

• 专题笔谈 •

老年性痴呆动物模型的制作与选择

罗焕敏 翁文

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),又称老年性痴呆,是一种以进行性痴呆(记忆减退、认知障碍以及人格改变)为临床特征,以大脑皮质和海马区域出现细胞外老年斑(senile plaque, SP)、细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)和营养不良性轴突的改变为病理特征的神经变性疾病。AD动物模型就是在实验动物身上模拟AD患者脑组织的病理变化和行为异常,这是研究AD发病机制的重要手段,也可为试验和判断治疗AD的药物和疗法提供试验对象。尽管完全理想的AD动物模型目前尚不存在,但随着神经生物学和分子生物学的进步,许多AD动物模型相继被制作,并在研究中得到广泛的应用,这些模型为理解AD的病理机制和试验新的药物发挥了重要作用。

现有的AD动物模型是根据不同实验目的所设计的,大多是只能模拟AD的某些病变或症状,本文参考有关文献对AD动物模型的制作与选择作一简要综述。

1 以衰老为基础的AD动物模型

AD发生于老年人,衰老是AD肯定的危险因素。目前研究认为衰老可能与氧自由基对细胞的损害有关,也有人认为可能是由于细胞线粒体功能障碍引起能量障碍所致,还有人认为是由于与某个控制衰老的基因作用有关。此类模型就是以衰老作为AD发病基础,通过各种方法促进动物的衰老(包括自然衰老)来达到制作AD动物模型的目的。

1.1 自然衰老认知障碍AD动物模型 AD是一个与年龄相关的疾病,衰老因素在AD发病过程中扮演着重要角色,衰老所特有的病理生理变化及其它病变的影响,是用年轻动物制作的动物模型所不能替代的。近年来比较流行的模型之一是用老年的灵长类(猕猴、恒猴、罗猴)或鼠类,通过行为筛选的

方式,选择带有认知和记忆严重缺失的个体,它们的行为损害与老年人和AD患者的认知损害相类似,同时还可出现某些相应的脑组织病理改变^[1]。该模型的特点是自然衰老,其神经系统的损害亦属自然发生,多用于中药治疗AD的筛选和疗效评价以及研究AD的病理生理学特征等方面。

1.2 快速老化小鼠(senescence accelerated mouse, SAM)模型 竹田俊男^[2]通过对AKR/J自然变异小鼠进行近交延代培养得到一种自然快速老化小鼠,该家族诸多品系中的SAM P/8和SAM P/10表现出明显的学习记忆功能减退,处于一种低紧张、低恐怖的痴呆状态。

1.3 D-半乳糖诱导的亚急性衰老模型 D-半乳糖损害模型是由我国学者首先提出的,动物表现出学习记忆力下降,行动迟缓,毛发稀疏等老化征象。皮质神经元中细胞器减少,线粒体膨胀呈空泡样变性,粗面内质网脱颗粒,蛋白质合成减少,神经元丢失,这与老年动物的表现一致^[3]。

通过模拟衰老过程而得到的动物模型比较真实地再现了AD病理改变,与AD有一定的相似性。但衰老只是AD发病的危险因素,AD是在衰老的基础上发生的病理改变,不同于正常的生理衰老过程,故衰老动物模型不能真正代替AD模型。

2 以胆碱能学说为基础的AD动物模型

现已确认胆碱能系统的活性与人的学习记忆与认知活动过程密切相关。基底前脑胆碱能神经元、海马和皮层及它们之间的通路,是学习记忆功能的重要结构基础。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、胆碱乙酰转移酶的活性以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^[4]。因此认为脑内胆碱能神经系统的退化是AD学习记忆功能减退的主要原因之一,逐渐形成了AD发病的胆碱能学说。以这个学说为基础,人们采用各种方法来破坏动物大脑的胆碱能系统的功能,促使其发生学习记忆障碍而达到制作AD动物模型的目的。

收稿日期:2006-10-30

作者单位:510632 广州市,暨南大学药学院神经药理研究室

作者简介:罗焕敏,男,1960年7月生,江西省赣州市人,医学博士,教授,暨南大学医学院常务副院长。Tel:020-85220263

该类模型是建立在“AD 认知障碍的胆碱能假说”的基础上,主要着眼于模拟 AD 的认知缺失和前脑胆碱能系统损害。根据损害方式的不同,这一类模型又可分为以下 3 种模型。

