

$A\beta_{1-40}$ 侧脑室注射模拟阿尔茨海默病树鼯模型的核磁共振成像特征

郑 红¹, 李树德², 王振宇³, 薛整风⁴, 张荣平⁵, 角建林¹

(1. 昆明医科大学实验动物学部, 昆明, 云南 650500; 2. 昆明医科大学基础医学院, 昆明, 云南 650500;
3. 昆明医科大学药学院, 昆明, 云南 650505; 4. 扬州大学兽医学院, 扬州, 江苏 225009;
5. 昆明医科大学生物工程中心, 昆明, 云南 650031)

【摘要】 目的 分析阿尔茨海默病(AD)模型树鼯大脑影像学特征。**方法** 在脑立体定位仪上侧脑室注射 $A\beta_{1-40}$ 建立 AD 动物模型。经视觉-空间行为学检测确定模型成功后,用 MRI 作脑冠状面 T2 加权成像(T_2WI)和弥散张量成像(DTI)分析。**结果** 模型组模型组参考记忆错误(3 周, 4 周)和工作记忆错误(2 周, 3 周, 4 周)显著多于对照组($P < 0.05$)。模型组完成任务的时间(2 周, 3 周)显著多于对照组($P < 0.05$)。3 周起模型组树鼯单侧或双侧海马减小,相应侧脑室或双侧脑室增大。12 周时模型组树鼯双侧颞角宽度显著大于对照组和治疗组($P < 0.01$)。弥散张量成像扫描显示,模型组树鼯海马双侧表现弥散系数(ACD)大于对照组($P < 0.01$)。模型组胼胝体纤维束缺失严重。**结论** 侧脑室注射 $A\beta_{1-40}$ 可引起树鼯学习记忆障碍。MRI 能显示 AD 树鼯脑部的特征性改变,颞角宽度、海马 ADC 值、胼胝体纤维受损对痴呆的诊断有参考价值。

【关键词】 阿尔茨海默病; $A\beta_{1-40}$; 树鼯; 认知功能; 核磁共振成像

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016) 04-0001-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.04.001

Analysis of the MRI characteristics in tree shrew model of Alzheimer's disease induced by intracerebroventricular injection of $A\beta_{1-40}$

ZHENG Hong¹, LI Shu-de², WANG Zhen-yu³, XUE Zheng-fong⁴, ZHANG Rong-ping⁵, JIAO Jian-lin¹

(1. Department of Laboratory Animal Science, Kunming Medical University, Kunming 650500, China;
2. College of Basic Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650500;
3. Department of Pharmacology, Kunming Medical University, Kunming 650500;
4. College of Veterinary Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009;
5. Department of Biological Engineering, Kunming Medical University, Kunming 650031)

【Abstract】 Objective To analyze the neuroimaging changes of tree shrew models of Alzheimer's disease. **Methods** Nineteen healthy adult female tree shrews were randomly divided into control (5 animals) and model group (14 animals). The model of Alzheimer's disease was induced by intracerebroventricular injection of $A\beta_{1-40}$ using a stereotaxic devise and proved successfully by visuospatial cognitive task. The in vivo microstructural changes in the brain of tree shrew AD models and control group (0, 1, 2, 3, 4 weeks) were observed on 1.5T MRI (T_2WI), and on 7.0T MRI (12 week) (T_2WI , DTI).

【基金项目】 国家科技支撑计划项目(2014BAI01B01); 云南省科技厅应用基础研究联合专项项目(2012FB022); 云南省应用基础研究昆明联合专项(2013FB126)。

【作者简介】 郑红(1969-), 女, 高级实验师, 硕士生导师, 在读博士, 研究方向: 疾病动物模型, E-mail: 847255170@qq.com。

【通讯作者】 角建林(1966-), 男, 高级实验师, 学士, 研究方向: 树鼯标准化与疾病模型, E-mail: jiaojianlin66@163.com。

