



基于 3xTg-拟阿尔茨海默病小鼠模型的 药理学研究进展

祝艳秋, 张 兰

(首都医科大学宣武医院药物研究室, 北京脑重大疾病研究院, 神经变性病教育部重点实验室, 北京 100053)

【摘要】 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人最常见的痴呆类型,其主要的病理变化包括胞外 β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)沉积,老年斑(SP)形成;神经元丢失、神经元细胞内出现神经元纤维缠结(NFT)。3xTg-AD小鼠作为首个能同时产生淀粉样斑块和神经元纤维缠结的动物模型被广泛用于AD的研究,本文旨在针对3xTg-AD小鼠相关药理学研究进展作一综述,包括3xTg-AD小鼠基本描述和以3xTg-AD小鼠为研究对象的多种药物研究的简要介绍。

【关键词】 阿尔茨海默病;3xTg-AD小鼠;抗AD药物;药理学

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015)02-0061-06

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.002.015

Progress in pharmacology research on 3xTg-AD mice

ZHU Yan-qiu, ZHANG Lan

(Department of Pharmacology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University; Beijing Institute for Brain Disorders;
Key Laboratory for Neurodegenerative Diseases of Ministry of Education, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia in elderly people. The main pathological changes include extracellular A β protein deposition, formation of senile plaques (SPs), neuronal loss and intracellular neurofibrillary tangles (NFTs). 3xTg-AD mice have been widely used in AD research as the first kind of animal model which can generate both amyloid plaques and neurofibrillary tangles. This paper aims at summarizing the pharmacological research related with 3xTg-AD mice, including basic introduction of 3xTg-AD mice and pharmacological studies of many kinds of drugs on the mice.

【Key words】 Alzheimer's disease; 3xTg-AD mice; Anti-AD drugs; Pharmacology

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)又称为老年性痴呆,是老年人中最常见的神经退行性病变。近期研究统计显示,中国痴呆人数在2010年已经达到919万,其中阿尔茨海默病患者为568万,发

病率为每1000人年6.25例,发病人数已然跃居世界第一位^[1]。AD的主要神经病理变化包括胞外 β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)沉积形成老年斑(senile plaque, SP);微管相关蛋白tau异常过度

【基金项目】 国家自然科学基金(No. 81473373),北京市自然科学基金(No. 7132110),北京市中医管理局重点项目(No. KJTS2011-04),北京市新世纪百万人才工程(No. 008-0014),首都卫生发展科研专项项目(No. 首发2011-1001-05),北京市教委新医药学科群(No. XK100270569)。

【作者简介】 祝艳秋(1990-),女,硕士,研究方向:神经药理学,中药药理学;E-mail: jo9092@hotmail.com。

【通讯作者】 张兰(1972-),女,药理学研究员,研究方向:神经药理学,中药药理学,抗衰老药理学;E-mail: lanizhg@hotmail.com。

磷酸化导致细胞内形成神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT); 淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 异常代谢过程提高 sAPP β 和 β -CTF 等毒性多肽, 最终导致突触功能障碍、神经元缺失^[2], 以及线粒体功能障碍^[3]。

动物模型在 AD 研究过程中扮演着十分重要的角色, 不断探索更优秀的动物模型也是研究人员的主要任务, 随着 3xTg-AD 小鼠的诞生, 对 AD 的研究更加深入, 本文就 3xTg-AD 在药理学研究中的应用进行综述。

1 3xTg-AD 小鼠

2003 年, Oddo 等^[4] 通过将 APP_{Swe} 和 tau_{P301L} 同时显微注射进 PS1_{M146V} 基因敲入小鼠的单细胞胚胎中, 得到了携带 APP_{Swe}, tau_{P301L}, PS1_{M146V} 基因的三重转基因小鼠—3xTg-AD 小鼠。相比其它 AD 小鼠模型, 这种小鼠具有诸多优点: 利于阐明 A β 、神经纤维缠结以及突触功能紊乱三者之间的关系, 并且适用于研究同时针对两种病理变化的 AD 疗法; 作为纯合子小鼠能得到基因型明确的后代, 不需要大量的分析, 且杂合子同样发生神经病理改变 (较纯合子晚), 基因表现型的外显率为 100%, 雌雄均同等表达; 相较于两种转基因小鼠杂交所得含有三种转入基因的动物模型, 它具有单一的基因背景, 避免了生物学差异。

