39] Spatial learning disorder, memory (spatial, short-term) impairment, sports ability damage ^[35-39]	Aβ 聚集 ^[36] , Tau 蛋白过度磷酸化 ^[35-36] , 胆碱能系统损伤 ^[36,38-39] , 突触受损 ^[36] , 神经元结构异常或凋亡 ^[35,37,39] , 氧化损伤 ^[26,37-39] , 炎症反应 ^[38] , 神经递质合成或释放异常 ^[36] Aβ aggregation ^[36] , Tau hyperphosphorylation ^[35-36] , cholinergic system damage ^[36,38-39] , synaptic injury ^[36] , abnormal neuronal structure or neuronal apoptosis ^[35,37,39] , oxidative damage ^[26,37-39] , inflammatory reaction ^[38] , abnormal synthesis or release of neurotransmitters ^[36]	AD 经典病理改变相对明显; 造模难度大, 成功率低, 药物分布集中, 不符合脑组织中 Aβ 弥散分布的特点。 The classic pathological changes of AD are relatively obvious; modeling is difficult and the success rate is low, the drug distribution is concentrated, which does not conform to the characteristics of Aβ dispersion and distribution in brain tissue
D-gal 联合 AlCl ₃ 模型 D-gal combined with AlCl ₃ model	空间学习障碍, 记忆(空间、短期)功能减退, 自发探索功能障碍, 视觉识别能力受损, 水平运动功能异常, 焦虑状态 ^[47-51] Spatial learning disorder, memory (spatial, short-term) impairment, spontaneous exploration dysfunction, impaired visual recognition, abnormal horizontal movement function, anxiety state ^[47-51]	Aβ 聚集 ^[47,51] , Tau 蛋白过度磷酸化 ^[47-48,50-51] , 胆碱能系统损伤 ^[50] , 神经元结构异常或凋亡 ^[48-51] , 氧化损伤 ^[47,49-50] , 炎症反应 ^[49-50] , 肠道菌群紊乱 ^[51] , 神经递质合成或释放异常 ^[51] Aβ aggregation ^[47,51] , Tau hyperphosphorylation ^[47-48,50-51] , cholinergic system damage ^[50] , abnormal neuronal structure or neuronal apoptosis ^[48-51] , oxidative damage ^[47,49-50] , inflammatory reaction ^[49-50] , imbalance in the intestinal flora ^[51] , abnormal synthesis or release of neurotransmitters ^[51]	能较全面的模拟 AD 临床及病理生化表现; D-gal 和 AlCl ₃ 的用量相差较大。 It can comprehensively simulate the clinical, pathological and biochemical manifestations of AD; the dosage of D-gal and AlCl ₃ varies greatly
D-gal 联合 NaNO ₂ 模型 D-gal combined with NaNO ₂ model	空间学习障碍, 记忆(空间、短期)功能减退 ^[54-56] Spatial learning disorder, memory (spatial, short-term) impairment ^[54-56]	胆碱能系统损伤 ^[55-56] , 神经元结构异常 ^[56] , 氧化损伤 ^[54-56] , 炎症反应 ^[54-55] Cholinergic system damage ^[55-56] , abnormal neuronal structure ^[56] , oxidative damage ^[54-56] , inflammatory reaction ^[54-55]	药物用量及造模周期相对统一; Aβ 聚集和 Tau 蛋白过度磷酸化的病理特征不明显 Drug dosage and modeling cycle are relatively unified. The pathological features of Aβ aggregation and Tau hyperphosphorylation are not obvious

制中药物用量及造模周期的长短相关, 药物剂量小, 干预时间短, 在一定程度上, 可能会导致沉积在各脑区的 Aβ 经机体内特定的降解酶所降解或者 Tau 蛋白磷酸化/去磷酸化的酶系统活性尚未受到严重影响, 使得沉积的 Aβ 或过度磷酸化的 Tau 蛋白不足以形成 SP 或 NFTs。故在原有研究的基础上, 加设干预药物的不同剂量组别及延长建模周期, 以此明确各造模法是否具备 AD 的典型病理改变, 会成为今后新的研究方向。有研究认为, 轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)作为 AD 的早期