Results Reference memory errors were increased in the model group at 3 or 4 weeks ($P < 0.05$), and so working memory errors ($P < 0.05$) and period of time to perform ($P < 0.05$, $P < 0.05$, $P < 0.01$) from 2 to 4 weeks. Thus the model was proved to be established successfully. T2WI test and DTI test were carried out. Hippocampus atrophy of the model group at 3 and 4 weeks was observed compared with that at 0 or 1 week or 2 weeks on a 1.5T Philips Gyroscan. Compared with the control group, the temporal horn width in the model group was significantly increased ($P < 0.01$) at 12 weeks on a 7.0T Bruker Biospec Scanner. DTI test at 12 weeks showed that ADC of bilateral hippocampus was up-regulated in the model group ($P < 0.01$). In the color coded orientation view, loss of the corpus callosum fibers was obvious in the model group.

Conclusions Intracerebroventricular injection of $A\beta_{1-40}$ can lead to learning and memory impairment in tree shrews. There are abnormal MRI signal changes in the brain, and the temporal horn width, hippocampal apparent diffusion coefficient (ADC) value and corpus callosum damage may provide reference value for the diagnosis of Alzheimer's disease.

【Key words】 Alzheimer's disease; $A\beta_{1-40}$; Tree shrews; Cognitive task; MRI; Diagnosis

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年人最常见的神经退行性疾病, 痴呆患者中 60% 以上由 AD 导致^[1]。约 1/9 的 65 岁以上老人有阿尔茨海默病, 85 岁以上的老年人中约 50% 患有 AD^[2]。AD 病人临床主要表现为进行性的记忆减退、认知功能障碍。病理学上的显著特征为老年斑、神经原纤维缠结、胆碱能神经元缺失^[3]。但是, 目前 AD 的病因学和发病机制尚不清楚; 临床确诊多为中晚期; 治疗药物仅能延缓病程, 而不能治愈疾病。因此, 开展 AD 早期研究、提高诊断的敏感性和准确性变得迫切和必要。

影像学在 AD 的早期诊断中最有意义, 其中磁共振成像 (MRI, magnetic resonance imaging) 具有不受气体和骨伪影的干扰、多参数成像、软组织对比度高等诸多优势, 因此, MRI 在 AD 的诊断中具有很高的价值。MRI 已广泛应用于研究人类和啮齿动物脑结构和功能, 但是很少用于树鼩大脑。Ohl 等从 MRI T_2 加权成像 (T_2 weight imaging, T_2 WI) 的数据获得树鼩海马体积, 并揭示慢性心理应激树鼩海马体积减小^[4,5]。Wang 等^[6]改良了树鼩海马体积测量方法。MRI 是作为可重复使用, 利于开展长期试验的神经解剖学研究方法, 用于观察树鼩大脑具有可靠性。

本研究采用树鼩侧脑室内注射 $A\beta_{1-40}$ 建立 AD 模型, 利用结构磁共振成像 (structural MRI, sMRI) 成像技术, 对树鼩大脑海马和侧脑室进行观察, 测量颞角宽度。利用弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 成像技术, 观察颜色编码方向图 (color coded orientation map, CCOM), 测量表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 值变化, 为进一步利用磁共振技术研究 AD 进行了探索。

1 材料和方法

1.1 实验动物和设备

12 ~ 15 月龄雄性成年滇缅树鼩 19 只, 来自昆明医科大学实验动物学部 (生产许可证号 SCXK (滇)2013-0002)。树鼩分为对照组 (5 只)、模型组 (14 只)。模型组的 10 只为 $A\beta_{1-40}$ 高剂量组 ($2 \mu\text{g}/\mu\text{L}$); 中 ($1.6 \mu\text{g}/\mu\text{L}$)、低 ($0.6 \mu\text{g}/\mu\text{L}$) 剂量组动物各 2 只, 仅用于 DTI 观察。实验程序符合昆明医科大学动物实验伦理委员会的要求 (KMMU 2015002), 并遵守国际惯例。动物使用许可证为 SYXK (滇)2011-0004。