3xTg-AD 小鼠的神经病理学发生的区域-时程模式十分近似地模拟了 AD, 相关变化随时程发展情况 (见附表); 3~4 月龄时在新皮质出现胞内 A β 免疫反应; 4 月龄开始出现水迷宫测试中的长期记

忆功能障碍而学习功能未受损^[5]; 6 月龄时在海马 CA1 锥体神经元出现胞内 A β 免疫反应, 在额叶皮质出现胞外 A β 沉积 (主要在 4~5 层), 并在此时出现兴奋性突触后电位降低, 提示基底神经元传导功能损伤, 长时程增强 (LTP) 和双脉冲易化 (PPF) 损伤, 表明短期记忆功能受损; 氧化应激出现在 A β 斑块和神经纤维缠结之前, 6 月龄时过氧化氢产物明显高于非转基因小鼠, 氧化应激水平显著增高, 9 月龄时线粒体氧化磷酸化的关键酶 COX 和 PDH 均表现出活性明显降低, 且 12 月龄时线粒体呼吸效率显著降低^[6,7]; 12 月龄时在其他皮质和海马区出现明显的胞外 A β 沉积^[8], 此时 tau 蛋白在 CA1 锥体神经元中出现明显增多并随后出现在皮质神经元, 12 月龄时出现 tau 蛋白的构象变化^[9]; 15 月龄时在后皮质区 (枕叶、顶叶) 出现明显 A β 沉积, 且 tau 蛋白出现高度磷酸化和构象改变, 并开始出现 PHF; 在 18 月龄时出现明显的 PHF, 神经突周围球状结构明显^[4]。昼夜节律异常在 AD 病理变化前发生, 并持续至病理变化发生后, 白天活动增加夜晚减少, 视交叉上核中含肠血管活性多肽和含后叶加压素的细胞数显著降低, 提示视交叉上核神经元昼夜节律紊乱^[10]。

3xTg-AD 小鼠是目前最接近家族型阿尔茨海默病的动物模型, 它具有 AD 的主要神经病理学特征—SP 和 NFT, 脑中出现神经元死亡、突触丢失等 AD 的重要病理变化, 且该转基因动物模型由于认知障碍出现、病理发生较早, 使得研究过程更加经济快速。随着该模型的研究报道日益增多, 更多的研究人员将了解并选择这种动物模型。

表 1 3xTg-AD 小鼠随时程发生的病理变化
Tab. 1 Pathological changes with age in 3xTg-AD mice

	4 月龄	6 月龄	12 月龄	15 月龄	18 月龄
A β	新皮质出现胞内 A β 免疫反应	海马 CA1、额叶皮质出现 A β 沉积	其他皮质、海马区 A β 沉积明显	后皮质区 A β 沉积明显 (枕叶、顶叶)	
tau			CA1 区 tau 蛋白构象变化, 磷酸化	tau 蛋白高度磷酸化, 首现 PHFs	PHF 明显, 神经突周围球状结构明显
认知与记忆	长期记忆功能障碍	短期记忆功能障碍			
突触功能		基底神经元传导损伤, LTP/PPF 受损 (先于 SP 与 NFT 形成)			
线粒体		H ₂ O ₂ 产物显著增高	COX 和 PDH 活性、呼吸效率显著降低		
生理节奏	昼夜节律紊乱早于 AD 病理变化前发生, 白天活动增加, 夜晚活动减少				