阶段, 其动物模型与 AD 动物模型相比, 应具备早于 AD 的发病年龄、轻微的认知减退及轻度的病理生化改变^[57]。已有文献报道了用 D-gal 配合高脂饲料喂养构建 MCI 动物模型的相关研究^[58], 这是否意味着上述诸法在控制动物大小、用药剂量及造模时间的条件下, 可以构建出较为理想的 MCI 动物模型。其次, 各模型制备方法选用的动物种类及年龄不尽相同, 一方面无法确定诱导 AD 的药物干预哪一类型的实验动物时导致的病理变化与人体更接近; 另一方面, 不同年龄的实验动物对致 AD 药物的

耐受性不同,引起的模型动物生化及病理改变不同。研究发现,对 3 月龄大鼠进行 D-gal 干预后诱导衰老的模型最接近自然衰老,造模效果好于小于 3 月龄的大鼠^[59]。

综上,D-gal 为基础的复合式 AD 模型复制方法是近年来研究者探索较多的内容,结合各实验动物、药物自身结构和特征,进行大量实验研究后,总结出制备 AD 动物模型相对统一的动物种类、药物用量、给药方式、给药周期及各模型动物相对特异性的行为学、生化及病理改变是今后研究的重点。

参 考 文 献 (References)

- [1] 田金洲. 中国痴呆诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社; 2018.
- Tian JZ. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of Alzheimer disease and other dementias [M]. Beijing: People's Medical Publishing House; 2018.
- [2] Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs as diagnostic and therapeutic tools for Alzheimer's disease: advances and limitations [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(2): 242-255.
- [3] Jia LF, Quan MN, Fu Y, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(1): 81-92.
- [4] Cui M, Jiang YF, Zhao QH, et al. Metabolomics and incident dementia in older Chinese adults: the Shanghai aging study [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(5): 779-788.
- [5] 刘宁, 秦亚莉, 韩诚, 等. 基于海马糖皮质激素受体蛋白表达的阿尔茨海默病痰浊证发病机制研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(7): 3536-3539.
- Liu N, Qin YL, Han C, et al. Research progress on pathogenesis of Alzheimer's disease with syndrome of turbid phlegm based on expression of glucocorticoid receptor protein in hippocampus [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 35(7): 3536-3539.
- [6] Hamley IW. The amyloid beta peptide: a chemist's perspective. role in Alzheimer's and fibrillization [J]. *Chem Rev*, 2012, 112(10): 5147-5192.
- [7] Sharma N, Singh AN. Exploring biomarkers for Alzheimer's disease [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(7): 1-6.
- [8] 邓婷, 谢丹妮, 王平, 等. 阿尔茨海默病动物模型建立及评价研究分析 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(11): 847-856.
- Deng T, Xie DN, Wang P, et al. Research and analysis on the establishment and evaluation of animal models of Alzheimer disease [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2020, 34(11): 847-856.
- [9] 秦川. 医学实验动物学 [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.
- [10] Wei H, Cai Y, Chu J, et al. Temporal gene expression profile in hippocampus of mice treated with D-galactose [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(5): 781-794.
- [11] Wei H, Li L, Song Q, et al. Behavioural study of the D-galactose induced aging model in C57BL/6J mice [J]. *Behav Brain Res*, 2005, 157(2): 245-251.
- [12] Zhong JJ, Wang F, Wang ZF, et al. Aloin attenuates cognitive impairment and inflammation induced by D-galactose via down-regulating ERK, p38 and NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 48-54.
- [13] Wang XK, Liu JH, Wu TS, et al. Bergapten attenuates D-galactose-induced immunosenescence in BALB/c mice [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2018, 32(4): 309.
- [14] 杨华青, 赵磊, 徐美利, 等. 两种甜叶菊废渣提取物对 D-半乳糖致衰老小鼠的抗氧化作用 [J]. *中国食品学报*, 2020, 20(10): 34-42.
- Yang HQ, Zhao L, Xu ML, et al. Antioxidant effect of two kinds of stevia residue extracts on D-galactose induced aging mice [J]. *J Chin Inst Food Sci Technol*, 2020, 20(10): 34-42.
- [15] Rehman SU, Shan SA, Ali T, et al. Anthocyanins reversed D-galactose-induced oxidative stress and neuroinflammation mediated cognitive impairment in adult rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1): 255-271.
- [16] Qu Z, Zhang J, Yang H, et al. Protective effect of tetrahydropalmatine against D-galactose induced memory impairment in rat [J]. *Physiol Behav*, 2016, 154(11): 114-125.
- [17] Gao J, He H, Jiang WJ, et al. Salidroside ameliorates cognitive impairment in a D-galactose-induced rat model of Alzheimer's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 293: 27-33.
- [18] 刘建亚, 冯文静, 王仁萍, 等. D-半乳糖致衰老动物模型及其机制研究进展 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(3): 224-227.
- Liu JY, Feng WJ, Wang RP, et al. Research progress in D-galactose-induced aging animal model and its mechanisms [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2018, 17(3): 224-227.
- [19] Zhu JH, Mu XY, Zeng J, et al. Ginsenoside Rg1 prevents cognitive impairment and hippocampus senescence in a rat model of D-galactose-induced aging [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e101291.
- [20] Hua XD, Lei M, Zhang YJ, et al. Long-term D-galactose injection combined with ovariectomy serves as a new rodent model for Alzheimer's disease [J]. *Life Sci*, 2007, 80(20): 1897-1905.
- [21] Yu CC, Wang J, Ye SS, et al. Preventive electroacupuncture ameliorates D-galactose-induced Alzheimer's disease-like pathology and memory deficits probably via inhibition of GSK3 β /mTOR signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 1428752.
- [22] 杜艳军, 陶一鸣, 田青, 等. 基于 ERK/CREB 信号通路探讨艾灸肾俞穴改善去卵巢 D-半乳糖 AD 样大鼠神经元丢失的机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(6): 1-7, 259-261.

