

白一凡,刘陆,李依林,等. 阿尔茨海默病的动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(9): 1381-1392.
BAI Y F, LIU L, LI Y L, et al. Research progress on animal models of Alzheimer's disease [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(9): 1381-1392.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.09.013

阿尔茨海默病的动物模型研究进展

白一凡¹, 刘陆¹, 李依林¹, 苗晋鑫^{1,2*}, 王军^{1*}

(1. 河南中医药大学, 中医药科学院, 郑州 450046;
2. 河南中医药大学, 豫药全产业链研发河南省协同创新中心, 郑州 450046)

【摘要】 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是常见的神经退行性疾病, 是导致患者发生认知功能障碍和行为异常的主要病因。构建与人类病变特点相似的动物模型对于更好地研究 AD 的发病机制和病理特点, 开发新的治疗药物至关重要。本文结合最新研究进展, 按照衰老模型、基因修饰模型、化学诱导模型分类, 总结了目前国内外常用的 AD 动物模型, 阐述不同 AD 动物模型的造模机制、病理变化特点, 并对其优缺点进行对比, 以期为研究者选择合适的动物模型研究 AD 提供参考。

【关键词】 阿尔茨海默病; 认知功能障碍; 动物模型; 基因修饰动物

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 09-1381-12

Research progress on animal models of Alzheimer's disease

BAI Yifan¹, LIU Lu¹, LI Yilin¹, MIAO Jinxin^{1,2*}, WANG Jun^{1*}

(1. Academy of Chinese Medicine Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;
2. Collaborative Innovation Center of Research and Development on the Whole Industry Chain of Yu-Yao, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Corresponding author: MIAO Jinxin. E-mail: miaojinxin2022@163.com;

WANG Jun. E-mail: wj13513891329@163.com

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is common neurodegenerative diseases that is the main causes of cognitive dysfunction and behavioral abnormalities. Constructing animal models with similar characteristics to human patients is crucial for advancing investigations of AD, and to develop new therapeutic drugs. Combined with the latest research progress, this review classifies animal models of AD according to aging models, genetically modified models, and chemically induced models. This review systematically summarizes the commonly used animal models of AD, and elucidates the modeling mechanisms and pathological changes, and compares their advantages and limitation, with a view to provide method ological references for researchers in selecting appropriate animal model for AD investigation.

【Keywords】 Alzheimer's disease; cognitive dysfunction; animal model; animal of genetic modification

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

[基金项目] 河南省高校科技人才创新项目 (23HASTIT045)。

Funded by Higher Education Institutions Science and Technology Talent Innovation Project of Henan (23HASTIT045).

[作者简介] 白一凡, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中药药理学。Email: 2063931435@qq.com

[通信作者] 苗晋鑫, 男, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向: 中药学及动物模型研究及教学。Email: miaojinxin2022@163.com;

王军, 男, 博士, 研究员, 硕士生导师, 研究方向: 中药药理学。Email: wj13513891329@163.com。

* 共同通信作者

据世界卫生组织统计,全世界有超过 5500 万痴呆患者,每年新增病例近 1000 万例^[1]。其中阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)约占所有类型痴呆的 50%。AD 作为一种典型的神经退行性疾病,特征是大脑进行性和不可逆的退化,导致认知障碍和记忆功能下降^[2]。其核心病理特征表现为大脑内 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)异常沉积形成老年斑、过度磷酸化的 tau 蛋白诱导形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)^[2],进而引发包括神经炎症反应、氧化应激损伤、线粒体功能紊乱以及神经递质失调等在内的病理改变^[3-5]。动物模型作为连接基础研究与临床疾病诊疗的关键桥梁,在深入探究 AD 的发病机制、筛选潜在治疗药物以及评估新型治疗策略的有效性等方面具有不可或缺的作用^[6]。对 AD 模型进行系统地归纳总结,具有重要的临床应用价值。

目前已有多种模拟人类 AD 发病特点的动物模型,其模型指标和特点各有区别,常用的 AD 模型见表 1。由表可见各种动物模型都以模拟疾病的病理改变为中心,但根据用于模拟 AD 致病因素及病理改变的方法,AD 模型大致可以分为衰老模型、基因修饰模型和化学诱导模型。

1 衰老模型

由于人类 AD 发病机制涉及衰老性改变的多个方面,构建能够模拟其老年相关病理特征的动物模型成为 AD 研究的挑战。衰老型动物模型因其内在的生物学衰老特征,在重现 AD 渐进性病理进程及多因素交叉方面展现出独特优势。常见的衰老模型包括自然衰老模型、快速衰老模型和诱导衰老模型 3 种。

1.1 自然衰老模型

非人灵长类动物(non-human primates, NHP)与人类的脑结构与生物学特征高度相似,是研究 AD 的理想模型^[26]。NHP 会自然发展出与 AD 相似的神经病理特征,如 A β 沉积和 tau 蛋白过度磷酸化^[27]。然而,其病理分布与人类存在显著性差异:在人类 AD 患者中,沉积的主要区域是海马体、杏仁核、嗅觉皮层、额叶皮层、颞叶和顶叶,而在 NHP 中 A β 沉积发生在边缘皮层和前额叶^[3]。此外,NHP 自发的 AD 样病变仅见于老年个体,

这会导致实验周期极为漫长,为 NHP 模型的应用带来了不便。其他物种如犬类也能自然发展出与 AD 相似的病理变化。

患有犬认知功能障碍(canine cognitive dysfunction, CCD)的犬类与 AD 患者都表现为皮质萎缩和神经元丢失^[28],同时具有 A β 沉积、神经炎症和 tau 蛋白过度磷酸化的病理改变^[29-30]。然而,患有 CCD 的犬类认知功能障碍的程度明显弱于 AD 患者。例如患有 CCD 的犬类不会随着病理进程的发展而失去进食能力,而人类往往在 AD 后期会丧失进食能力^[3,29],这提示 CCD 可能与人类 AD 早期阶段更为相似,因此使用犬类作为研究对象更适用于 AD 早期阶段的研究。然而,受到成本限制,NHP 和犬类动物在实际研究中的应用相对较少。

目前被广泛应用于认知功能障碍研究的是啮齿类动物。自然衰老啮齿类动物可表现出空间学习记忆障碍(如 Morris 水迷宫测试缺陷)和轻度神经元丢失^[31-32],但缺乏 AD 典型病理标志(如显著的 A β 沉积和 NFTs)^[33],因此该类模型更偏向于老年期认知功能障碍而非 AD^[34]。这一局限性促使研究者更多采用基因修饰啮齿类模型进行机制探索。