2 3xTg-AD 小鼠相关抗 AD 药物研究

2.1 抗 A β 的药物

A β 是由 β 淀粉样前体蛋白 (APP) 经过水解产生的 39-43 个氨基酸的羧基端肽段。大部分 APP 经 α -分泌酶切割,产生可溶性无毒片段,除此之外 APP 仍可受 β -和 γ -分泌酶切割产生 A β_{1-40} 、A β_{1-42} 。A β_{1-42} 疏水性强易聚集,这种不可溶的 A β 片段是形成老年斑的核心成分。以 A β 为靶点的药物在 APP 的加工、聚集、清除三方面产生作用。3xTg-AD 小鼠通过转入 APP_{Swe} 基因能够表现出完整的 A β 病理特征,适用于以此为作用途径的药物研究。

2.1.1 作用于 APP 加工途径的药物:目前大多数药物研究倾向于通过影响 APP 加工途径来抑制 A β 生成,利用 3xTg-AD 小鼠进行这方面的药物研究也较多。Green 等^[11] 利用 3xTg-AD 小鼠的 APP 机制发现了 Azaindolizone 衍生物 ST101 可以在一个新的位点上诱导 APP 解聚,产生 17kDa 的羧基端片段。ST101 能提高老年 3xTg-AD 小鼠记忆功能,诱导微管蛋白片段出现,体内外试验均能减少脑内 A β 水平。同样的,Baglietto-Vargas 等^[12] 通过给予 12 月龄的 3xTg-AD 小鼠糖皮质激素受体拮抗剂米非司酮,发现也能通过诱导淀粉样前体蛋白 (APP) 解聚为一种新的 17kDa 的片段从而显著降低了 3xTg-AD 小鼠脑内 A β 水平,并通过新背景/地点/物体测试以及 Morris 水迷宫实验证实能够缓解病理变化诱导的认知与记忆障碍。

利用该小鼠模型能够表达多种 APP 水解酶的特点,有多种研究利用该模型探讨药物对各种水解酶的作用。通过给予选择性 5-氧合酶激活蛋白抑制剂 MK591 可以通过调节 γ -分泌酶减少 A β ,具体表现为稳定态的四种 γ -分泌酶复合体 (PS-1, NCT, Pen-2 和 APH-1) 水平降低,最终降低脑内 A β_{1-40} 、A β_{1-42} 水平和 A β 沉积,改善认知缺陷、记忆障碍^[13]。

有报道显示 M1 型乙酰胆碱受体的激活能够诱导 α -分泌酶水解产物^[14],因此, Caccamo 等^[15] 选用能够表现明显的 APP 水解途径的 3xTg-AD 小鼠,并给予毒蕈碱选择性 M1 受体激动剂 AF267B,探讨该药的药理学机制。发现 AF267B 可以增加 ERK1/2 和 PKC 活性,选择性激活 ADAM17,降低 β 分泌酶 BACE1 蛋白表达水平,从而调节 APP 加工途径。

Peng 等^[16] 同样利用 3xTg-AD 小鼠该特点来研

究左旋丁苯酞 (L-NBP) 能否能够通过 α -分泌酶途径影响 APP 加工而非生成。并证实了左旋丁苯酞能够刺激正常水解产物 α APPs 释放增多,增加 PKC α 的表达,减弱神经胶质活性 (使 GFAP 和 CD5 活性降低约 30%) 和氧化应激损伤 (显著降低 MDA 水平)。最终增强 3xTg-AD 小鼠学习能力和长期空间记忆,降低全脑内 A β 水平,减少 A β 沉积。

2.1.2 抑制 A β 聚集的药物:3xTg-AD 小鼠的一大病理特征即为以 A β 聚集为核心的老年斑,因此,众多学者选择 3xTg-AD 小鼠作为研究针对 A β 聚集药物的。根据 A β 假说,A β 免疫治疗已经成为一种成功清除脑内 A β 从而预防其造成的神经元损伤的治疗手段^[17]。Mamikonyan 等^[18] 希望通过产生多种 AD 样病变、更加接近 AD 的 3xTg-AD 小鼠来证实向海马内注射 A β_{1-11} 抗体的被动免疫治疗效果,发现该抗体抑制 A β_{42} 低聚物生成,抑制 A β_{42} 纤维化,诱导 A β_{42} 纤维的前体成为非纤维状的无毒物质。