2.1 穹窿海马伞损害模型 通过对动物进行手术,参照动物脑立体定位图谱,外科手术切断海马穹窿伞。手术后动物出现了学习和记忆功能障碍,但病理上未出现 SP 和 NFT,且这种方法损毁范围较大,目前已基本不采用^[5,6]。

2.2 鹅膏蕈氨酸(ibotenic acid, IBO)损害模型

IBO 是一种谷氨酸受体激动剂,具有强烈的神经兴奋毒性作用,通过与神经元胞体或树突上的 NMDA 受体相结合导致神经中毒性损伤而溃变。基于基底前脑神经元丢失在衰老和 AD 有关的认知缺失中的重要作用,以谷氨酸类似物微量注射到基底前脑导致其神经元溃变和认知缺陷,在大鼠和猴都被模拟。制作 AD 模型最常用的谷氨酸类似物主要有海仁酸(kainic acid, KA)、IBO 和使君子氨酸(quisqualic acid, QA)。其中以 IBO 为首选,尽管 IBO 和 QA 都能造成基底前脑胆碱能神经元溃变,但只有 IBO 能恒定地损害动物与学习记忆有关的行为。基底前脑细胞对 KA 的敏感性较低,故用量较大,易引起动物死亡,并往往在导致基底前脑细胞损害的同时引起其它部位神经元(如海马锥体细胞)的死亡^[7,8]。

动物经戊巴比妥钠腹腔麻醉后,固定于脑立体定位仪,参照立体定位坐标,耳杆+0.2,中线外0.3,颅骨下7.0推进微注射针,每点注射 IBO 0.5 μ l,注射时间持续 2~3min,留针 5min,以防扩散。动物存活 1 周后以相同座标行对侧损害注射。

2.3 免疫毒素切除基底前脑胆碱能细胞模型 免疫毒素(immunotoxin) 192-IgG-Saporin (192-IgG-SAP)能够选择性地破坏基底前脑的胆碱能细胞,而留下基底前脑的其它化学属性的细胞成分,如生长抑素、神经肽 Y 和促生长激素神经肽等神经元。192-IgG 能够被胆碱能神经元选择性地摄取,进入细胞后,皂素(saporin, SAP)逃漏出细胞的内化池,通过破坏蛋白合成酶系统杀死胆碱能细胞^[9,10]。

大鼠腹腔注射戊巴比妥钠麻醉后,固定于脑立体定位仪上,门齿线在耳杆水平下 3.3mm,行双侧侧脑室注射 192-IgG-SAP,每侧 1 μ l。免疫组化染色表明脑室注射 192-IgG-SAP 后第 5 天内侧隔核胆碱乙酰转移酶阳性细胞绝大多数丢失。行为测试显示经 192-IgG-SAP 处理的大鼠学习记忆能力受到明显损害。

这一类模型主要用于:(1)研究前脑胆碱能系统选择性损害与 AD 的记忆减退和认识障碍等临床症状的关系和机制;(2)拟胆碱药物治疗 AD 的药物筛选、疗效评价和作用机制的研究;(3)胚胎基底前脑胆碱能细胞脑内移植治疗 AD 的实验研究;(4)神经营养因子如神经生长因子(nerve growth factor, NGF)等脑室投递治疗 AD 的研究以及 NGF 或其它神经营养因子基因修饰细胞脑内移植对 AD 进行基因治疗的研究等。

胆碱能损害模型的 3 种损害方式在用于上述不同研究目的时其作用又有所不同。实验时应根据需要进行选择。比如,研究 NGF 或转基因细胞对 AD 的治疗应选择隔-海马切断模型。因为该模型前脑胆碱能神经元胞体尚存,NGF 可以促进其修复、轴突再生或抽芽。如果研究胆碱能神经元选择性损害与 AD 认知障碍的关系则应选择免疫毒素切除模型较理想,因为这样可以排除其它化学属性神经元损害对结果的干扰。

3 以 AD 发病的遗传学为基础的转基因动物模型

3.1 转 APP 基因动物模型 该类模型是建立在 APP 基因突变导致 A β 沉积是 AD 病理改变的中心环节的学说的基础上。用实验的方法将外源性 APP 基因(野生或突变型)导入,使其在染色体基因组中稳定整合、表达,并遗传给后代。动物过多地表达 APP 基因或其突变基因产物,引起 A β 的沉积和相关的病理损害或临床症状。转基因的方法能够直接试验是否野生型或突变型的 APP,或者 A β 包含片段的过度表达为 AD 的病因,近年来这一领域的研究非常活跃。