- Du YJ, Tao YM, Tian Q, et al. To Study the Mechanism of Moxibustion at Shenshu points to improve neuron loss in ovariectomized D-galactose AD-like rats based on ERK/CREB signaling pathway [J]. Chin Arc Tradit Chin Med, 2021, 39 (6): 1-7, 259-261.
- [23] 郑清, 孔立红, 余超超, 等. 电针对 D-半乳糖诱导的阿尔茨海默病大鼠认知功能及海马神经元自噬的影响 [J]. 针刺研究, 2020, 45(9): 689-695.
- Zheng Q, Kong LH, Yu CC, et al. Effects of electroacupuncture on cognitive function and neuronal autophagy in rats with D-galactose induced Alzheimer's disease [J]. Acupunc Res, 2020, 45(9): 689-695.
- [24] Liang S, Zheng Y, Lei L, et al. Corydalis edulis total alkaloids (CETA) ameliorates cognitive dysfunction in rat model of Alzheimer disease through regulation of the antioxidant stress and MAP2/NF- κ B [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 251: 112540.
- [25] Budni J, Pacheco R, da Silva S, et al. Oral administration of D-galactose induces cognitive impairments and oxidative damage in rats [J]. Behav Brain Res, 2016, 302: 35-43.
- [26] Budni J, Garcez ML, Mina F, et al. The oral administration of D-galactose induces abnormalities within the mitochondrial respiratory chain in the brain of rats [J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(3): 811-817.
- [27] Ali A, Shan SA, Zaman N, et al. Vitamin D exerts neuroprotection via SIRT1/NrF-2/NF- κ B signaling pathways against D-galactose-induced memory impairment in adult mice [J]. Neurochem Int, 2021, 142: 104893.
- [28] Rehman SU, Shan SA, Ali T, et al. Anthocyanins reversed D-galactose-induced oxidative stress and neuroinflammation mediated cognitive impairment in adult rats [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(1): 255-271.
- [29] He C, Huang ZS, Yu CC, et al. Preventive electroacupuncture ameliorates D-galactose-induced Alzheimer's disease-like inflammation and memory deficits, probably via modulating the microbiota-gut-brain axis [J]. Iran J Basic Med Sci, 2021, 24 (3): 341-348.
- [30] Mansour HM, Fawzy HM, El-Khatib AS, et al. Inhibition of mitochondrial pyruvate carrier 1 by lapatinib ditosylate mitigates Alzheimer's s-like disease in D-galactose/ovariectomized rats [J]. Neurochem Int, 2021, 150: 105178.
- [31] Sondag CM, Dhawan G, Combs CK. Beta amyloid oligomers and fibrils stimulate differential activation of primary microglia [J]. J Neuroinflammation, 2009, 6: 1.
- [32] Salgado-Puga K, Pena-Ortega F. Cellular and network mechanisms underlying memory impairment induced by amyloid β protein [J]. Protein Pept Lett, 2015, 22(4): 303-321.
- [33] 王丽莎, 刘新民, 陶雪, 等. β -淀粉样蛋白寡聚体脑内注射动物模型在阿尔茨海默病研究中的应用 [J]. 药学学报, 2018, 53(7): 1060-1067.
- Wang LS, Liu XM, Tao X, et al. Application of the animal model of intracerebral injection of amyloid- β oligomers to the study of Alzheimer's disease [J]. Acta Pharm Sin, 2018, 53 (7): 1060-1067.