小动物磁共振成像仪 (7.0T / 20 cm Bruker Biospec Scanner, 德国), 小动物磁共振成像仪工作站图像分析软件 (Paravision 5.0, Bruker Biospec, 德国), 动物麻醉机 (Matrx Vip 3000, 美国), 超导磁共振扫描仪 (Philips Gyroscan 1.5T, 荷兰)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备: 树鼩用 3% 戊巴比妥钠 ($30 \text{ mg}/\text{kg}$) 肌肉注射麻醉后, 固定于脑立体定位仪。切开树鼩头顶正中皮肤, 用 3% 过氧化氢 (H_2O_2) 水溶液擦拭软组织以充分暴露颅骨。选择右侧为注射部位, 依照预实验结果, 以 APO 平面前 2.0 mm (A2.0)、中线右侧 1.0 mm (R1.0) 坐标处为穿刺点, 用小电钻开颅。分别取孵育好的 $A\beta_{1-40}$ (模型组) 和磷酸缓冲液 (phosphate buffer solution, PBS) (对照组) $8 \mu\text{L}$ 注射入树鼩侧脑室: 垂直进针至硬膜下深约 5.0 mm (H5.0), 缓慢推入液体, 留针 10 min 后退针。消毒后缝合。

1.2.2 行为学评价: 洞板法: 树鼩经训练后用于行为学测试 (造模 0 周、1 周、2 周、3 周、4 周)。每天 2 个实验, 每个实验包括 3 次试验, 其中前 2 次用红色胶带标记诱饵孔 (视觉空间实验), 第 3 次试验去除标记 (空间实验)。第 2 个实验时, 改变诱饵孔的位置, 进行 2 次视觉空间试验和 1 次空间试验。实验

期间,通过视频纪录树鼯的行为。禁食后 2 h 进行视觉-空间任务。

1.2.3 核磁共振扫描:造模 0 周、1 周、3 周、4 周后,使用 1.5 T 超导磁共振扫描仪,小动物专用线圈,应用 TSE 序列 T2 WI (TR 3400 ~ 3700 ms, TE 110 ~ 120 ms) 成像,行横轴位、矢状位及斜冠状位扫描。层厚 2.0 mm。核磁共振扫描前 3% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 和盐酸塞拉嗪注射液 (0.1 mL/kg) 肌肉注射进行麻醉动物,扫描结束后每只动物肌肉注射尼可刹米注射液 (0.15 mL/kg),促进其苏醒。

造模后 12 周使用小动物磁共振成像仪进行 MRI 检测。扫描前麻醉动物。扫描中进行吸入麻醉 (1.5% ~ 2% 异氟烷混合氧气),根据动物心电监测情况,调整麻醉气体流量。扫描结束后注射苏醒剂。选用小鼠头颅线圈接收,依次进行树鼯大脑 T₂ WI 及 DTI 扫描。T₂ 成像采用 RARE 序列。成像参数为:重复时间 (TR) = 6900 ms,回波时间 (TE) = 12 ms, RARE 因子 = 8,视野 (FOV) = 35 mm × 35 mm,层厚 = 0.5 mm,采样矩阵 (matrix) = 256 × 256。弥散加权成像采集参数为重复时间 (TR) = 7000 ms,回波时间 (TE) = 26 ms,视野 (FOV) = 35 mm × 35 mm,矩阵大小 (matrix) 为 128 × 128,冠状切片厚度为 1.0 mm, Δ = 14 ms, δ = 3 ms,梯度强度 (GS) = 382.7 mT/m。

在正中矢状面上,以前联合最低点与上丘最高点为基线,进行横切面扫描。以平行于脑干中轴进行冠状面扫描。以通过中脑与脑桥的交界角为基点,在此冠状面上测定颞角宽度。

1.3 参数测量和统计

视觉-空间试验记录错误次数、重复次数、完成任务时间 (s)。ADC 的测量应用 VnmrJ 3.1 软件进行图像拟合。手动画出感兴趣区 (region of interest, ROI),选择海马部位为 ROI。采用 SPSS 17.0 进行单因素方差分析。