现有的模型大多数是将不同结构的 APP 基因转移到受精卵,但真正理想的转基因模型尚不多见。Games 等^[11]报道了 APP 突变体(Val717-Phe)转基因小鼠,显示了老年斑、A β 沉积等 AD 的病理改变,该模型认知能力尚不清楚。转基因鼠(JU)表达人野生型 APP751,显示了空间记忆的损害,但只有 4%的转基因鼠饲养到 12 个月以上才出现了 A β 的沉积,且 A β 沉积的量很少,不能被刚果红染色^[12]。最近 Hsiao 等^[13]报道用人的 APP595 基因进行转染,该 APP595 是来自瑞士一个家族性 AD,将突变基因的 DNA 插入到金黄地鼠的 prion 蛋白质载体,结果 Tg2576 鼠饲养到 14 个月时出现了空间学习和记忆的损害,同时 A β 40 表达量较 Tg-鼠高出 4 倍,大量 A β 阳性斑在脑组织内沉积。提示这一转基因 AD 模型

在很大的程度上模拟了 AD 的临床症状和病理改变。

APP 的表达和代谢型异常是 AD 发病的中心环节,该类模型主要用于研究:(1)是否 APP(野生或突变)或者含 A β 片段基因的过度表达与 AD 的病理改变有关;(2)AD 患者 APP 或 A β 异常表达的分子机制;(3)AD 时 APP 或 A β 的代谢发生了什么变化及其与老年斑形成的关系;(4)试验新的 AD 治疗药物。

3.2 转 Tau 基因动物模型 目前已发现 17 号染色体相联帕金森综合征额颞叶痴呆 (frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17, FTDP-17) 相联的 Tau 基因 3 个突变位点 P301L、V337M 和 G272V,将人类 FTDP-17 突变 Tau 基因导入小鼠中,进行表达制作转基因小鼠。Lewis 等^[14]将 Tau 突变和 APP 突变的基因转录到小鼠中,其后代为双重转基因鼠 (JNPL3),该小鼠到 10 月龄大时,90% 的小鼠产生了运动和行为学紊乱,边缘叶和嗅皮质区出现 NFT 的病理改变。

4 以 Tau 蛋白的过度磷酸化为特征的 AD 动物模型

AD 的另一主要脑病理改变 NFT 是 AD 患者神经元变性的基础,其数量与 AD 临床痴呆程度呈正相关。因此,对 NFT 干预显得尤为重要。而 NFT 的主要成分是异常、过度磷酸化的 Tau 蛋白聚集形成的双螺旋丝,国内外学者普遍公认,骨架 Tau 蛋白的异常、过度磷酸化是 NFT 形成的关键步骤。过度磷酸化 Tau 蛋白的聚集不仅以缠结的形式存在,它也是神经毡纤维和老年斑中的营养不良突起的主要成分。有关神经元细胞骨架蛋白发生过磷酸化的机制十分复杂,目前研究认为蛋白激酶 (催化磷酸化反应,如 GSK-3、CDK5 和 MAPK 等) 与磷酸酯酶 (催化去磷酸化反应,如 PP1, PP2A, PP2B 等) 的相对活性失衡,是造成骨架蛋白磷酸化的主要原因。因此,以蛋白激酶激动剂和 (或) 磷酸酯酶抑制剂为工具药,都可以在体诱导 Tau 蛋白的异常、过度磷酸化,从不同的角度探讨在此过程中的细胞病理改变与动物学习、记忆的联系。

4.1 冈田酸 (okadaic acid, OA) 慢性损害模型

OA 是一种磷酸酯酶抑制剂,通过微渗透泵输送到侧脑室,持续 6 周后,大鼠脑的纹状体、海马和皮质等部位出现高度磷酸化 Tau 蛋白免疫阳性神经元、APP 免疫阳性星形胶质细胞和 A β 免疫阳性斑块,并伴有工作记忆和参考记忆的损害^[15]。