1.2 快速衰老模型

快速老化模型小鼠(senescence accelerated mouse, SAM)由日本京都大学竹田俊男教授经 20 年近交培育而成,具备均一的遗传背景和稳定老化病理特征^[34-35]。其中老化加速小鼠易感品系 8(senescence accelerated mouse-prone 8, SAMP8)在学习记忆减退、神经递质改变、淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)代谢异常、A β 沉积等方面表现出与人类 AD 患者相似的特征。SAMP8 小鼠在 4 ~ 6 月龄后迅速出现认知功能障碍,主要表现为学习记忆能力显著下降^[36],伴随 A β 沉积、神经元退行性变、氧化应激水平升高及海马区神经炎症反应增强^[37]。与自然衰老模型相比,SAMP8 小鼠的老化加速特性使实验周期缩短,可显著提高研究效率;与基因修饰模型相比,SAMP8 小鼠无需依赖单一基因突变,更贴近散发型 AD 的多因素发病机制;而相较于化学诱导模型,其病理进展更为自然,避免了外源性物质对实验结果的干扰。然而,针对特定分子机

表 1 常用的 AD 实验动物模型

Table 1 Commonly used animal models for AD experiments

类型 Types	模型名称 Model names	动物 Animals	造模方法 Molding methods	病理改变 Pathological changes	优势 Advantages	局限 Limitations	参考文献 Reference
	自然衰老模型 Natural aging model	NHP、犬类、啮齿类 NHP, canine, rodent	自然衰老 Natural aging	Aβ 沉积, tau 蛋白过度磷酸化, 神经元丢失, 小胶质细胞活化 Aβ deposition, hyperphosphorylated tau, neuronal loss, microglia activation	与人类患者的发病进程相似, 自发地表现出明显的 AD 相关病理改变 Similar modeling the disease progression in human patients, they spontaneously exhibit significant AD-related pathological alterations	造模时间极长, 成本高昂 Process of model establishment is exceptionally time-consuming and cost-prohibitive	[3]
衰老模型 Aging model	快速老化模型 Rapid aging model	SAMP8 小鼠 SAMP8 mouse	近交培育 Inbreeding	Aβ 沉积, tau 蛋白过度磷酸化及神经炎症 Aβ deposition, hyperphosphorylated tau, neuroinflammation	自发表现出 AD 相关病理改变 Spontaneously exhibit AD-related pathological alterations	无 NFTs 的形成 Absence of NFTs formation	[7]
	诱导衰老模型 Induced aging model	大鼠、小鼠 Rat, mouse	腹腔注射 D-gal Intraperitoneal injection of D-gal	Tau 蛋白过度磷酸化, 神经元丢失 Hyperphosphorylated tau and neuronal loss	在短时间内即可表现出 AD 相关病理改变, 成本低 Rapidly exhibit AD-related pathological alterations and cost-effective	无 Aβ 沉积, 无 NFTs 的形成 Absence of Aβ deposition and NFTs formation	[8]
	PDAPP	小鼠 Mouse	<i>APP</i> ^{V717F} 基因突变 <i>APP</i> ^{V717F} gene mutation	Aβ 沉积, NFTs 形成, 小胶质细胞活化, 突触丢失 Aβ deposition, microglia activation, synapse loss	Aβ 沉积比较明显, 主要用于与 Aβ 相关的 AD 疾病机制研究。 Pronounced Aβ deposition is observed, making these systems primarily useful for investigating Aβ-related mechanisms in AD	无神经元丢失 Absence of neuronal loss	[9]
基因修饰模型 Genetically modified model	Tg2576	小鼠 Mouse	<i>APP</i> ^{K670N/M671L} 基因突变 <i>APP</i> ^{K670N/M671L} gene mutation	Aβ 沉积, 小胶质细胞活化, 突触丢失 Aβ deposition, microglia activation, synapse loss	Aβ 沉积出现较早, 常用于临床前药物测试。 Early emergence of Aβ deposition enables the utility of this model system in preclinical drug assessment	无 NFTs 形成, 无神经元丢失 Absence of NFTs formation and neuronal loss	[10-11]
	APP23	小鼠 Mouse	<i>APP</i> ^{K670N/M671L} 基因突变 <i>APP</i> ^{K670N/M671L} gene mutation	Aβ 沉积, tau 蛋白过度磷酸化, 神经元丢失, 小胶质细胞活化, 突触变性 Aβ deposition, hyperphosphorylated tau, neuronal loss, microglia activation, synapse degeneration	病理改变进展缓慢, 与 AD 患者的病理发展较一致。 Pathological alterations progress gradually, showing strong concordance with the pathological development in AD patients	无 NFTs 形成 Absence of NFTs formation	[12]

续表 1

类型 Types	模型名称 Model names	动物 Animals	造模方法 Molding methods	病理改变 Pathological changes	优势 Advantages	局限 Limitations	参考文献 Reference
基因修饰模型 Genetically modified model	J20	小鼠 Mouse	<i>APP</i> ^{K670N/M671L} 、 <i>APP</i> ^{V717F} 基因突变 <i>APP</i> ^{K670N/M671L} 、 <i>APP</i> ^{V717F} gene mutation	A β 沉积, 神经元丢失, 小胶质细胞活化, 突触丢失 A β deposition, neuronal loss, microglia activation, synapse loss	表现出突触功能障碍, 适用于突触改变方面的研究 Synaptic dysfunction is exhibited, suitable for research focusing on synaptic alterations	无 NFTs 形成 Absence of NFTs formation	[13]
	JNPL3	小鼠 Mouse	<i>MAPT</i> 301L 基因突变 <i>MAPT</i> 301L gene mutation	NFTs 形成, 神经元丢失, 星形胶质细胞增生 NFTs formation, neuronal loss, astrogliosis	常用于评价不同类型的靶向药对 AD 的影响 Commonly used to evaluate the effect of different types of tau targeted drugs in AD	无 A β 沉积 Absence of A β deposition	[14]
	PS19	小鼠 Mouse	<i>MAPT</i> 301S 基因突变 <i>MAPT</i> 301S gene mutation	NFTs 形成, 神经元丢失, 小胶质细胞活化, 星形胶质细胞增生, 突触功能受损 NFTs formation, neuronal loss, microglia activation, astrogliosis, impaired synaptic function	常用于评价药物对 tau 相关认知障碍的治疗作用 Commonly used to evaluate the therapeutic effects of drugs on tau-related cognitive impairment	无 A β 沉积 Absence of A β deposition	[15]
	rTg4510	小鼠 Mouse	<i>MAPT</i> 301L 基因突变 <i>MAPT</i> 301L gene mutation	NFTs 形成, 神经元丢失, 突触丢失 NFTs formation, neuronal loss, synapse loss	广泛用于评价药物对 tau 蛋白病理学的影响 Widely used to evaluate the effects of drugs on tau related pathology	无 A β 沉积 Absence of A β deposition	[16]
	PS1-M146V	小鼠 Mouse	<i>PSEN1</i> M146V 基因突变 <i>PSEN1</i> M146V gene mutation	A β 的清除率下降 Decreased clearance of A β	适用于探究 PS 与 APP/A β 之间的潜在联系 Well-suited for investigating potential relationships between PS and APP/A β	无 tau 蛋白过度磷酸化和 NFTs, 无行为学缺陷 Absence of hyperphosphorylated tau and NFTs formation, absence of behavioral deficits	[17]
	APOE ϵ 4	小鼠 Mouse	<i>APOE</i> ϵ 4 等位基因靶向替代 <i>APOE</i> ϵ 4 allele-targeted replacement	A β 沉积, 神经炎症, 突触丢失 A β deposition, neuroinflammation, synapse loss	适用于探究 APOE 与 AD 的相关性以及 APOE 与 APP/A β 的联系 Particularly suitable for exploration of both APOE-AD correlations and APOE-APP/A β pathway interactions	无 tau 蛋白过度磷酸化和 NFTs Absence of hyperphosphorylated tau and NFTs formation	[18]