2 结果

2.1 行为学评价

2.1.1 完成空间任务的时间:洞板试验中,侧脑室注射 A β ₁₋₄₀ 树鼯完成任务的时间增加。在 5 周的观察期中,造模 2 周 ~ 4 周,模型组完成空间任务的时间显著多于对照组 ($P < 0.01$)。造模 0 周和 1 周时,2 组动物完成任务的时间差异没有显著性 ($P > 0.05$) (图 1)。

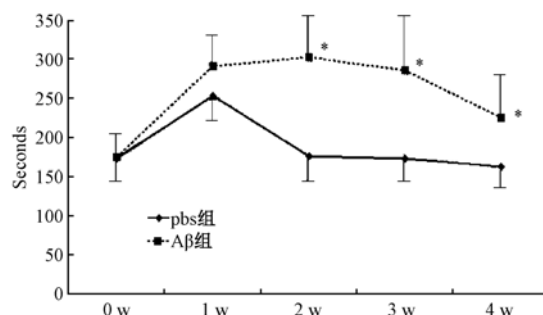


图 1 不同处理组完成空间任务的时间 (* $P < 0.05$)

Fig. 1 Period of time to perform the task in each group on the modified holeboard

2.1.2 参考记忆错误:树鼯对非诱饵孔的访问,计为参考记忆错误。侧脑室注射 A β ₁₋₄₀ 增加了树鼯参考记忆错误。造模 3 周 ~ 4 周,模型组动物错误次数显著高于对照组 ($P < 0.05$)。造模 0 周 ~ 2 周,模型组与对照组错误次数差异无显著性 ($P > 0.05$) (图 2)。

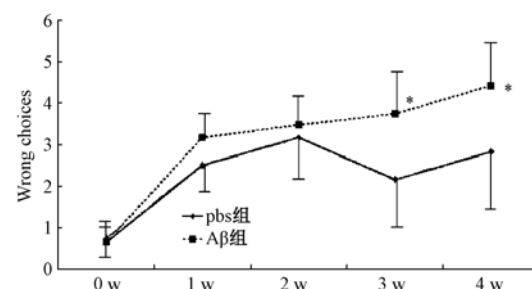


图 2 树鼯参考记忆错误 (* $P < 0.05$)

Fig. 2 Reference memory errors in each group on the modified holeboard

2.1.3 工作记忆错误:树鼯对诱饵孔的重复访问,计为工作记忆错误。侧脑室注射 A β ₁₋₄₀ 增加了树鼯工作记忆错误。造模 2 周 ~ 4 周,模型组动物重复次数显著高于对照组 ($P < 0.05$)。造模 0 周 ~ 1 周,2 组树鼯重复次数差异无显著性 ($P > 0.05$) (图 3)。

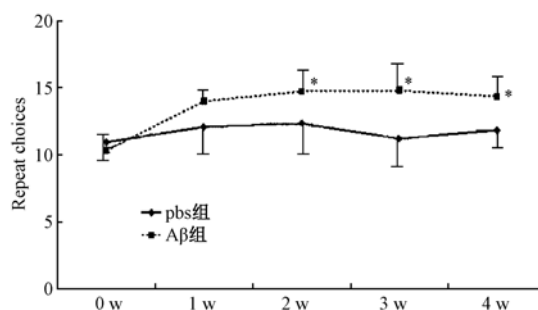


图 3 树鼯工作记忆错误 (* $P < 0.05$)

Fig. 3 Working memory errors in each group on the modified holeboard

表 1 树鼩颞角宽度测量结果
Tab.1 The temporal horn width of tree shrews in the two groups

颞角宽度 (mm) Temporal horn width	对照组 Control	模型组 Model
右侧 Right	0.34 ± 0.06	1.58 ± 0.31 *
左侧 Left	0.38 ± 0.08	1.71 ± 0.40 *

(* P < 0.05)

2.2 核磁共振扫描 T₂ 加权成像 (T₂WI)