雄性激素缺损能加速 A β 聚集,加重行为缺陷,并且有研究报道 3xTg-AD 小鼠脑内类固醇水平随着年龄的增加有所变化^[19]。Rosario 等^[20] 希望通过运用具备多种 AD 样病理变化并存在激素增龄性变化的 3xTg-AD 小鼠进行探究神经类固醇激素二氢睾酮 (DHT) 对于 AD 的药理作用。发现 DHT 可以缓解切除性腺的小鼠脑内 A β 聚集和行为缺陷。

研究显示选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRIs) 有望在 AD 中提高认知功能、缓解氧化应激^[21]。Chadwick 等^[22] 同样选择了相比较于其他动物模型更加全面模仿 AD 的 3xTg-AD 小鼠,研究了三环类抗抑郁药阿米替林的药理作用,发现它可以增强无毒 A β 单体的同时减少毒性 A β 二聚体,明显改善老化产生的空间学习记忆能力障碍和认知损害。

美金刚是现如今为数不多的被用于临床的抗 AD 药物之一,它是一种 NMDA 受体拮抗剂,调节谷氨酸能系统^[23]。同样由于 3xTg-AD 小鼠更加接近 AD 的病理特征,Martinez-Coria 等^[24] 选择该模型探究美金刚针对 AD 病理的治疗效果,发现它可以修复认知功能,降低不可溶 A β 、A β 十二聚体、可溶性纤维前体低聚物以及纤维低聚物的水平,缓解 A β 诱导的海马 LTP 受损从而预防突触功能紊乱。

由于 3xTg-AD 小鼠 A β 病理发生、聚集产生较早,多种药物以此为模型探究药物对于 A β 聚集的影响。体外实验证明多种非甾体抗炎药 (如:布洛芬、酮洛芬、双氯芬酸、阿司匹林) 呈剂量依赖性地抑制 A β 纤维,并限制其延伸^[25]。McKee 等^[26] 对 1 和 6 月龄 3xTg-AD 小鼠用非甾体抗炎药布洛芬进行

给药,发现海马内 CA1 区域 6E10、NU-1 阳性细胞减少,并能够减少胞内 A β 低聚物,缓解认知缺陷。

2.1.3 促进 A β 降解的药物:相较于抑制 A β 生成、聚集的药物研究,利用 3xTg-AD 小鼠研究促进 A β 降解药物则较少,3xTg-AD 小鼠仍旧适用于该类药物的研究。Medina 等^[27]发现长期在 3xTg-AD 饮食中添加甲基蓝能够提高脑内胰凝乳蛋白酶和胰蛋白酶水解酶活性,从而增加 A β 降解,降低可溶性 A β 水平,提高学习和记忆功能。

2.2 作用于 tau 的药物

3xTg-AD 由于转入 tauP301L 基因能够表现出明显的 tau 病理变化。由于 tau 蛋白的异常过度磷酸化,使得 tau 蛋白与微管蛋白的结合能力下降,促进微管组装功能减弱,进而 tau 蛋白从微管上脱落、相互聚集,形成具有神经毒性的寡聚体,最终形成双螺旋纤维丝、神经元纤维缠结。因此,以 tau 蛋白为靶点的研究可以选用 3xTg-AD 小鼠作为工具来探索药物的作用,主要分为三个方面:抑制 tau 蛋白磷酸化;抑制 tau 蛋白聚集;促进 tau 蛋白解聚。