由于 OA 对蛋白磷酸酯酶 1A 和 2A 的抑制作用和 提高 PKC 的活性,并能同时复制出 AD 的二大分

子标志有关的病理改变——老年斑和 NFT,该模型具有明显的优势,主要适用于:(1)研究 AD 发病的病理机制,A β 和 Tau 蛋白代谢异常与 AD 病理的关系,以及 A β 和 Tau 在 AD 病变中的相互作用;(2)从另一角度验证现有 AD 治疗方法和药物的疗效。

4.2 Wortmannin 和 GF-109203X 联用损害模型

王建枝^[16]同时在大鼠侧脑室或双侧海马注射 wortmannin (磷脂酰肌醇 3 激酶抑制剂) 和 GF-109203X (蛋白激酶 C 抑制剂),大鼠出现明显行为学障碍,即水迷宫测试潜伏期明显延长。酶活性检测结果显示手术 48h 后,与对照组相比,模型组大鼠海马 GSK-3 酶活性增加到原来的 3.7 倍;免疫印迹和免疫组化结果显示手术 48h 后,与对照组相比,模型组大鼠 Tau 蛋白 Ser198/ Ser199/ Ser202 和 Ser396/404 位点磷酸化明显增强,并出现 NFT 样病理变化;而骨架蛋白 Tau 的这些特殊位点的磷酸化程度与动物的学习、记忆障碍正相关,即 Tau 蛋白过度磷酸化程度越高,大鼠学习记忆能力越差。该类模型可用于筛选针对蛋白激酶过度激活引发的 Tau 蛋白 AD 样异常过度磷酸化、NFT 样病理变化及学习、记忆障碍的 AD 治疗药物,还可用于研究蛋白激酶和 AD 发病机制之间的内在关系。

5 与糖尿病相关的 AD 动物模型

2 型糖尿病是一种以胰岛素抵抗为病理基础,以高血糖、高胰岛素血症为特征的常见的内分泌代谢病。目前研究结果认为,胰岛素信号系统功能低下时,会导致下游途径中磷脂酰肌醇-3 激酶下降,从而导致 Tau 蛋白磷酸化的主要糖原合成激酶 GSK-3 活性增高^[17~19]。而 Tau 蛋白的过度磷酸化被认为是 AD 形成和发展的关键因素。Tau 蛋白的磷酸化受蛋白激酶和蛋白磷酸酯酶的调节,许多蛋白激酶,如 GSK-3、周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDK) 及丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 都能促使 Tau 蛋白磷酸化^[20]。

杨雁等^[21]选取成年 SD 雄性大鼠,通过高脂高糖高蛋白饮食 2 个月制作胰岛素抵抗模型,随机选取一半注射链脲霉素 (streptozotocin, STZ) 造成 2 型糖尿病模型。蛋白质印迹检测结果表明,糖尿病模型 (T2DM) 组及肥胖模型 (OB) 组中 Tau 蛋白在位点 Ser199、Thr212、Thr217 及 Ser396 上的磷酸化程度显著高于对照组;T2DM 与 OB 组大鼠海马神经细胞表面胰岛素受体 α 亚基表达无差异,而 β

亚基的表达较对照组有显著下降。T2DM组及OB组大鼠海马GSK-3活性显著高于对照组。

STZ在脑内可以阻断胰岛素受体自身磷酸化和内在的酪氨酸激酶活性,导致胰岛素信号传导障碍。Lannert等^[22]证实ST₂侧脑室注射可以引起大鼠脑持久的葡萄糖代谢紊乱和能量生成障碍伴海马乙酰胆碱转移酶活性降低和氧化应激反应以及学习和记忆障碍。而葡萄糖代谢紊乱和能量生成减少与淀粉样蛋白沉积以及Tau蛋白过度磷酸化密切相关。

Lester-Coll等^[23]选用3d龄的大鼠,于前囟后2.0mm,中线旁1mm处双侧注射STZ,注射后的7、14、21d处死大鼠。STZ组与对照组的血糖水平、胰腺结构和胰岛素免疫反应相似,但脑的体积缩小,脑的重量减轻。蛋白质印迹分析表明,STZ组与对照组相比,p53、GFAP、GSK-3、磷酸化的Tau蛋白、A β 蛋白和泛素水平增高。出现了细胞丢失、神经胶质增生。实时定量RT-PCR研究结果表明脑内注射STZ明显降低了与神经元、小突胶质细胞和胆碱乙酰转移酶相关基因的表达;增加了编码GFAP、小胶质细胞特异性蛋白、乙酰胆碱酯酶、Tau和APP蛋白基因的表达。