续表 1

类型 Types	模型名称 Model names	动物 Animals	造模方法 Molding methods	病理改变 Pathological changes	优势 Advantages	局限 Limitations	参考文献 Reference
	3 × Tg	小鼠 Mouse	<i>APP</i> ^{K670N/M671L} 、 <i>MAPT</i> <i>P301L</i> 、 <i>PSEN1</i> <i>M146V</i> 基因突变 <i>APP</i> ^{K670N/M671L} 、 <i>MAPT</i> <i>P301L</i> 、 <i>PSEN1</i> <i>M146V</i> gene mutation	Aβ 沉积, tau 蛋白过度磷酸化, 星形胶质细胞增生 Aβ deposition, hyperphosphorylated tau, astrogliosis	可同时表现出 Aβ 沉积和 tau 病理改变 Exhibiting concurrent Aβ deposition and tau pathology	无神经元丢失, 对早期 AD 的发病机制概括性不佳 Absence of neuronal loss, poor generalization of the pathogenesis of early-stage AD	[19]
	Aβ 蛋白诱导模型 Aβ induction model	小鼠、大鼠 Mouse, rat	脑室内注射 Aβ 寡聚体 Intracerebroventricular injection of Aβ oligomers	Aβ 沉积, NFTs 形成, 小胶质细胞活化, tau 蛋白过度磷酸化 Aβ deposition, NFTs formation, microglia activation, hyperphosphorylated tau	可较好模拟 AD 的病理改变 Recapitulates major pathological features of Alzheimer's disease	影响因素单一, 模型形成时间长, 不符合 AD 渐进性发病的特点 Single influencing factor, long model formation time, not consistent with progressive onset of AD	[20-21]
化学诱导模型 Chemically induced model	tau 蛋白损伤模型 Tau damaged model	大鼠 Rat	脑室内注射冈田酸 Intracerebr-oventricular injection of OKA	Aβ 沉积, tau 蛋白过度磷酸化, 突触丢失, 氧化应激 Aβ deposition, hyperphosphorylated tau, synapse loss, oxidative stress	同时涉及 Aβ 和 tau 蛋白病理 Encompassing both Aβ and tau protein pathologies	细胞毒性较强 Cytotoxicity	[20-21]
	胆碱能损伤模型 Cholinergic injury model	小鼠 Mouse	腹腔注射东莨菪碱 Intraperitonea injection of scopolamine	氧化应激, 线粒体功能障碍, 细胞凋亡和神经炎症 Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis and neuroinflammation	造模方法简单, 对胆碱能系统作用迅速 Modeling procedure is straightforward and exerts rapid effects on the cholinergic system	持续时间较短, 无 Aβ 沉积和 NFTs 的形成 Short duration, absence of Aβ deposition and NFTs formation	[22-23]
	神经炎症诱导模型 Neuroinflammation induction model	大鼠、小鼠 Rat, mouse	腹腔注射、侧脑室注射 LPS Intraperitonea injection and Intracerebroventricular injection of LPS	小胶质细胞和星形胶质细胞活化、空间记忆和识别记忆显著受损 Microglia and astrocytes activation, significant impairment of spatial and recognition memory	操作简便, 周期短 Easy to operate, short time to molde	无 NFTs 生成 Absence of NFTs formation	[24]
	铝中毒型 Aluminum poisoning induction model	大鼠 Rat	腹腔注射或灌胃给予 AlCl ₃ Intraperitonea injection or oral administration of AlCl ₃	Aβ 沉积, tau 蛋白过度磷酸化, 星形胶质细胞增生, 氧化应激, 神经炎症 Aβ deposition, hyperphosphorylated tau, astrogliosis, oxidative stress, neuroinflammation	价格低廉, 实验成本低 Cost-effective with low experimental expenditures	造模时间长, NFTs 不同于 AD 患者 Long modeling time, NFTs differ from AD patients	[25]

制的研究,仍需依赖基因修饰模型进行深入研究。总体而言,SAMP8 模型在模拟 AD 复杂病理和评估综合干预策略方面具有不可替代的价值。

1.3 诱导衰老模型

此类模型通常通过持续腹腔注射或皮下注射 D-半乳糖 (D-galactose, D-gal) 构建,模型动物为大鼠或小鼠。D-gal 通过加剧氧化应激和糖基化模拟啮齿动物的自然衰老,进而导致认知障碍、胆碱能损伤、神经元丢失以及 tau 蛋白过度磷酸化^[38-39]。其机制主要是通过半乳糖氧化酶催化 D-gal 转化为醛糖和过氧化氢,进而产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS),导致氧化应激和炎症^[8]。研究表明,小鼠皮下注射 50、100 和 200 mg/kg 的 D-gal,在水迷宫实验和物体识别实验中出现了明显的空间记忆和识别能力障碍^[40]。此模型不仅可以诱导脑组织病理改变,还可模拟全身衰老特征(如免疫衰退、脏器功能下降等)。但是该模型不具备典型的 AD 病理特征,因此常与其他 AD 造模手段相结合以诱发或加重多种 AD 相关病理改变。