2.2.1 抑制 tau 蛋白磷酸化的药物:3xTg-AD 小鼠能够表现出明显的 tau 蛋白磷酸化水平升高,并且转基因模型小鼠在调控 tau 蛋白磷酸化的各类激酶方面相较于对照小鼠有明显的病理性变化,如糖原合成激酶-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3)、细胞周期依赖性蛋白激酶 5 (cyclin dependent kinase-5, CDK-5) 等。目前根据这一特征选用该模型进行 tau 蛋白相关药物研究的例子较多。

利用 3xTg-AD 小鼠能够激活 GSK3 β 活性产生 tau 蛋白磷酸化,可以进行以 GSK3 β 为靶点的药物研究。以 3xTg-AD 小鼠为模型,Gong 等^[28]发现黄酮醇类天然药物桑色素可以降低该小鼠脑内 GSK3 β 活性,从而降低海马神经元内 tau 蛋白的 Ser396、Ser199/202 位点高度磷酸化。

同样以 3xTg-AD 小鼠为模型,Caccamo 等^[29]发现金属离子锂可以通过增高 Ser21 和 Ser9 位点的磷酸化降低 GSK-3 α 和 GSK-3 β 的活性,从而降低 tau 蛋白 Thr181、Ser202/Thr205 位点的磷酸化水平。

此外,为了进一步探究美金刚的药理学机制,利用高度模仿 AD 复杂病理的 3xTg-AD 小鼠,能够发现其通过提高 GSK3 β Ser9 位点的磷酸化水平,从而降低总 tau 蛋白水平和 tau 蛋白磷酸化位点 212/214、199/202 和 231 的磷酸化水平,并降低总体的 tau 和过度磷酸化的 tau 的水平^[24]。

2.2.2 抑制 tau 蛋白聚集的药物:3xTg-AD 小鼠能够表现出明显的 tau 蛋白磷酸化、tau 蛋白聚集,这

为研究抑制 tau 蛋白聚集的药物提供了便利条件。Baglietto-Vargas 等^[12]发现给予 3xTg-AD 小鼠糖皮质激素受体拮抗剂米非司酮后,该药物除作用于 A β 外,亦能减少 tau 蛋白磷酸化和 tau 蛋白的聚集,伴随 p25 的降低,并且它能够提高 3xTg-AD 小鼠脑内与学习能力损伤有关的 CREB 和 p-CREB 的水平。

2.2.3 促进 tau 蛋白解聚:3xTg-AD 小鼠脑内 tau 蛋白聚集显著增加使得采用该模型研究促进 tau 蛋白解聚成为可能。以此为依据,选择性 5-氧合酶激活蛋白抑制剂 MK591 能够显著降低 3xTg-AD 小鼠 tau 蛋白 Ser396 位点的磷酸化水平,并发现给药后不可溶 tau 蛋白聚体水平显著降低,其机制可能是通过降低 Cdk5 激酶水平^[13]。

通过选用此动物模型,Green 等^[30]发现水溶性维生素烟酰胺可以通过修复泛素-蛋白酶体系统,降低 3xTg-AD 小鼠特异性 tau 蛋白 Thr231 位点磷酸化,促进 tau 蛋白解聚,并且能够增加乙酰化的 α -tubulin 微管蛋白、MAP2c,使微管结构稳定。

2.3 其他

2.3.1 作用于线粒体的药物:近年来关于 AD 发病机制大部分研究都支持 A β 和 tau 蛋白理论,然而其它的一些因素同样影响 AD 的病程,线粒体功能紊乱便位列其中。3xTg-AD 小鼠在 A β 斑块和神经纤维缠结之前即出现氧化应激水平增加,提示出现线粒体损伤,因此,该动物模型同样适用于研究以线粒体为靶点的药物。因此,McManus 等^[31]选择了 3xTg-AD 小鼠作为模型,检测了新型线粒体靶向抗氧化剂 MitoQ 抑制脑内 AD 样病理变化的效果,结果显示 MitoQ 能够防止认知功能下降,缓解氧化应激,降低皮质细胞凋亡蛋白酶活性,抑制脑内 A β 聚集、星形胶质细胞聚集、突触丢失,缓解 A β 诱导的神经元毒性并且抑制毒性物质产生和线粒体膜电位丢失。

