

阿尔茨海默症动物模型

动物模型阿尔茨海默病模型大鼠的构建

背景阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病。

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（A β ）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。

随着我国近年来人口老龄化越来越严峻，AD 发病率显著提高，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。

AD 动物模型研究进展目录 CATALOGAD 动物模型学习评价 AD 模型大鼠
的研究方案

01AD 动物模型研究进展

实验动物的选择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。

其中，小鼠和大鼠相对于其他动物价格便宜、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，因此小鼠和大鼠代是目前最广泛用于制备阿尔茨海默病模型的动物。

国内外 AD 动物模型研究进展 01 以衰老为基础的 AD 模型自然衰老的
动物模型 快速老化小鼠模型 02 各种因素诱发的 AD 模型化学损伤
物理损伤 饮食诱导 03 转基因 AD 模型 APP 转基因模型 PS1 转基因模
型 tau 相关模型 多重转基因模型

以衰老为基础的 AD 模型 AD 是一个与年龄密切相关的疾病，衰老因素在 AD 发病过程中起着重要作用。

以衰老为 AD 发病基础的动物模型成为实验研究中不可或缺的部分自然衰老 AD 模型自然衰老动物模型脑内神经元萎缩，胆碱能功能低下，同时表现为感觉、运动以及学习记忆力等多种功能的减退，这符合 AD 患者的临床表现。

造模方法：将 1~2 月龄小鼠或 3~5 月龄大鼠，雌性或雄性，饲养在屏障环境的动物实验室，直至饲养所需的年龄。

常用老年动物的年龄为小鼠 12~24 月龄，大鼠衰老早期 21~26 月龄，衰老晚期 30~32 月龄。

此模型的优点：动物脑内的神经递质及形态学改变是自然发生的，与 AD 真实的病理生理改变更为接近，不需要人为损伤、干预。

缺点：只是模拟了部分与人类正常衰老相关的神经改变，缺乏 AD 相关 A β 沉积及 NFT，并不能全面模拟 AD 的变化。

且动物饲养周期和实验周期长、病死率高。

以衰老为基础的 AD 模型快速老化小鼠模型 1975 年日本京都大学 Take-da 教授培养出快速老化小鼠（senescence accelerated mouse/prone, SAMP）。

此后，根据小鼠衰老程度、寿命和病理表现进行选择繁殖，其中 SAMP8 作为 AD 动物模型被广泛认可。

此模型优点：SAMP8 既有自然衰老小鼠特征，又有类似 AD 脑部病理改变及学习记忆障碍，已被广泛应用于研究与年龄相关的学习记忆障碍的机制及相关的药物研发中 缺点：该模型成本较高，小鼠寿命短，不适合用于长周期实验。

各种因素诱发的动物模型 01 化学 A β 注射诱导模型 东莨菪碱诱导的模型 侧脑室注射链脲菌素诱导 模型 ……02 物理剥夺动物供氧的模型 03 饮食高脂饮食诱导模型 硫胺素缺乏诱导模型

化学损伤致 AD 模型 A β 注射诱导模型脑内 A β 代谢产物的沉积是 AD 发病机制中最重要的一点。

A β 的沉积可引起神经元的局灶性坏死、神经元缺失和神经胶质细胞增生，最终引起相应的胆碱能神经元功能的丧失和学习记忆减退的损害。

造模方法：大多数是通过注射 A β 到实验动物海马区来实现，剂量范围在 5~10 μ g 之间，体积多为 5 μ L。

方法有单侧海马内注射、双侧海马内注射等，注射后应留针 10 min，以保证溶液充分弥散。

此模型的优点：动物脑内的神经递质及形态学改变是自然发生的，与 AD 真实的病理生理改变更为接近，不需要人为损伤、干预。

缺点：只是模拟了部分与人类正常衰老相关的神经改变，缺乏 AD 相关 A β 沉积及 NFT，并不能全面模拟 AD 的变化。

且动物饲养周期和实验周期长、病死率高。

化学损伤致 AD 模型 东莨菪碱诱导的模型 乙酰胆碱 (acetylcholine , ACh) 是一种重要的中枢神经递质, 在学习、记忆方面起着非常重要的作用。

AD 患者基底前脑胆碱能神经元大量损伤或死亡、突触前乙酰胆碱的合成、ChAT 的活性及对胆碱的摄取能力都明显下降。

这些变化的程度与患者认知功能损害的程度呈正相关。

造模方法: 东莨菪碱为 M 胆碱受体阻断剂, $3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 东莨菪碱腹腔注射 60d, 可阻断小鼠大脑皮层中乙酰胆碱受体的结合位点, 小鼠出现胆碱能神经系统障碍的一系列行为学改变, 如记忆力下降、认知障碍等。

此模型的优点: 简便易行、不需手术、费用较低, 是应用广泛的 AD 模型建立方法之一, 主要用于考察胆碱能系统与 AD 的关系及相关药物临床前评价。

缺点: 只模拟了胆碱能功能减退的特征, 缺乏 AD 典型病理特征, 如神经元变性、 $A\beta$ 沉积等。

化学损伤致 AD 模型侧脑室注射链脲菌素诱导模型链脲菌素 (streptozotocin, STZ) 是一种烷基化物, 腹腔注射可通过破坏胰腺 β 细胞引起糖尿病。

1998 年 Lannert 和他的同事首次建立侧脑室注射 STZ 动物模型, 动物出现类似 AD 的记忆障碍。

方法: 将大鼠固定于脑立体定位仪上, 在前卤后 1.5 mm, 矢状缝侧方 1.5 mm 处钻孔, 微量进样器注射 STZ $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 于手术的第 1 天和第 3 天分别二次向侧脑室注射。