上述 3 种衰老模型呈互补关系:自然衰老模型更贴近于人类衰老的复杂改变;快速老化模型实验周期短,研究效率较高;而诱导衰老模型则成本较低,便于研究的开展。研究需根据需求综合选择,并可结合基因修饰模型以全面解析 AD 复杂机制。

2 基因修饰模型

AD 的病因和发病机制与基因遗传息息相关,基因修饰动物模型通过靶向调控特定 AD 相关基因的表达,为重现不同病理改变提供了可控的研究手段。自 20 世纪 90 年代以来,随着对家族性 AD 致病基因,如 APP、早老素 1/2 (*presenilin 1/2*, *PSEN1/2*) 基因和散发性 AD 风险基因,如载脂蛋白 E (*apolipoprotein E*, *APOE*) 基因的解析,相继开发了多种基因修饰模型,涵盖 A β 生成异常、tau 蛋白病变、 γ -分泌酶功能失调及脂代谢紊乱等不同机制^[41]。

2.1 APP 基因修饰模型

位于 21 号染色体上的淀粉样前体蛋白 APP 基因是 AD 的关键致病基因。APP 经 β 和 γ 分泌酶裂解产生 A β ,其中 A β_{42} 的异常聚集被认为是

AD 病理发展的核心事件^[42]。在正常生理条件下,APP 经 α -分泌酶分解产生可溶性片段;而 AD 患者脑内 APP 更易被 β -分泌酶和 γ -分泌酶切割,生成具有神经毒性的 A β 多聚体^[43-44]。家族性 AD 患者中发现的 APP 基因突变(如 Swedish 双突变 K670N/M671L、Indiana 突变 V717F 等)会显著增强 β/γ 分泌酶活性,导致 A β_{42} 生成增加。APP 基因修饰小鼠的基因组中整合了人源 APP 基因,能够模拟 AD 患者的脑内 A β 蛋白沉积^[45]。自 1990 年代以来,已经生成了几种基于 APP 突变的基因修饰模型用于 AD 研究,如携带 Indiana 突变的血小板衍生的 APP (PDAPP) 小鼠、携带 Swedish 突变的 Tg2576 小鼠和 APP23 小鼠,以及携带 Swedish 和 Indiana 突变的 J20 小鼠等^[46]。这些模型的构建主要采用显微注射法、同源重组技术和 CRISPR/Cas9 基因编辑系统等。这些小鼠都能出现 A β 蛋白沉积和神经炎症,并随着年龄增长表现出明显的认知功能障碍和学习记忆能力下降,这些特征模拟了人类 AD 患者发病过程中的关键环节^[46-47]。尽管 APP 基因修饰小鼠能模拟 AD 部分特征,但它并不能完全重现人类 AD 患者的所有病理改变。APP 基因修饰小鼠仅侧重于 APP 基因相关变化,无法模拟自然衰老过程中线粒体功能障碍、氧化应激累积等年龄相关因素,这为 APP 基因突变小鼠在 AD 研究中的应用增添了诸多限制。

2.2 MAPT 基因修饰模型

NFTs 是人类 AD 发病过程中的一个典型病理改变,但是野生型小鼠不会随着年龄的增长而自发形成 NFTs^[48],大部分 APP 基因修饰模型也没有表现出 NFTs,因此研究人员建立了能表现出明显的 NFTs 的 MAPT 基因修饰小鼠模型^[49]。由 MAPT 基因编码的 tau 蛋白是一种存在于神经元中的微管相关蛋白,在调节微管稳定和轴突运输中起关键作用^[50]。在生理或者病理因素下,异常的高磷酸化会触发 tau 蛋白从微管上分离,促进其错误折叠和聚集,从而干扰轴突运输,最终导致突触损伤和神经元功能障碍^[51]。MAPT 基因修饰小鼠过表达了一个或多个 AD 相关突变(主要是 P301L 或 P301S 突变)的人 tau 蛋白,以诱导过度的 tau 蛋白磷酸化修饰。目前已有多种 MAPT 基因修饰模型被广泛应用,如表达人类

P301L 突变 tau 蛋白的 *JNPL3* 小鼠、表达人类 *P301S* 突变 tau 蛋白的 *PS19* 小鼠等。此类模型主要采用转基因技术,通过神经元特异性启动子(如 *Thy1* 或 *CaMK II α*)驱动突变型人 tau 蛋白的表达。该系列模型的病理进程与认知衰退具有时间相关性,适用于 tau 靶向治疗药物的药效评估^[52]。但 *MAPT* 基因修饰小鼠缺乏 A β 沉积这一 AD 关键病理特征,并且 *P301L/S* 突变导致的运动功能障碍可能干扰认知行为学检测^[50]。因此,这类模型更适用于 tau 蛋白病机制研究及抗 tau 蛋白过度磷酸化的治疗策略开发^[52],而在模拟 AD 全病程方面仍需结合 A β 沉积模型进行补充。

2.3 早老素 (*presenilin*, *PSEN*) 基因修饰模型

PSEN 基因修饰模型(如 *PS1-M146V*、*PS2-N141I*)聚焦于 γ -分泌酶复合物功能异常导致的 A β_{42} /A β_{40} 比例升高^[17]。*PS* 蛋白是 γ -分泌酶的核心催化亚基,通过与 nicastrin 蛋白、*APH-1* 蛋白和早老素增强子 2 形成复合体,介导 *APP* 跨膜区的切割过程。*PSEN* 基因突变会改变 γ -分泌酶的切割位点选择性,导致具有神经毒性的 A β_{42} 生成增加,同时减少不易沉积的 A β_{40} 的比例^[53-54]。此类模型常与 *APP* 基因修饰模型联用以缩短病理进程,其优势在于能够揭示家族性 AD 中 *PSEN* 基因突变的分子机制。因此,*PSEN* 模型适用于研究 γ -分泌酶对 A β 生成的调控机制及家族性 AD 的相关致病通路。然而,*PSEN* 单基因修饰动物通常缺乏显著的行为学异常^[17],需依赖双基因修饰才能导致更全面的病理改变。