- [34] 安鹏远, 王钦文, 徐淑君. 不同聚集状态的 A β 寡聚体在阿尔茨海默病发生中的作用机制研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2016, 43(2): 109-114.
- An PY, Wang QW, Xu SJ. The role and underlying mechanism of differently aggregated components of oligomeric β -amyloid protein in the progress of Alzheimer's disease [J]. Prog Biochem Biophys, 2016, 43(2): 109-114.
- [35] Ye T, Li XQ, Zhou P, et al. Chrysophanol improves memory ability of D-galactose and A β_{25-35} treated rat correlating with inhibiting Tau hyperphosphorylation and the CaM-CaMKIV signal pathway in hippocampus [J]. 3 Biotech, 2020, 10(3): 111.
- [36] Deng SD, Lu HM, Chi HG, et al. Neuroprotective effects of OMO within the hippocampus and cortex in a D-galactose and A β_{25-35} -induced rat model of Alzheimer's disease [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 1067541.
- [37] 张淑萍, 刘璐, 王秀梅, 等. 衰老模型联合 β -淀粉样蛋白 1-42 建立大鼠阿尔茨海默病模型研究 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(36): 4459-4463.
- Zhang SP, Liu L, Wang XM, et al. Building rat Alzheimer disease model by combining aging model and β -amyloid peptide 1-42 [J]. Chin Gen Prac, 2015, 18(36): 4459-4463.
- [38] 王改凤. 补肾益智方对 D-半乳糖联合 β -淀粉样蛋白 25-35 致老年痴呆模型大鼠的作用及机制 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(49): 7307-7313.
- Wang GF. Effects of *Bushen Yizhi* decoction on Alzheimer's disease model rats induced by D-galactose combined with amyloid- β 25-35 and the underlying mechanism [J]. J Clin Rehabil Tis Eng Res, 2016, 20(49): 7307-7313.
- [39] Zhang JG, Tang CZ, Liao WY, et al. The antiapoptotic and antioxidative stress effects of zhisanzhen in the Alzheimer's disease model rat [J]. Neuroreport, 2019, 30(9): 628-636.
- [40] Kumar A, Dogra S, Prakash A. Protective effect of curcumin (Curcuma longa), against aluminium toxicity: Possible behavioral and biochemical alterations in rats [J]. Behav Brain Res, 2009, 205(2): 384-390.
- [41] Mirza A, King A, Troakes C, et al. Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer's disease [J]. J Trace Elem Med Biol, 2017, 40: 30-36.
- [42] 陶长秀, 杨文明, 汪美霞, 等. 阿尔茨海默病发病机制研究概览 [J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(10): 1370-1372.
- Tao CX, Yang WM, Wang MX, et al. Overview of research on the pathogenesis of Alzheimer disease [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2015, 27(10): 1370-1372.
- [43] Norenberg S, Bohrer D, Schetinger MR, et al. Silicon reverses lipid peroxidation but not acetylcholinesterase activity induced by longterm exposure to low aluminum levels in rat brain regions [J]. Biol Trace Elem Res, 2016, 169(1): 77-85.
- [44] Liang RF, Li WQ, Wang H, et al. Impact of sub-chronic aluminium-maltolate exposure on catabolism of amyloid precursor protein in rats [J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26(6): 445-452.