小剂量 STZ 侧脑室注射可以制备痴呆模型。

此模型优点: 模拟了散发性老年痴呆病的许多重要的特点。

缺点: 造模过程中动物的死亡率较高。

以化学为基础的 AD 模型冈田酸诱导的损伤模型 tau 蛋白过度磷酸化是引起 AD 病理改变的重要机制。

调节 tau 去磷酸化的蛋白磷酸酶主要有蛋白磷酸酶-2A (PP2A)、PP2B、PP2C 和 PP1 冈田酸 (OA) 是一种海洋生物提取物, 对 PP2A 和 PP1 有选择性抑制作用。

方法: 大鼠侧脑室注射 OA $0.4\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $1.5 \mu\text{L}$, 可引起神经细胞的变性、坏死, 同时促进脑内异常磷酸化 tau 蛋白的形成, 还能造成 A β 聚积, 产生类似 AD 样病理特征。

兴奋性毒素损伤模型在 AD 患者中, 兴奋性毒素过度刺激谷氨酸受体导致神经元死亡。

造模方法: 将溶于人工脑脊液的 IBO 注入大鼠 Meynert 基底核 (nucleus basalis of meynert, NBM), 每只 $10 \mu\text{g}$, 通过损毁大鼠单侧 NBM 来建立 AD 模型, 动物表现出明显的学习记忆障碍。

秋水仙碱诱导模型秋水仙碱可选择性破坏海马神经元, 破坏胆碱能神经通路, 使动物出现短期学习记忆障碍。

方法: 侧脑室注射秋水仙碱 (大鼠 $15 \mu\text{g}$ 、小鼠 $2.8 \mu\text{g}$) 可导致动物在 2 周后出现明显的学习记忆障碍。

以化学为基础的AD模型重金属诱导模型AD脑组织内铝的含量明显高于正常人,高浓度铝对神经系统有毒害作用,促进大脑内 NFT 和 A β 聚集,使神经元变性或死亡,表现为大脑皮质萎缩,出现记忆,认知功能障碍。

方法:利用这一机制,小鼠侧脑室注射 0.5% Al Cl₃ 2 μ L,每天 1 次,连续 5 d,末次注射 15 d 后,小鼠表现出明显的空间学习障碍。

此外小鼠连续腹腔注射 Al Cl₃ 100 mg \cdot kg⁻¹,周期 50 d,隔日 1 次,也可造成记忆损伤模型。

叠氮钠诱导模型有研究表明,AD 患者线粒体功能存在明显异常。

叠氮钠 (Na N₃) 通过抑制线粒体呼吸链,产生自由基,抑制能量代谢,造成线粒体损伤,导致一系列类似 AD 的病理改变。

方法:大鼠皮下长期给予 Na N₃3mg \cdot kg⁻¹,2h 皮下间断注射,每天 8 次,连续注射 4 周,可诱导 A β 沉积,出现类似 AD 的认知障碍。

谷氨酸损伤模型过量的谷氨酸可产生严重的神经兴奋毒性,造成神经元损伤或死亡,与 AD 的发生、发展有密切的关系。

方法:利用新生乳鼠血脑屏障功能不全,外周注射谷氨酸 25mg \cdot kg⁻¹,40d 后小鼠肥胖,基底前脑多处神经元变性,脑内 APP 免疫阳性改变,细胞间隙的 A β 大量沉积。

物理损伤致 AD 模型慢性缺氧动物模型 AD 模型研究发现 AD 患者处于长期慢性缺氧的状态。

通过剥夺啮齿类动物的供氧，可诱导与老化脑功能相似的能量代谢障碍。

方法：研究提示动物经由双侧颈总动脉结扎致全脑缺血 12 min，后复灌 24 h，会引起行为学上的障碍，并且脑组织出现与 AD 患者相似的病理特征。

该模型的缺点：可以模拟 AD 的临床症状，但缺乏 AD 特异性胆碱神经损伤以及 A β 沉积。

且由于创伤较大，不相关的干扰因素过多，易引起脑内其他部位的损伤及造模动物的死亡。

因此，该模型成功率低，现在已很少使用。

饮食诱导 AD 模型高脂饮食诱导模型有报道指出动物给予高脂饲料饲养可降低大脑对葡萄糖的摄取，诱导动物模型产生糖耐量降低及胰岛素抵抗，亦可损伤神经元胰岛素受体功能，引起 tau 蛋白过度磷酸化，从而导致 NFT。

方法：大鼠给予高脂饮食 2 个月后，即出现胰岛素抵抗，表现出明显的空间学习记忆障碍。

该模型可以模拟 AD 的一些病理特征，例如认知障碍及 tau 蛋白过度磷酸化，主要的缺点是造模时间较长。

硫胺素缺乏诱导模型硫胺素缺乏（thiamine deficiency, TD）诱导的能量代谢下降、糖代谢异常、氧化应激损伤、胶质细胞激活、选择性神经元丢失以及认知功能损害，与 AD 的病理生理过程极为相似。

方法：8 周龄 C57 小鼠，通过给予硫胺素剥夺饮食结合腹腔注射硫胺素焦磷酸激酶抑制剂—吡啶硫胺制作硫胺素缺乏模型，造模 13d 后取脑，模型组小鼠内侧丘脑出现典型的对称性针尖样出血，小鼠皮质、海马及丘脑均出现 A β 沉积，tau 蛋白磷酸化。

TD 可引起 A β 沉积、tau 蛋白磷酸化增加等 AD 的特征性病理改变。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/236054100232011001>