2.4 *APOE* 基因修饰模型

APOE 基因是 AD 的重要风险基因,该基因通过调节可溶性 A β 清除率来增加 AD 风险,3 种 *APOE* 基因亚型均能降低 A β 清除率,其强度为 *APOE ϵ 4* > *APOE ϵ 3* > *APOE ϵ 2*^[55-56]。因此,通过引入人类 *APOE ϵ 4* 等位基因,模拟 *APOE* 异构体对 AD 风险的调控作用。*APOE ϵ 4* 基因修饰动物表现出 A β 清除能力下降、神经炎症增强及突触受损^[18,57],能够反映散发性 AD 的遗传易感性。此类模型适用于研究 *APOE* 介导的 AD 风险机制以及 *APOE* 与 *APP*/A β 的联系。揭示了 *APOE* 在脂代谢、神经免疫和突触功能中的多效性作用,但其病理表型通常较轻且进展缓慢,需与其他模型(如 *APP/PS1*)结合以增强表型。

2.5 多基因修饰模型

随着对 AD 复杂病因的深入认识,单一基因修饰模型已难以满足研究需求,多基因协同作用模型逐渐成为趋势。多基因修饰模型(如 3 \times Tg-AD、5 \times FAD)通过整合 *APP*、*PSEN* 及 *MAPT* 等突变基因,旨在同时模拟 A β 沉积、tau 蛋白病变及神经元丢失等 AD 核心病理特征。以 3 \times Tg 小鼠模型为例,其结合了 3 种与 AD 病理相关的突变(*APP Swedish*、*MAPT P301L* 和 *PSEN1 M146V*),可以更加紧密地模拟 AD 的复杂病理改变^[58]。这种小鼠表现出全脑、年龄依赖性的 A β 沉积、tau 蛋白过度磷酸化、NFTs 和进行性认知障碍^[19],与人类 AD 患者的病理表现非常相似,尤其适用于研究 A β 沉积与 tau 蛋白病变的相互作用及多靶点治疗策略。但由于 3 \times Tg 小鼠通常在老年时期才能出现广泛的 A β 沉积和 NFTs 的形成^[17],该模型可能并不适用于 AD 早期发病机制的研究。

基因修饰动物模型通过靶向特定基因调控其表达,聚焦疾病核心靶点与通路,为研究 AD 的发病机制、药物筛选、评估治疗方法提供了新的研究工具。但是人类 AD 是多基因、多因素相互作用的结果,而现有基因修饰小鼠模型虽然通过多基因修饰等方法取得了一定的突破,但仍难以完全重现疾病全貌,不能全面反映 AD 复杂的遗传因素。

3 化学诱导模型

AD 作为复杂的神经退行性疾病,其发病机制的主要假说包括 A β 蛋白异常沉积假说、tau 蛋白过度磷酸化假说、胆碱能神经异常假说、神经炎症假说、铝中毒假说等。基于不同病理假说建立实验模型,对探索 AD 的发病机制与干预策略意义重大。

3.1 A β 蛋白沉积诱导的 AD 模型

A β 蛋白沉积是 AD 最典型的病理改变,根据 A β 沉积假说,通过将 A β 蛋白寡聚体注射到动物脑内特定区域进而导致 A β 沉积来构建 AD 动物模型。该模型被广泛用于研究 A β 沉积导致的神经元功能障碍和认知能力下降,可以直接模拟 AD 的典型病理改变,在脑内快速诱导 A β 沉积和 NFTs 的形成^[20],且已被证明能够导致学习记忆

功能衰退、胆碱能功能损伤以及小胶质细胞激活^[59]。该模型能快速产生 AD 病理改变,并且可以通过控制 A β 的注射剂量、部位和时间等因素,灵活地调节模型的严重程度,满足不同实验需求。但是仍存在诸多问题,其中最主要的问题是外源性注射 A β 虽然可以模拟 A β 沉积,但 AD 患者脑内 A β 沉积是经历了 A β 的产生、代谢和清除等一系列过程后导致的,外源性注射 A β 无法完全反映 AD 患者脑内 A β 病理的真实情况。

3.2 tau 蛋白异常修饰诱导的 AD 模型

tau 蛋白假说强调微管相关蛋白异常磷酸化引发的神经元退行性变,脑内注射冈田酸(okadaic acid, OKA)可通过调控磷酸酶活性精准模拟这一过程。OKA 是一种聚醚毒素,可选择性抑制丝氨酸/苏氨酸磷酸酶 1 和 2A,进而导致 tau 蛋白过度磷酸化^[60]。OKA 可以在一定程度上同时诱导 tau 蛋白过度磷酸化和 A β 沉积^[21,61],与人类 AD 患者的改变更加相似。同时,OKA 也会引起氧化应激反应,增加 ROS 的产生,导致神经元氧化损伤。但是 OKA 对细胞的毒性作用较强,可能会导致非特异性的细胞损伤和死亡,从而对 AD 研究产生干扰^[20]。

3.3 胆碱能神经异常诱导的 AD 模型

根据胆碱能神经异常学说,胆碱能神经功能与记忆认知功能相关。因此,可采用不同方法或试剂损害大脑胆碱能系统来制备 AD 模型,如腹腔注射东莨菪碱。东莨菪碱是一种胆碱能受体拮抗剂,通过抑制胆碱能神经传递,可导致动物出现短暂的认知障碍,模拟 AD 早期的胆碱能缺陷症状^[22]。在大脑皮质,东莨菪碱非选择性地阻断乙酰胆碱(acetylcholine, Ach) M 受体的结合位点,导致 ACh 释放不均等,破坏海马神经元,影响学习和记忆^[62]。同时,东莨菪碱也能引起包括氧化应激、线粒体功能障碍、细胞凋亡和神经炎症等病理改变。东莨菪碱对胆碱能系统的抑制作用迅速,注射后 1 h 内即可导致动物出现认知障碍。在药物代谢后,认知功能可在一定程度上恢复,因此适合用于开展靶向胆碱能系统的相关药物研究。但该模型也存在诸多问题,如东莨菪碱的作用效果是可逆的,不能很好地反映 AD 的不可逆神经损伤。且病理改变单一,主要侧重于胆碱能系统的损伤,对 AD 的其他重要病理特征模

拟不足,无法全面体现 AD 的复杂病理变化^[23]。

3.4 神经炎症诱导的 AD 模型

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 AD 化学模型通过激活系统性神经炎症模拟 AD 的发生。LPS 可通过结合 Toll 样受体 4 激活小胶质细胞和星形胶质细胞,触发核因子 κ B 信号通路,导致促炎因子过度释放,进而引发氧化应激和线粒体功能障碍^[63]。这一炎症级联反应促进 A β 异常沉积和 tau 蛋白过度磷酸化,模拟 AD 的认知衰退特征^[24]。模型构建通常采用啮齿类动物(C57BL/6 小鼠或 SD 大鼠),通过腹腔注射、侧脑室注射等方式给药,其中腹腔注射通过外周炎症间接激活中枢反应,而侧脑室给药可直接靶向脑区,进而导致小胶质细胞和星形胶质细胞活化^[64]、空间记忆和识别记忆显著受损^[65]。该模型优势在于可以体现神经炎症与 A β /tau 病理的因果关系。但是 LPS 引起的急性炎症反应与 AD 患者脑内表现得的慢性神经炎症存在显著差异。总体而言,LPS 模型为 AD 神经炎症机制研究和抗炎药物开发提供了高效可控的平台。