6 多重复制AD模型

多重复制AD模型是在现有模型的基础上,利用综合两种或两种以上模型方法获得的一种复合模型。这类模型可以综合获得各种已有模型特点,符合AD的多因素发病机制。目前已有的动物模型有,将A β 40和小剂量的IBO共同注入大鼠海马。2周后,Y-迷宫测试结果表明大鼠的学习记忆能力明显下降;神经化学变化有:海马线粒体的膜流动性降低,SOD活性下降,MDA含量上升^[24]。罗焕敏等^[25]选用NIH小鼠,腹腔注射D-半乳糖120mg/kg和亚硝酸钠90mg/kg。每天1次,连续60d,制备老年痴呆动物模型。模型组小鼠出现触须脱落,大脑皮层出现老年斑病理改变,海马和大脑皮层神经元变性坏死。模型组小鼠的逃避潜伏期明显增加,即出现明显行为学障碍。罗焕敏等^[26,27]采用D-半乳糖和AlCl₃合并制备AD模型,模型组小鼠出现了胆碱能神经元及其他神经元不同程度的丢失,学习记忆能力减退,脑组织出现A β 沉积并有类SP和NFT形成,成功地模拟了AD的发病及病理特征。该方法造模简单,造价低廉,适合大规模药物筛选。

7 其它AD动物模型

其它AD动物模型尚有老年动物慢性脑缺血病

呆模型、铝中毒模型和持续光照模型。慢性缺血痴呆模型是通过结扎老年大鼠的双侧颈总动脉和一侧椎动脉或者一侧锁骨下动脉,造成老年脑的长期供血不足和相应的脑损害,这些脑损害与AD的临床表现和病理改变有一定相似性^[28]。

持续光照模型是通过将大鼠置于持续光强度为10~1000lx的光照环境中,光照环境中的时间为1~10周。结果显示,延长大鼠生活环境中光照时间,大鼠出现明显行为学障碍,即水迷宫测试潜伏期明显延长,并伴有神经内分泌激素的紊乱如血液中褪黑素含量下降等;与对照组相比,模型组大鼠海马和皮质中A β 42、A β 40的含量明显增多。酶活性检测结果显示,与对照组相比,模型组大鼠海马和皮质蛋白激酶活性升高、磷酸酯酶活性下降。免疫组化和免疫印迹结果显示,模型组大鼠Tau蛋白Ser198/Ser199/Ser202和Ser396/404、Ser214、Ser262位点磷酸化明显增强。病理学检测结果显示大鼠脑组织神经原纤维增粗,密度加大,出现部分交联,呈现NFT的初始特征。该类模型可用于研究在AD发病早期或过程中可能的机制以及其之间的内在联系,具体内容包括A β 增多及聚集、Tau蛋白AD样异常过度磷酸化、NFT样病理变化、蛋白激酶与磷酸酯酶的相对活性失衡及行为异常等,并可用于筛选治疗AD药物、评价治疗AD方法以及研究AD发病机制的非损伤性大鼠动物模型的构建方法^[29]。

综上所述,目前建立AD模型的方法很多,但尚无理想的、能准确全面地模拟出AD主要病理、生化及行为等全部特征的动物模型。如何在一个模型上体现出AD典型特征,对于AD根本病因的研究和治疗措施的完善将起到决定性作用。随着对AD病因和发病机制研究的深入和相关知识的积累,相信更加完善的AD动物模型一定会出现,届时人们将能够筛选得到具有良好开发前景的AD治疗药物及探索出治疗AD更加有效的方法。总之,良好的AD动物模型最终将使AD的研究进入一个崭新的时代,它将大大地加速AD临床治疗的进程。

参考文献

- [1] Donald LP, Sangram SS. Cellular and molecular biology of Alzheimer's disease and animal models. *Ann Rev Med*, 1994, 45: 435-436.
- [2] 竹田俊男. 老化促进モデルマウス(SAM)の開発. 日病会志(*Trsoc Patholjpn*). 1990, 79: 39-49.