1.5 T₂WI 显示,造模 0 周和 1 周树鼩双侧海马形态对称,侧脑室正常。3 周时模型组树鼩左侧或双侧海马形态减小,相应侧脑室或双侧脑室略大。4 周时模型组树鼩双侧海马形态减小,双侧脑室增大,皮层局部软化(图 4)。

7.0 T₂WI 显示,树鼩海马较大且分化良好,呈片层结构。海马结构的边界清晰,边界的主要标志结构为视束、胼胝体等。12 周时模型组树鼩双侧海马体积缩小,双侧脑室增宽(图 5)。12 周时模型组树鼩双侧颞角宽度显著大于对照组($P < 0.01$)(表 1)。

2.3 7.0 T 核磁共振扫描弥散张量成像扫描 (DTI)

CCOM 显示,12 周时 2 组树鼩双侧大脑结构基本对称,对照组纤维束边缘较清楚,模型组较模糊(图 6)。与对照组比较,模型组胼胝体纤维束缺失严重。3 个剂量的模型组中,高剂量组以蓝紫色为

表 2 树鼩表观弥散系数 (ACD) 值测量结果
Tab.2 The temporal horn width of tree shrews in the two groups (* P < 0.05)

表观扩散系数 ACD (mm ² /s)	对照组 Control	模型组 Model
右侧 Right	(7.898 ± 0.985) × 10 ⁻⁴	(16.650 ± 1.217) × 10 ⁻⁴ *
左侧 Left	(8.136 ± 1.125) × 10 ⁻⁴	(16.939 ± 1.176) × 10 ⁻⁴ *

主,中剂量组以蓝色为主,低剂量组以红绿色为主。树鼩胼胝体纤维束缺失严重程度依次为:高剂量大于中剂量,中剂量组大于低剂量(图 7)。12 周时模型组树鼩双侧表观弥散系数 (ACD) 大于对照组 ($P < 0.01$)(表 2)。

3 讨论

Aβ₁₋₄₀ 脑内注射建立 AD 动物模型,具有可操作性、实用性、及成模间短等优点。方法包括脑室注射、海马注射、复合 AD 模型等^[7]。侧脑室注射方式中,Aβ₁₋₄₀ 经侧脑室弥漫至全脑,较符合 AD 患者的自然病理过程,是临床前研究的重要模型^[8]。从动物种属角度分析,目前使用最多的 AD 动物为啮齿类,但由于啮齿类与人类在进化地位上的差距,啮齿类模型的结构效度和预测效度存在局限性,在啮齿类动物模型的研究中有效的抗 AD 药物,对人

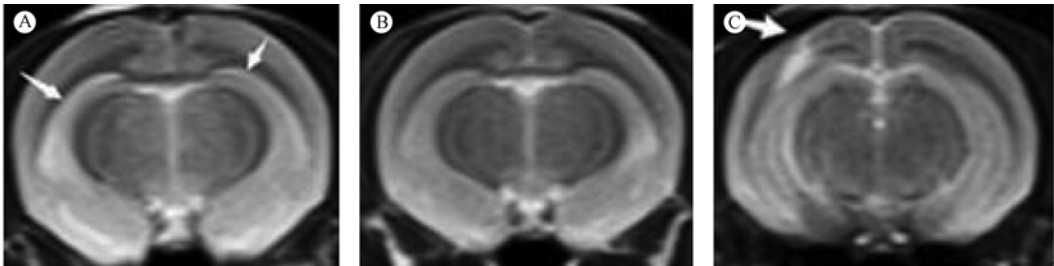


图 4 树鼩大脑冠状面 1.5 T₂WI: A 双侧脑室增大, B 正常大脑, C 顶叶皮层局限性软化

Fig.4 T2-weighted anatomical images of selected coronal slices in the 1.5 T MRI

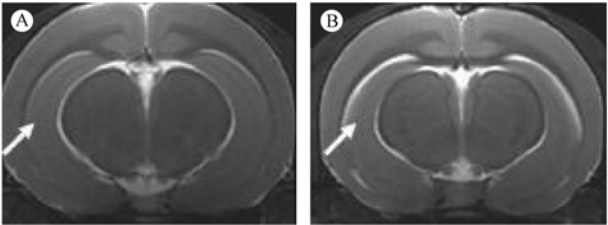


图 5 树鼩脑冠状面 7.0T 核磁共振 T₂ 图像: A 对照组, B 模型组,

Fig.5 T2-weighted anatomical images of selected coronal slices. A: A control animal; B: A model animal.