Corona 等^[32]同样选取 3xTg-AD 小鼠通过对其补充左旋肌肽后,检测出线粒体复合物 I/II/IV 水平增加,且 AD 中与年龄相关的线粒体功能紊乱得到缓解,最终显著减少海马胞内 A β 聚集。

2.3.2 作用于突触的药物:研究证实 3xTg-AD 小鼠能够表现出基底神经元传导损伤,LTP/PPF 受损,所以可以用于探究作用于突触的药物。通过应用 3xTg-AD 小鼠作为动物模型,发现美金刚能够减少细胞体树突积聚,通过调节 NMDA 受体阻止 A β 诱导的对 LTP 的抑制作用^[24];选择性 5-氧合酶激活蛋白抑制剂 MK591 可以在 3xTg-AD 小鼠产生明显神经病理学变化之前缓解突触功能紊乱,表现为逆转

LTP 的明显降低^[13]; MitoQ 亦能够拮抗突触素降低, 减少 3xTg-AD 小鼠皮质内突触丢失^[31]; 抗抑郁药阿米替林能够提高 3xTg-AD 小鼠海马中突触前/后蛋白(如 synapsinI, PSD95)的表达, 提示阿米替林能够缓解突触损伤^[22]。

2.3.3 抑制神经炎症的药物: 神经炎症是 AD 的病理特征之一, 由于 3xTg-AD 小鼠能高度模仿 AD 的病理变化, 因此, 仍旧有研究者使用该模型以探讨作用于神经炎症的药物的药理学机制。Parachikova 等^[33]研究发现, 广谱四环类抗生素米诺环素能够通过显著降低多种神经炎症因子(如 TNF α , IL6 等), 降低不可溶 A β 和可溶性 A β 小纤维的水平, 改善海马、皮层、杏仁核相关的学习记忆缺陷。

3 结论

3xTg-AD 小鼠模型目前主要被应用于药物的药效学评价和药理学研究。作为药效学评价的动物模型, 3xTg-AD 小鼠在 A β 和 tau 蛋白方面病理表现完整, 适合大部分抗 AD 药物研究。此外, 针对其它药物作用靶点的药理学研究(如线粒体、突触损伤、炎症)该模型也适用。AD 发病机制复杂, 多靶点药物已逐渐成为研究主流, 3xTg-AD 小鼠能在同一模型中表现出多种病理变化, 是研究多靶点药物理想的动物模型, 将逐渐受到研究者的重视。

参考文献:

[1] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990 – 2010: a systematic review and analysis [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2016 – 2023.

[2] Li W, Yu J, Liu Y, et al. Elevation of brain magnesium prevents synaptic loss and reverses cognitive deficits in Alzheimer disease mouse model [J]. *Mol Brain*, 2014, 7(1): 65.

[3] Beal MF. Mitochondria and neurodegeneration [J]. *Novartis Found Symp*, 2007, 287: 183 – 192.

[4] Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, et al. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction [J]. *Neuron*, 2003, 39(3): 409 – 421.

[5] Billings LM, Oddo S, Green KN, et al. Intraneuronal Abeta causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice [J]. *Neuron*, 2005, 45(5): 675 – 688.

[6] Resende R, Moreira PI, Proenca T, et al. Brain oxidative stress in a triple-transgenic mouse model of Alzheimer disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44(12): 2051 – 2057.

[7] Yao J, Irwin RW, Zhao L, et al. Mitochondrial bioenergetic deficit precedes Alzheimer's pathology in female mouse model of

Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(34): 14670 – 14675.

[8] Gimenez-Llort L, Blazquez G, Canete T, et al. Modeling behavioral and neuronal symptoms of Alzheimer's disease in mice: a role for intraneuronal amyloid [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2007, 31(1): 125 – 147.