- [3] 龚国清,徐献本.小鼠衰老模型的研究.中国药科大学学报,1991,22:101-103.
- [4] Whitehouse PJ. Cholinergic therapy in dementia. Acta Neurol Scand Suppl,1993, 149:42-45.
- [5] Torres EM, Perry TA, Blokland A, et al. Behavioural, histochemical and biochemical consequences of selective immunolesions in discrete regions of the basal forebrain cholinergic system. Neuroscience,1994,63:95-122.
- [6] Jeltsch H, Cassel JC, Neufang B, et al. The effects of intrahippocampal raphe and/or septal grafts in rats with fimbria-fornix lesions depend on the origin of the grafted tissue and the behavioural task used. Neuroscience,1994,63:19-39.
- [7] Dunnett SB, Everitt BJ, Robins TW. The basal forebrain-cortical cholinergic system; interpreting the function consequences of excitotoxic lesions. Trends Neurosci,1991,14:494-501.
- [8] Dunnett SB, Whishaw IQ, Jones GH, et al. Behavioral, biochemical and histochemical effects of different neurotoxic amino acids injected into nucleus basalis magnocellularis of rat. Neuroscience,1991,20:653-669.
- [9] Wiley RG, Oeltmann TN, Lappi DA. Immunolesioning; selective destruction of neuron using immunotoxin to rat NGF receptor. Brain Res,1991,562:149-153.
- [10] Wenk GL, Stoehr JD, Guintana G, et al. Behavioral, biochemical, histological, and electrophysiological effects of 192-IgG-saporin injection into the basal forebrain of rats. J Neurosci,1994,14:5988-5995.
- [11] Games D, Adams D, Alessandrini R, et al. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. Nature,1995,373:523-527.
- [12] Moran PM, Higgins LS, Cordell B, et al. Age-related learning deficits in transgenic mice expressing the 751-amino acid isoform of human beta-amyloid precursor protein. Proc Natl Acad Sci USA,1995,92:5341-5345.
- [13] Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, et al. Correlative memory deficits, A β elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. Science,1996,274:99-102.
- [14] Lewis J, Dickson DW, Lin WL, et al. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant Tau and APP. Science,2001,293:1487-1491.
- [15] Arendt T, Holzer M, Fruth R, et al. Paired helical filament-like phosphorylation of Tau, deposition of β /A4-amyloid and memory impairment in rat induced by chronic inhibition of phosphatase 1A and 2A. Neuroscience,1995,69:691-698.
- [16] 王建枝.一种早老性痴呆大鼠动物模型的构建方法.中华人民共和国国家知识产权局,公开号:CN1636601A.
- [17] Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate Tau phosphorylation in cultured human neurons. J Biol Chem,1997,272:19547-19553.
- [18] Steen E, Terry BM, Rivral EJ, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease— is this type 3 diabetes? J Alzheimers Dis,2005,7:63-80.
- [19] Blass J P, Gibson GE, Hoyer S. The role of the metabolic lesion in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis,2002,4:225-232.
- [20] Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal I, et al. Post-translational modifications of Tau protein in Alzheimer's disease. J Neural Transm,2005,112:813-838.
- [21] 杨雁,胡蜀红,张建华.肥胖及2型糖尿病大鼠 Alzheimer 病样 Tau 蛋白过度磷酸化修饰及机制探讨.生物化学与生物物理进展,2006,33:458-464.
- [22] Lannert H, Hoyer S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. Behav Neurosci,1998,112:1199-1208.
- [23] Lester-Coll N, Rivera EJ, Sosica SJ, et al. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes; relevance to sporadic Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis,2006,9:13-33.
- [24] Li Y, Qin HQ, Chen QS, et al. Neurochemical and behavioral effects of the intrahippocampal co-injection of β -amyloid protein 1-40 and ibotenic acid in rats. Life Sci,2005,76:1189-1197.
- [25] 罗焕敏,陈子晟.一种新的老年痴呆动物模型.中国老年学杂志,2003,23:179-182.
- [26] 罗焕敏,肖飞.阿尔茨海默病动物模型的制备方法.中华人民共和国国家知识产权局,公开号:CN1545868A.
- [27] 罗焕敏,肖飞. D-半乳糖和三氯化铝诱导小鼠产生类阿尔茨海默病变.中国药理学与毒理学杂志,2004,18:22-26.
- [28] Torre JC, Fortin T, Park GAS, et al. Chronic cerebrovascular insufficiency induces dementia-like deficits in aged rats. Brain Res,1992,582:186-195.
- [29] 凌智群,王建枝.一种早老性痴呆大鼠动物模型的构建方法.中华人民共和国国家知识产权局,公开号:CN1558383A.