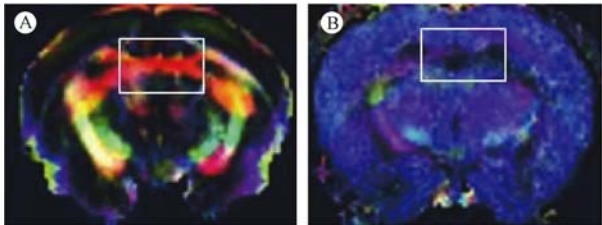


图 6 树鼩脑冠状面颜色编码方向图: A 对照组, B 模型组

红色为左右(内外)方向,绿色为上下(背腹)方向,蓝色为前后方向
Fig.6 Color coded orientation map from representative animals. A: A control animal; B: A model animal.

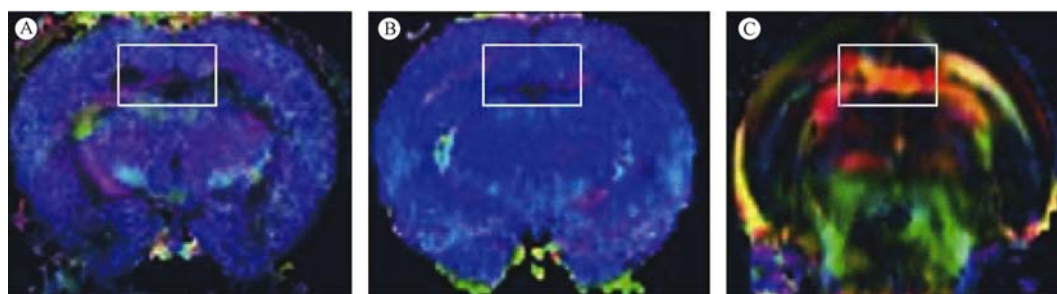


图 7 不同剂量 $A\beta$ 树鼩脑冠状面颜色编码方向图: A 高剂量, B 中剂量, C 低剂量。

Fig. 7 CCOM from representative animals in three $A\beta_{1-40}$ doses.

A: A high dose animal; B: A moderate dose animal; C: A low dose animal.

类疗效不佳。非人灵长类动物猴等存在成本高,相关实验技术缺乏等缺陷。树鼩作为新型实验动物引起人们的关注。树鼩属于攀鼩目^[9],较啮齿类更接近灵长类目的动物,在人类精神和神经疾病的模拟方面,如心理应激、抑郁症、老年痴呆,较传统啮齿类动物存在潜在优势^[10]。并且树鼩成年个体体型小、繁殖周期和生命周期短、养殖成本低、具备作为模型动物的条件^[11]。但目前鲜见树鼩 AD 模型的报道。因此我们选择树鼩作为实验对象开展 AD 模型研究。

AD 患者最典型临床表现为严重的学习记忆功能衰退、判断分析能力下降、行为失常、甚至意识模糊^[12]。因此学习记忆评价是 AD 的诊疗最重要指标。学习记忆行为测试也是评价模型动物认知功能的常用方法。在食物为诱饵的行为试验中动物对非诱饵孔的访问(错误选择),动物回忆以前学过的诱饵孔信息,因此这类错误被视为参考记忆错误,而参考记忆主要与海马结构相关。动物对诱饵孔的重复访问(重复选择)说明树鼩没有同时记住非诱饵孔和诱饵孔序列,为工作记忆错误^[13]。工作记忆是非海马依赖的,其核心是前额叶皮层^[14]。本研究显示,造模后 3 周和 4 周,模型组参考记忆错误显著多于对照组($P < 0.05$)。造模后 2 周~4 周,模型组工作记忆错误显著增加($P < 0.05$)。说明脑室注射 $A\beta$ 损伤树鼩的空间认知能力,因此可以认为这一模型是研究 AD 的较理想模型。