3.5 氯化铝诱导的 AD 模型

Al³⁺在体内蓄积可引起神经毒性,导致神经元损伤、神经纤维缠结样改变以及认知功能下降,目前常用腹腔注射或灌胃给予 AlCl₃ 建立铝中毒模型,该模型能够引起明显的认知功能下降^[25]。该模型中,AlCl₃ 在脑内蓄积可干扰多种细胞代谢过程,诱导氧化应激和胆碱能功能障碍,导致细胞凋亡^[66-67]。同时,AlCl₃ 还可促进 tau 蛋白的过度磷酸化^[68],形成类似 NFTs 的结构,导致神经元的形态和功能异常。由于 AlCl₃ 价格相对低廉,且便于操作,所以该模型适合开展大规模的实验。同时 AlCl₃ 可诱导多种病理改变,在一定程度上可以模拟 AD 的复杂病理过程。但是 AlCl₃ 诱导认知功能障碍的具体分子机制目前尚不清楚,仍需进一步研究。

3.6 复合因素诱导模型

复合因素诱导模型是通过整合两种或多种单因素诱导类模型构建方法而形成的新型实验模型,其核心优势在于能够更全面地模拟 AD 复杂多因素的发病机制。当前常用的复合诱导模型主要有 D-gal 联合 AlCl₃ 注射模型、D-gal 联合 A β 蛋白注射模型,以及 A β 蛋白联合 AlCl₃ 注射

模型等。这类模型通过协同作用机制,可有效整合不同单因素模型的病理特征优势。以 D-gal 与 $AlCl_3$ 联合注射模型为例,该模型不仅成功再现了 AD 患者典型的衰老表型特征,同时呈现了 AD 的多种病理改变:包括 tau 蛋白异常磷酸化、海马区神经元进行性丢失、小胶质细胞异常活化以及神经炎症等病理环节^[69]。相较于单一因素模型,这种复合模型在病理特征覆盖度和临床相关性方面展现出显著优势,为 AD 发病机制研究和药物开发提供了更理想的实验平台。

AD 的化学诱导类模型操作相对简便,能在较短时间内模拟出 AD 的部分病理特征,成本也较为可控,利于开展相关研究。但是也存在一些不足之处,如现有文献中关于给药剂量和建模时间等关键参数仍缺乏可比性,实验的可重复度较低,可能对 AD 的病理结果和可重复性产生不利影响。

4 总结与展望

AD 的动物模型的研究已取得显著进展,形成了以衰老模型、基因修饰模型和化学诱导模型为主的三大类研究体系,这三类模型的优势和局限如下所述:(1)衰老模型:衰老模型在模拟年龄相关特征方面具有显著优势,但尚未充分再现 AD 的典型病理改变;(2)基因修饰模型:基因修饰模型聚焦 AD 发生的关联基因。单基因修饰模型靶向单个基因,难以契合 AD 的全部病理特征;而多基因修饰模型整合 $A\beta$ 、MART 及 PS1 突变,显著提升病理模拟程度,但仍局限于家族性 AD 的基因靶点,难以反映散发型 AD 的复杂遗传-环境交互机制;(3)化学诱导模型:化学诱导模型通过外源干预快速模拟特定病理环节,操作简便且成本可控,但存在急性起病、非特异性损伤及造模情况不稳定等问题,难以准确模拟 AD 病程。

未来研究可在现有模型基础上,进一步融合多学科技术以提升模型对 AD 复杂机制的模拟程度与解析能力。例如:(1)构建多因素复合模型:通过整合基因编辑技术与环境/代谢干预(如高脂饮食、慢性应激)的协同作用,构建遗传-环境交互模型,重点解析 APOE $\epsilon 4$ 等风险基因与环境因素的协同致病机制;(2)根据病程阶段特异性构建模型:开发 AD 不同病程(临床前期、轻度认知

障碍、痴呆期)的阶段特异性模型,将助力精准解析疾病不同发展阶段的机制及多靶点干预策略的优化;(3)前沿技术深度融合:将基因编辑、脑类器官及人工智能分析技术深度融合,AD 动物模型将向更好的模拟程度、更强的可控性及更精准的机制解析方向演进,为突破 AD 治疗瓶颈提供关键支撑。

参 考 文 献(References)

- [1] WIMO A, SEEHER K, CATALDI R, et al. The worldwide costs of dementia in 2019 [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(7): 2865-2873.
- [2] MONTEIRO A R, BARBOSA D J, REMIÃO F, et al. Alzheimer's disease: insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 211: 115522.
- [3] CHEN Z Y, ZHANG Y. Animal models of Alzheimer's disease: applications, evaluation, and perspectives [J]. *Zool Res*, 2022, 43(6): 1026-1040.
- [4] FAKHOURY M. Inflammation in Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2021, 17(11): 959-961.
- [5] ZENG K, YU X, MAHAMAN Y A R, et al. Defective mitophagy and the etiopathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1): 32.
- [6] ZHANG X W, ZHU X X, TANG D S, et al. Targeting autophagy in Alzheimer's disease: animal models and mechanisms [J]. *Zool Res*, 2023, 44(6): 1132-1145.
- [7] ONG J, SASAKI K, FERDOUSI F, et al. Senescence accelerated mouse-prone 8: a model of neuroinflammation and aging with features of sporadic Alzheimer's disease [J]. *Stem Cells*, 2025, 43(2): sxae091.
- [8] 洪晶, 张娅俐, 闫莎莎, 等. D-半乳糖诱导衰老小鼠模型研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(3): 136-142.
HONG J, ZHANG Y L, YAN S S, et al. Research progress of aging mouse model induced by D-galactose [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(3): 136-142.
- [9] GAMES D, ADAMS D, ALESSANDRINI R, et al. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein [J]. *Nature*, 1995, 373(6514): 523-527.
- [10] HSIAO K, CHAPMAN P, NILSEN S, et al. Correlative memory deficits, A β elevation, and amyloid plaques in transgenic mice [J]. *Science*, 1996, 274(5284): 99-102.
- [11] DE PLANO L M, SAIITA A, ODDO S, et al. Navigating Alzheimer's disease mouse models: age-related pathology and cognitive deficits [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(11): 1405.