- [45] Wang LP, Hu JL, Zhao Y, et al. Effects of aluminium on β -amyloid(1-42) and secretases (APP-cleaving enzymes) in rat brain [J]. Neurochem Res, 2014, 39(7): 1-8.
- [46] Wang P, Wang ZY. Metal ions influx is a double edged sword for the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Ageing Res Rev, 2017, 35: 265-290.
- [47] 陈建国, 江祺川, 温博, 等. Deoxygedunin 对 D-半乳糖联合 AlCl_3 诱导大鼠阿尔茨海默病病理改变的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(6): 496-500, 561, 582.
- Chen JG, Jiang QC, Wen B, et al. Effects of deoxygedunin on Alzheimer-like pathologic dysfunction induced by D-galactose combined with AlCl_3 [J]. Chin J Appl Physiol, 2018, 34(6): 496-500, 561, 582.
- [48] Chiroma SM, Baharudin MTH, Mat Taib CN, et al. *Centella asiatica* protects D-galactose/ AlCl_3 mediated Alzheimer's disease-Like rats via PP2A/GSK-3 β signaling pathway in their hippocampus [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(8): 1871.
- [49] Mahdi O, Chiroma SM, Hidayat Baharudin MT, et al. WIN55, 212-2 attenuates cognitive impairments in AlCl_3 + D-galactose-induced Alzheimer's disease rats by enhancing neurogenesis and reversing oxidative stress [J]. Biomedicines, 2021, 9(9): 1270.
- [50] Ji DS, Wu XM, Li DL, et al. Protective effects of chondroitin sulphate nano-selenium on a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 154: 233-245.
- [51] Song X, Zhao Z, Zhao Y, et al. *Lactobacillus plantarum* DP189 prevents cognitive dysfunction in D-galactose/ AlCl_3 induced mouse model of Alzheimer's disease via modulating gut microbiota and PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway [J]. Nutr Neurosci, 2021, 10: 1-13.
- [52] 胡志红, 范玲玲, 胡咏梅. 亚硝酸钠对大鼠海马骨架蛋白磷酸化水平及空间学习记忆的影响 [J]. 生理学报, 2015, 67(5): 479-486.
- Hu ZH, Fan LL, Hu YM. Effect of sodium nitrite on phosphorylation of cytoskeletal proteins and spatial learning and memory in rats [J]. Acta physiol Sin, 2015, 67(5): 479-486.
- [53] 吴燕春, 胡小勤, 周蓓, 等. 复方扶芳藤合剂对 D-半乳糖、亚硝酸钠致小鼠认知障碍功能的改善作用 [J]. 中成药, 2019, 41(9): 2216-2219.
- Wu YC, Hu XQ, Zhou B, et al. Effect of fufangteng mixture on cognitive impairment induced by D-galactose and sodium nitrite in mice [J]. Chin Tradit Patent Med, 2019, 41(9): 2216-2219.
- [54] 周张玖智, 丁杨芳, 胡艳丽. 京尼平苷酸对 D-半乳糖/亚硝酸钠诱导的阿尔茨海默病小鼠学习记忆的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(5): 1188-1191.
- Zhou ZJZ, Ding YF, Hu YL. Effects of geniposide on learning and memory in Alzheimer's disease mice induced by D-galactose/sodium nitrite [J]. Chin J Gerontol, 2019, 39(5): 1188-1191.
- [55] Zhang D, Wang X, Li R, et al. Extract of the aerial part of *polygala tenuifolia* attenuates D-galactose/ NaNO_2 -induced learning and memory impairment in mice [J]. Planta Med, 2020, 86(18): 1389-1399.
- [56] Wang PP, Sun HX, Liu DY, et al. Protective effect of a phenolic extract containing indoline amides from *portulaca oleracea* against cognitive impairment in senescent mice induced by large dose of D-galactose/ NaNO_2 [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 203: 252-259.
- [57] 孟庆慧, 张岫美. 轻度认知障碍动物模型进展 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(6): 1064-1067.
- Meng QH, Zhang YM. Advances in animal models of mild cognitive impairment [J]. Chin J Gerontol, 2011, 31(6): 1064-1067.
- [58] 姚明江, 李浩, 赵文明, 等. D-半乳糖合并半高脂饲料致认知功能障碍大鼠模型的建立及评价 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(6): 647-650.
- Yao MJ, Li H, Zhao WM, et al. Establishment and evaluation on rat model of cognitive impairment achieved by D-galactose and semi-high-fat diet [J]. Chin J Gerontol, 2009, 29(6): 647-650.
- [59] Hadzi-Petrushev N, Stojkovski V, Mitrov D, et al. D-galactose induced changes in enzymatic antioxidant statue in rats of different ages [J]. Physiol Res, 2015, 64(1): 61-70.

[收稿日期] 2021-09-02