结构磁共振成像(sMRI)是一种最常用的反映大脑结构改变的影像技术,因其高分辨率及安全性,在 AD 的早期诊断中发挥重要作用。目前 AD 的结构影像学主要测量海马、内嗅皮质、杏仁核、内侧颞叶边缘系统的体积^[15]。其中横向测量法研究不同个体在同一时间内的脑萎缩变化。主要

采用像素定量法、目测法及体积测量法等。纵向测量法通常被用来评价疾病进展。本研究使用纵向法观察发现,采用 $A\beta_{1-40}$ 侧脑室注射后 3 周、4 周和 12 周,树鼩单侧或双侧海马形态减小,双侧脑室增大。与认知功能的减退相吻合。提示 sMRI 作为一种非介入、无辐射和分辨率高的探测技术,在 AD 研究中,有利于早期诊断。12 周时模型组树鼩双侧颞角宽度显著大于对照组和治疗组($P < 0.01$)。提示颞角宽度是诊断 AD 的敏感指标,且颞角宽度线性测量操作简便易行的优势。

组织病理学研究显示 AD 不仅影响大脑灰质,白质区可见少突胶质细胞和轴索丢失、星形胶质细胞反应性增生^[16]。白质异常可能发生在 AD 的早期阶段^[17],因此可以作为早期诊断标志物和治疗疗效的潜在指标。弥散张量成像(DTI)是一种可以评估脑白质结构完整性和连贯性的影像学技术,可以在三维空间内分析组织内水分子弥散特性。白质结构变化,引起水分子扩散方向和程度变化,DTI 的参数随之改变^[18]。DTI 已经被证明是对白质损伤引起的微观结构变化的高度敏感^[19]。研究发现 AD 患者下纵束、钩束、下额枕束 DTI 参数出现明显异常,表明可通过 DTI 检测白质纤维的病理改变,并可作为 AD 的生物标志物^[20]。表观扩散系数(ADC)反映与扩散方向无关的扩散情况,可以体现脑组织微观结构变化。ADC 值升高与神经变性相关,神经变性、细胞缺失等引起水分子弥散增高,导致 ADC 值升高。在 AD 病人已观察到 ADC 增加^[21]。尽管在 AD 患者的 DTI 研究越来越多,但在 AD 动物模型的研究是有限的。到目前为止,只有极少体内和一些体外 DTI 研究报道^[22]。DTI AD 动物模型将有助于进一步了解相关的白质异常的病理显示技术。本研究观察到 $A\beta$ 侧脑室注射后 AD 树鼩模型双侧

海马区的 ADC 值高于对照组,推测 ADC 值升高的原因是由于 A β 毒性作用导致海马区白质纤维束损伤、组织间隙增加、脑组织水分子扩散能力升高所致。

DTI 颜色编码方向图的 3 种颜色表示白质纤维束三维通路的不同排列:红色表示纤维束内外(左右,X 轴)方向,蓝色表示纤维束的前后(喙尾,Z 轴)方向,绿色表示纤维束的上下(背腹,Y 轴)方向^[23]。本研究中模型组树鼩胼胝体纤维束缺失,与临床病人的情况相似。在 3 个剂量的模型组中,胼胝体纤维束的损伤呈现量效关系。提示树鼩可作为 DTI AD 动物模型进一步开展 AD 白质异常的相关研究。

本研究表明侧脑室注射 A β_{1-40} 可引起树鼩学习记忆障碍并且探索 sMRI 和 DTI 在 AD 树鼩研究中的可行性。MRI 能显示 AD 树鼩脑部的特征性改变,颞角宽度、海马 ADC 值、胼胝体纤维受损对痴呆的诊断有参考价值。

参考文献:

- [1] Polvikoski T, Sulkava R, Myllykangas L, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people: a prospective neuropathological study [J]. *Neurology*, 2001, 56: 1690 - 1696.
- [2] Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures: Alzheimer's & dementia [J]. *J Alzheimer's Assoc*, 2014, 10 (2): e47 - e92.
- [3] Lacalle MJ, Mateos JA, Guzman J, et al. Cerebral blood flow is an earlier indicator of perfusion abnormalities than cerebral blood volume in Alzheimer's disease [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 58: 845 - 857.
- [4] Ohl F, Michaelis T, Fujimori H, et al. Volumetric MRI measurements of the tree shrew hippocampus [J]. *J Neurosci Methods*, 1999, 88: 189 - 193.
- [5] Ohl F, Michaelis T, Vollmann-Honsdorf GK, et al. Effect of chronic psychosocial stress and long-term cortisol treatment on hippocampus-mediated memory and hippocampal volume: a pilot-study in tree shrews [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2000, 25: 357 - 363.
- [6] Wang SX, Shan D, Dai JK, et al. Anatomical MRI templates of tree shrew brain for volumetric analysis and voxel-based morphometry [J]. *J Neurosci Methods*, 2013, 220: 9 - 17.
- [7] 吴树亮, 金连弘, 李竹琴, 等. 阿尔茨海默氏病动物模型的建立 [J]. *解剖科学进展*, 2004, 10(2): 109 - 111.
- [8] Nitta A, Itch A, Hasegawa T, et al. β -amyloid protein-induced Alzheimer's disease animal model [J]. *Neurosci Lett*, 1994, 170(1): 63 - 66.
- [9] 郑红, 牛世伟, 李进涛, 等. 成年中缅树鼩大脑 BDNF、trkB、ChAT mRNA 与蛋白的表达 [J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(2): 22 - 26.
- [10] Previc FH. *The dopaminergic mind in human evolution and history* [M]. Cambridge, Cambridge University Press, 2009: 54 - 86.
- [11] Rane V, Petruzzello F, Kretz R, et al. Broad characterization of endogenous peptides in the tree shrew visual system [J]. *J Proteomics*, 2012, 765(9): 2526 - 2536.
- [12] 樊惠, 冯慧利, 党惠子, 等. 初步探讨鸟嘌呤核苷、姜黄素对 AD 双转基因小鼠学习记忆的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2014, 22(2): 32 - 35.
- [13] Danhlgren KN, Maneli AM, Stin WB, et al. Oligomeric and fibrillar species of amyloid-beta peptides differentially affects neuronal viability [J]. *Biol Chem*, 2002, 227(35): 32046 - 32053.
- [14] Green CT, Long DL, Green D, et al. Will working memory training generalize to improve off-task behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder? [J]. *Neurotherapeutics*, 2012, 9(3): 639 - 648.
- [15] 吴应行, 陈自谦. 阿尔茨海默病的多模态影像学研究进展 [J]. *医学综述*, 2014, 20(11): 2033 - 2036.
- [16] Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, et al. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32: 2325 - 2318.
- [17] Hong YJ, Yoon B, Lim SC, et al. Microstructural changes in the hippocampus and posterior cingulate in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging study [J]. *Neurosci*, 2013, 34: 1215 - 1221.
- [18] 朱皓, 高凯, 张连峰. 阿尔茨海默病小鼠模型的磁共振影像学分析 [J]. *中国比较医学杂志*, 2012, 22(12): 48 - 53.
- [19] Jones DK, Pierpaoli C. Confidence mapping in diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography using a bootstrap approach [J]. *Magn Reson Med*, 2005, 53: 1143 - 1149.
- [20] Kitamura S, Kiuchi K, Taoka T, et al. Longitudinal white matter changes in Alzheimer's disease: a tractography-based analysis study [J]. *Brain Res*, 2013, 1515: 12 - 18.
- [21] Salat DH, Tuch DS, Koww AJ, et al. White matter pathology isolates the hippocampal formation in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31: 244 - 256.
- [22] Sun SW, Liang HF, Mei J, et al. In vivo diffusion tensor imaging of A β -induced white matter damage in mice [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2014, 38: 93 - 101.
- [23] Naggara O, Oppenheim C, Rieu D, et al. Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease [J]. *Psychiatry Res*, 2006, 146: 243 - 249.

[修回日期]2015-12-27