- [12] STURCHLER-PIERRAT C, ABRAMOWSKI D, DUKE M, et al. Two amyloid precursor protein transgenic mouse models with Alzheimer disease-like pathology [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(24): 13287–13292.
- [13] HONG S, BEJA-GLASSER V F, NFOYOYIM B M, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models [J]. *Science*, 2016, 352(6286): 712–716.
- [14] LEWIS J, MCGOWAN E, ROCKWOOD J, et al. Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein [J]. *Nat Genet*, 2000, 25(4): 402–405.
- [15] YOSHIYAMA Y, HIGUCHI M, ZHANG B, et al. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model [J]. *Neuron*, 2007, 53(3): 337–351.
- [16] RAMSDEN M, KOTILINEK L, FORSTER C, et al. Age-dependent neurofibrillary tangle formation, neuron loss, and memory impairment in a mouse model of human tauopathy (P301L) [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(46): 10637–10647.
- [17] DUFF K, ECKMAN C, ZEHR C, et al. Increased amyloid- β 42(43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1 [J]. *Nature*, 1996, 383(6602): 710–713.
- [18] LIU C C, ZHAO N, FU Y, et al. ApoE4 accelerates early seeding of amyloid pathology [J]. *Neuron*, 2017, 96(5): 1024–1032.
- [19] TIAN S, YE T, CHENG X. The behavioral, pathological and therapeutic features of the triple transgenic Alzheimer's disease (3 \times Tg-AD) mouse model strain [J]. *Exp Neurol*, 2023, 368: 114505.
- [20] RAPAKA D, ADIUKWU P C, BITRA V R. Experimentally induced animal models for cognitive dysfunction and Alzheimer's disease [J]. *MethodsX*, 2022, 9: 101933.
- [21] COLLINS H M, GREENFIELD S. Rodent models of Alzheimer's disease: past misconceptions and future prospects [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6222.
- [22] WANG Q, ZHANG X, GUO Y J, et al. Scopolamine causes delirium-like brain network dysfunction and reversible cognitive impairment without neuronal loss [J]. *Zool Res*, 2023, 44(4): 712–724.
- [23] AKHTAR A, GUPTA S M, DWIVEDI S, et al. Preclinical models for Alzheimer's disease: past, present, and future approaches [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(51): 47504–47517.
- [24] BROWN G C, HENEKA M T. The endotoxin hypothesis of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2024, 19(1): 30.
- [25] CHAVAN R S, SUPALKAR K V, SADAR S S, et al. Animal models of Alzheimer's disease: an origin of innovativetreatments and insight to the disease's etiology [J]. *Brain Res*, 2023, 1814: 148449.
- [26] PAN M T, ZHANG H, LI X J, et al. Genetically modified non-human primate models for research on neurodegenerative diseases [J]. *Zool Res*, 2024, 45(2): 263–274.
- [27] JIANG Z, WANG J, QIN Y, et al. A nonhuman primate model with Alzheimer's disease-like pathology induced by hippocampal overexpression of human tau [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 22.
- [28] HINES A D, MCGRATH S, LATHAM A S, et al. Activated gliosis, accumulation of amyloid β , and hyperphosphorylation of tau in aging canines with and without cognitive decline [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1128521.
- [29] ABEY A, DAVIES D, GOLDSBURY C, et al. Distribution of tau hyperphosphorylation in canine dementia resembles early Alzheimer's disease and other tauopathies [J]. *Brain Pathol*, 2021, 31(1): 144–162.
- [30] EHRENZWEIG J, HUNTER R P. Canine cognitive decline and Alzheimer disease: clinical insights to solve a shared one-health problem [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2023, 261(11): 1597–1604.
- [31] XIE Y, ZHI K, MENG X. Effects and mechanisms of synaptotagmin-7 in the hippocampus on cognitive impairment in aging mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(11): 5756–5771.
- [32] KOSEL F, PELLEJ J M S, FRANKLIN T B. Behavioural and psychological symptoms of dementia in mouse models of Alzheimer's disease-related pathology [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 112: 634–647.
- [33] XIA Z D, MA R X, WEN J F, et al. Pathogenesis, animal models, and drug discovery of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 94(4): 1265–1301.
- [34] TAKEDA T, HOSOKAWA M, HIGUCHI K. Senescence-accelerated mouse (SAM): a novel murine model of senescence [J]. *Exp Gerontol*, 1997, 32(1/2): 105–109.
- [35] TAKEDA T, MATSUSHITA T, KUROSUMI M, et al. Pathobiology of the senescence-accelerated mouse (SAM) [J]. *Exp Gerontol*, 1997, 32(1/2): 117–127.
- [36] MARKOWSKA A L, SPANGLER E L, INGRAM D K. Behavioral assessment of the senescence-accelerated mouse (SAM P8 and R1) [J]. *Physiol Behav*, 1998, 64(1): 15–26.
- [37] TAKEMURA M, NAKAMURA S, AKIGUCHI I, et al. Beta/A4 proteinlike immunoreactive granular structures in the brain of senescence-accelerated mouse [J]. *Am J Pathol*, 1993, 142(6): 1887–1897.
- [38] TSAI S J, CHIU C P, YANG H T, et al. S-Allyl cysteine, s-ethyl cysteine, and s-propyl cysteine alleviate β -amyloid,

