

阿尔茨海默病记忆障碍的基础实验模型研究

胡祥烽¹, 丁洁莹¹, 车土玲¹, 林俊², 苏裕盛^{1,3*}

¹宁德师范学院医学院, 福建 宁德

²海南医学院临床学院, 海南 海口

³宁德师范学院毒物与药物毒理学重点实验室, 福建 宁德

收稿日期: 2023年9月1日; 录用日期: 2023年11月1日; 发布日期: 2023年11月8日

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是具有复杂病理特征的疾病, AD在病情发展过程中会对患者脑部造成不可逆的损害而导致记忆障碍, 记忆缺失对正常生活有着影响, 而且AD多发于老年人群体。对于日益加剧的人口老龄化现象, 存在着极大的风险隐患。进行尸检样本的解剖研究对现阶段研究AD已经十分局限, 进行动物模型研究可以寻求新突破口, 在实验室中, 可以通过细胞离体培养、转基因动物、特定环境设置、手术处理改变特定物质分泌等手段, 直接明了地观测受试动物机体中各种有关物质的变化, 例如淀粉样蛋白、神经原纤维缠结、 γ 分泌酶、炎症因子等与AD相关的物质的活性与水平, 为后续开展针对性治疗奠定理论基础。此外, 这些实验模型研究可帮助更好地理解该疾病的病理学机制, 并为临床治疗提供思路。

关键词

阿尔茨海默病, 记忆障碍, 模型研究

Basic Experimental Model of Memory Impairment in Alzheimer's Disease

Xiangfeng Hu¹, Jieying Ding¹, Tuling Che¹, Jun Lin², Yusheng Su^{1,3*}

¹School of Medicine, Ningde Normal University, Ningde Fujian

²Clinical College, Hainan Medical University, Haikou Hainan

³Key Laboratory of Toxicology and Drug Toxicology, Ningde Normal University, Ningde Fujian

Received: Sep. 1st, 2023; accepted: Nov. 1st, 2023; published: Nov. 8th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 胡祥烽, 丁洁莹, 车土玲, 林俊, 苏裕盛. 阿尔茨海默病记忆障碍的基础实验模型研究[J]. 自然科学, 2023, 11(6): 917-925. DOI: 10.12677/ojns.2023.116110

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a disease with complex pathological characteristics, AD will cause irreversible damage to the patient's brain during the development of the disease, resulting in memory impairment, memory loss has an impact on normal life, and AD is more common in the elderly. For the increasingly aging population phenomenon, there are great risks and hidden dangers. The anatomical study of autopsy samples has been very limited to the current research on AD, and the study of animal models can seek a new breakthrough. In the laboratory, the changes of various related substances in the body of tested animals can be directly and clearly observed by means of cell culture *in vitro*, transgenic animals, specific environmental settings, and surgical treatment to change the secretion of specific substances. For example, the activity and level of amyloid protein, neurofibrillary tangles, gamma secretase, inflammatory factors and other substances related to AD lay a theoretical foundation for subsequent targeted treatment. In addition, these experimental model studies can help better understand the pathological mechanisms of the disease and provide ideas for clinical treatment.

Keywords

Alzheimer's Disease, Memory Disorder, Model Study

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在世界范围内, 每年有近 10 万新发失智病例, 而阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的 [1]。现阶段还未研发出可以治愈 AD 的特效药。AD 是一种神经退行性疾病, 具有多方面的神经病理学特征, 包括淀粉样蛋白(Amyloid beta-protein, A β)、神经原纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)和神经炎症[2]。AD 失智的风险随着从正常认知无 A β 积累进展到早期神经变性并随后发展为轻度认知障碍而增加。对于 A β 蓄积和神经变性的患者, AD 失智的终生风险估计为女性 41.9%, 男性为 33.6% [3]。

目前的 AD 诊断方法依赖于认知测试, 成像技术和脑脊液水平的 A β , 总 tau 蛋白和高磷酸化 tau [4]。但是, 在阿尔茨海默病病理学作为合并症存在的其他脑部疾病中, 可以观察到生物标志物的阳性阿尔茨海默病模式[5]。这些诊断方法需要准确的 AD 病理标志物数据支持以及进行相似病症的筛除, 造成 AD 针对性的研究存在着困难。这时建立起各种人体以外的相关模型的研究就显得十分必要, 一方面有助于对 AD 的预防和治愈提供一种新思路, 另一方面这些实验模型具有更加经济、获取便利、操作简单等特点。本文就对细胞、鼠类、灵长类(human primates, HPs)、斑马鱼的 AD 病情中记忆障碍的模型研究进行探讨。