[9] Oddo S, Caccamo A, Kitazawa M, et al. Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(8): 1063 – 1070.

[10] Sterniczuk R, Dyck RH, Laferla FM, et al. Characterization of the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease: part 1. Circadian changes [J]. *Brain Res*, 2010, 1348: 139 – 148.

[11] Green KN, Khashwji H, Estrada T, et al. ST101 induces a novel 17 kDa APP cleavage that precludes A β generation in vivo [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(5): 831 – 844.

[12] Baglietto-Vargas D, Medeiros R, Martinez-Coria H, et al. Mifepristone alters amyloid precursor protein processing to preclude amyloid Beta and also reduces tau pathology [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(5): 357 – 366.

[13] Giannopoulos PF, Chu J, Joshi YB, et al. 5-lipoxygenase activating protein reduction ameliorates cognitive deficit, synaptic dysfunction, and neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(5): 348 – 356.

[14] Allinson TM, Parkin ET, Turner AJ, et al. ADAMs family members as amyloid precursor protein alpha-secretases [J]. *J Neurosci Res*, 2003, 74(3): 342 – 352.

[15] Caccamo A, Oddo S, Billings LM, et al. M1 receptors play a central role in modulating AD-like pathology in transgenic mice [J]. *Neuron*, 2006, 49(5): 671 – 682.

[16] Peng Y, Sun J, Hon S, et al. L-3-n-butylphthalide improves cognitive impairment and reduces amyloid-beta in a transgenic model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(24): 8180 – 8189.

[17] Sakai K, Yamada M. [Abeta immunotherapy for Alzheimer's disease] [J]. *Brain Nerve*, 2013, 65(4): 461 – 468.

[18] Mamikonyan G, Necula M, Mkrtchyan M, et al. Anti-A β ₁₋₁₁ antibody binds to different β -amyloid species, inhibits fibril formation, and disaggregates preformed fibrils but not the most toxic oligomers [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(31): 22376 – 22386.

[19] Caruso D, Barron AM, Brown MA, et al. Age-related changes in neuroactive steroid levels in 3xTg-AD mice [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(4): 1080 – 1089.

[20] Rosario ER, Carroll JC, Oddo S, et al. Androgens regulate the development of neuropathology in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(51): 13384 – 13389.

[21] Rozzini L, Chilovi BV, Conti M, et al. Efficacy of SSRIs on cognition of Alzheimer's disease patients treated with cholinesterase inhibitors [J]. *Int Psychogeriatr*, 2010, 22(1): 114 – 119.

[22] Chadwick W, Mitchell N, Carroll J, et al. Amitriptyline-

- mediated cognitive enhancement in aged 3xTg Alzheimer's disease mice is associated with neurogenesis and neurotrophic activity [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21660.
- [23] Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, et al. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 702-716.
- [24] Martinez-Coria H, Green KN, Billings LM, et al. Memantine improves cognition and reduces Alzheimer's-like neuropathology in transgenic mice [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(2): 870-880.
- [25] Pinnen F, Sozio P, Cacciatore I, et al. Ibuprofen and glutathione conjugate as a potential therapeutic agent for treating Alzheimer's disease [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2011, 344(3): 139-148.
- [26] Mckee AC, Carreras I, Hossain L, et al. Ibuprofen reduces Abeta, hyperphosphorylated tau and memory deficits in Alzheimer mice [J]. *Brain Res*, 2008, 1207: 225-236.
- [27] Medina DX, Caccamo A, Oddo S. Methylene blue reduces abeta levels and rescues early cognitive deficit by increasing proteasome activity [J]. *Brain Pathol*, 2011, 21(2): 140-149.
- [28] Gong EJ, Park HR, Kim ME, et al. Morin attenuates tau hyperphosphorylation by inhibiting GSK3 β [J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 44(2): 223-230.
- [29] Caccamo A, Oddo S, Tran LX, et al. Lithium reduces tau phosphorylation but not A β or working memory deficits in a transgenic model with both plaques and tangles [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(5): 1669-1675.
- [30] Green KN, Steffan JS, Martinez-Coria H, et al. Nicotinamide restores cognition in Alzheimer's disease transgenic mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-phosphotau [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(45): 11500-11510.
- [31] McManus MJ, Murphy MP, Franklin JL. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ prevents loss of spatial memory retention and early neuropathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(44): 15703-15715.
- [32] Corona C, Frazzini V, Silvestri E, et al. Effects of dietary supplementation of carnosine on mitochondrial dysfunction, amyloid pathology, and cognitive deficits in 3xTg-AD mice [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17971.
- [33] Parachikova A, Vasilevko V, Cribbs DH, et al. Reductions in amyloid-beta-derived neuroinflammation, with minocycline, restore cognition but do not significantly affect tau hyperphosphorylation [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21(2): 527-542.