- glycative, and oxidative injury in brain of mice treated by D-galactose [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(11): 6319–6326.
- [39] HONG X P, CHEN T, YIN N N, et al. Puerarin ameliorates D-galactose induced enhanced hippocampal neurogenesis and tau hyperphosphorylation in rat brain [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 51(2): 605–617.
- [40] 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.
- [41] DRUMMOND E, WISNIEWSKI T. Alzheimer's disease: experimental models and reality [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(2): 155–175.
- [42] ZHENG Q, WANG X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy [J]. *Protein Cell*, 2025, 16(2): 83–120.
- [43] SHIBATA M, YAMADA S, KUMAR S R, et al. Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(12): 1489–1499.
- [44] GHOLAMI A. Alzheimer's disease: The role of proteins in formation, mechanisms, and new therapeutic approaches [J]. *Neurosci Lett*, 2023, 817: 137532.
- [45] NILSSON P, SAITO T, SAIDO T C. New mouse model of Alzheimer's [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2014, 5(7): 499–502.
- [46] BALDUCCI C, FORLONI G. APP transgenic mice: their use and limitations [J]. *Neuromolecular Med*, 2011, 13(2): 117–137.
- [47] PÁDUA M S, GUIL-GUERRERO J L, PRATES J A M, et al. Insights on the use of transgenic mice models in Alzheimer's disease research [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2805.
- [48] CHEN F, DAVID D, FERRARI A, et al. Posttranslational modifications of tau-role in human tauopathies and modeling in transgenic animals [J]. *Curr Drug Targets*, 2004, 5(6): 503–515.
- [49] WATAMURA N, SATO K, SAIDO T C. Mouse models of Alzheimer's disease for preclinical research [J]. *Neurochem Int*, 2022, 158: 105361.
- [50] SANCHEZ-VARO R, MEJIAS-ORTEGA M, FERNANDEZ-VALENZUELA J J, et al. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease: an integrative analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5404.
- [51] CHINNATHAMBI S, VELMURUGAN G, SURESH S, et al. Nuclear tau accumulation in Alzheimer's disease [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2025, 143: 323–337.
- [52] LI X, QUAN M, WEI Y, et al. Critical thinking of Alzheimer's transgenic mouse model: current research and future perspective [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(12): 2711–2754.
- [53] DE STROOPER B, SAFTIG P, CRAESSAERTS K, et al. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein [J]. *Nature*, 1998, 391(6665): 387–390.
- [54] ANDRADE-GUERRERO J, SANTIAGO-BALMASEDA A, JERONIMO-AGUILAR P, et al. Alzheimer's disease: an updated overview of its genetics [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3754.
- [55] CASTELLANO J M, KIM J, STEWART F R, et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(89): 89ra57.
- [56] LI Y, MACYCZKO J R, LIU C C, et al. ApoE4 reduction: an emerging and promising therapeutic strategy for Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2022, 115: 20–28.
- [57] LIU C C, ZHAO N, FU Y, et al. ApoE4 accelerates early seeding of amyloid pathology [J]. *Neuron*, 2017, 96(5): 1024–1032.
- [58] ODDO S, CACCAMO A, SHEPHERD J D, et al. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular A β and synaptic dysfunction [J]. *Neuron*, 2003, 39(3): 409–421.
- [59] HYUN YI J, CHO E, LEE S, et al. A β dissociation by pectolarin may counteract against A β -induced synaptic dysfunction and memory impairment [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 216: 115792.
- [60] DHAPOLA R, KUMARI S, SHARMA P, et al. Insight into the emerging and common experimental *in-vivo* models of Alzheimer's disease [J]. *Lab Anim Res*, 2023, 39(1): 33.
- [61] COLLINS H M, GREENFIELD S. Rodent models of Alzheimer's disease: past misconceptions and future prospects [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6222.
- [62] ABU ALMAATY A H, MOSAAD R M, HASSAN M K, et al. *Urtica dioica* extracts abolish scopolamine-induced neuropathies in rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(14): 18134–18145.
- [63] DECANDIA D, GELFO F, LANDOLFO E, et al. Dietary protection against cognitive impairment, neuroinflammation and oxidative stress in Alzheimer's disease animal models of lipopolysaccharide-induced inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5921.
- [64] ZHOU J, YU W, ZHANG M, et al. Imbalance of microglial TLR4/TREM2 in LPS-treated APP/PS1 transgenic mice: a potential link between Alzheimer's disease and systemic inflammation [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(5): 1138–1151.

- [65] BEYER M M S, LONNEMANN N, REMUS A, et al. Enduring changes in neuronal function upon systemic inflammation are NLRP3 inflammasome dependent [J]. *J Neurosci*, 2020, 40(28): 5480–5494.
- [66] YIN S, RAN Q, YANG J, et al. Nootropic effect of neferine on aluminium chloride-induced Alzheimer's disease in experimental models [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(2): e22429.
- [67] RAPAKA D, BITRA V R, UMMIDI R, et al. *Benincasa hispida* alleviates amyloid pathology by inhibition of Keap1/Nrf2-axis: emphasis on oxidative and inflammatory stress involved in Alzheimer's disease model [J]. *Neuropeptides*, 2021, 88: 102151.
- [68] RAPAKA D, BITRA V R, VISHALA T C, et al. *Vitis vinifera* acts as anti-Alzheimer's agent by modulating biochemical parameters implicated in cognition and memory [J]. *J Ayurveda Integr Med*, 2019, 10(4): 241–247.
- [69] CHIROMA S M, MOHD MOKLAS M A, MAT TAIB C N, et al. D-galactose and aluminium chloride induced rat model with cognitive impairments [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1602–1608.

[收稿日期] 2025-03-05

Perilipin 5 调节肝星状细胞活化和高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝

背景: 非酒精性脂肪肝是全球最常见的慢性肝病之一。肝星状细胞(HSCs)是肝纤维化的主要效应细胞。静息状态下,造血干细胞的细胞质中含有丰富的脂滴(LDs)。Perilipin 5 (PLIN 5)是一种脂滴表面相关蛋白,在脂质稳态中具有关键作用。然而,PLIN 5 在 HSC 活化中的作用尚不明确。

方法: 通过慢病毒转染在 SD 大鼠的造血干细胞中过表达 PLIN 5。同时构建 PLIN 5 基因敲除小鼠并饲喂高脂饮食(HFD)20 周,以研究 PLIN 5 在 NAFLD 中的作用。通过相应的试剂盒测定 TG、GSH、Caspase 3 活性、ATP 水平和线粒体 DNA 拷贝数。利用 UPLC-MS/MS 对小鼠肝组织代谢进行了代谢组学分析。通过 Western Blot 和 qPCR 检测与 AMPK、线粒体功能、细胞增殖和凋亡相关基因和蛋白的表达水平。

结果: 在活化型肝星状细胞(HSCs)中过表达 PLIN 5 可通过激活 AMPK 通路,导致线粒体 ATP 水平降低、细胞增殖受抑制以及细胞凋亡显著增加。此外,与饲喂高脂饮食(HFD)的 C57BL/6J 小鼠相比,PLIN 5 敲除小鼠在相同饮食条件下表现出肝脂肪沉积减少、脂滴(LDs)数量及尺寸减小,以及肝纤维化程度减轻的特征。

结论: 这些研究结果突显了 PLIN 5 在肝星状细胞(HSCs)中独特的调控作用,以及 PLIN 5 在非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)纤维化进程中的关键功能。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2024, 7(2): 166–178. doi: 10.1002/ame2.12327)。