[修回日期]2014-11-22

(上接第 41 页)

与对照组相比,辐射后正常饲料及枸杞饲料组外周血中造血干细胞比例显著升高,枸杞饲料组又显著高于正常饲料组(图 6B),这说明辐射损伤动员造血干细胞,枸杞也促进了骨髓造血干细胞的动员。同时,枸杞饲料组骨髓长期造血干细胞、短期造血干细胞及多潜能祖细胞均显著减少(图 6C),而淋系及髓系共同祖细胞显著增多(图 5),说明枸杞促进造血干细胞的分化。

3 讨论

枸杞是常用滋补性中药,具有滋补和增强免疫功能的作用,具有广泛用途。枸杞多糖是枸杞中最主要的活性成分,具有促进免疫、抗衰老等多种功能^[1-4]。甜菜碱是枸杞中主要的生物碱之一,在脂质代谢中有重要作用。枸杞色素是存在于枸杞浆果中的各类呈色物质,是枸杞籽的重要生理活性成分,很多研究证明枸杞色素具有提高人体免疫功能、预防和抑制肿瘤及预防动脉粥样硬化等作用^[8]。本研究发现,枸杞在辐射损伤后造血系统的修复中起重要作用。枸杞可以动员骨髓造血干细胞进入外周血,同时促进其分化为各系造血祖细胞,并促进成熟 B 细胞进入血液,加快辐射损伤后

成熟血细胞水平的恢复,提高机体免疫功能。

参考文献:

- [1] 罗琼,闫俊,李瑾玮,等. 纯品枸杞多糖对小鼠免疫功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 1999, 19(1): 38-41.
- [2] 闫秀英,许志华,韩丽莎,等. 枸杞子对四氯化碳致大鼠肝脂类过氧化作用的抑制 [J]. *包头医学院学报*, 1998, 14(1): 7-9.
- [3] 李明,张凤英. 枸杞子对成年大白鼠血超氧化物歧化酶活性影响的研究 [J]. *宁夏医学院学报*, 1993, 15(1): 67.
- [4] 石瑞如,刘艳红,赵胜利,等. 人参、枸杞子对老年大鼠心肌 β 受体的影响 [J]. *中草药*, 1998, 29(6): 389-390.
- [5] Chen J, Astle CM, Harrison DE. Genetic regulation of primitive hematopoietic stem cell senescence [J]. *Expe Hematol*, 2000, 28: 442-450.
- [6] Mandal PK, Blanpain C, Rossi DJ. DNA damage response in adult stem cells: pathways and consequences [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12: 198-202.
- [7] Pietras EM, Warr MR, Passegue E. Cell cycle regulation in hematopoietic stem cells [J]. *J Cell Biol*, 2011, 195: 709-720.
- [8] 霍超,徐桂花. 枸杞生理功效和活性成分的研究进展 [J]. *中国食物与营养*, 2007, 13(11): 50-53.

[修回日期]2014-11-04