2. AD 致病机制

AD 是一种复杂的、多因素的、不可改变的、进行性的神经退行性老年疾病[6]。AD 的病理特征是十分复杂的, 表现为记忆力的衰退、语言功能的逐渐丧失、运动能力的减弱等, 且病情进程时间长, 一经发现只能进行治疗缓解因罹患 AD 而对病人机体及日常生活产生的一些不良影响。AD 的发病机制与细胞

外 $A\beta$ 的积累和细胞内 NFTs 的形成有关[7]。 $A\beta$ 积累后在脑内形成斑块。正常的 tau 蛋白发生磷酸化, 过度磷酸化 tau 组成的 NFTs [8]。吞噬/活化的 AD1-小胶质细胞群体丰度与 $A\beta$ 负荷密切相关, 并定位于 $A\beta$ 斑块, AD2-小胶质细胞丰度与组织磷酸化 tau 负荷密切相关[9]。

神经元中微管功能的破坏是创伤性神经损伤和神经退行性疾病最普遍和最重要的病理特征之一[10]。微管会在这些过程中受到损伤随着微管内被有关蛋白质的聚集堵塞, 信息类物质不能高效进行传递, 导致在一定程度上造成神经网络的瘫痪, 可能会造成脑组织发生不可逆的损伤。在 AD 的病情发展过程中, 相关的脑血管功能障碍, 包括脑血管微结构、血脑屏障完整性、脑血管反应性和脑血流量的改变[11]。血管血脑屏障是血液和大脑之间高度调控的界面, 主要功能是保护中枢神经元[12]。血脑屏障将血液与大脑的细胞外液分开, 在调节大脑功能所需物质的运输方面起着至关重要的作用, 此外, 血脑屏障保护大脑免受血液中异物的侵害[13]。可见血脑屏障损伤会导致外来异物进入脑内使脑组织受到破坏, 这可能进一步加剧 AD 病情的发展, 造成记忆功能的障碍和缺失。

3. 模型研究的意义

模型研究讲究的是简洁性、经济性、实用性。模型具有独特的定位, 可以提供一种工具, 适用于严格的分析、假设生成以及将孤立的体外实验结果与结果联系起来[14]。研究过程的实验假象是需要经过多次试验的, 利用生物更容易控制自身的稳定性, 可以降低偶然性, 并且快捷有效的获取到所需样本。模型研究所用的生物特点在于, 易于在实验室中生长, 生命周期短, 繁殖量多, 样本数量大, 有小而简单的基因组, 可以很容易转化, 变异和交叉[15]。而且易获取样本及进行研究操作。

各种动物模型的适当性不仅取决于物种, 还有模型的使用方式。动物模型在人类疾病的研究中起着不可或缺的作用[16]。构建模型研究使生物的某些微观领域的形态结构宏观化, 能让人们更加准确的辨识出所研究生物的生理活动, 利于生物理论知识系统化。实验动物模型不仅对 AD 发病机制的研究, 还对 AD 药物的开发都非常重要[17]。

3.1. 细胞记忆障碍的模型

细胞是生物体基本的结构和功能单位。对各种脑部细胞的建模研究可以帮助建立起更好的动物实验基础, 为预防和缓解 AD 病情发展做进一步的准备。大脑依赖于彻底协调的能量获取剂, 过程和分子特征, 例如神经血管单位, 星形胶质细胞 - 神经元代谢耦合以及能量底物转运蛋白的细胞分布[18]。

在神经网络中蛋白质发挥着重要作用, 但是 AD 病情中的蛋白质异常就有可能影响到有关细胞的正常生理活动。例如脱蛋白含有富集在神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞和上皮细胞中的细胞标志物, 支持多种细胞类型参与 AD 病理学[19]。而 tau 蛋白驱动 AD 和多种 tau 病的神经元功能障碍[20]。

通过构建神经元细胞模型进行相关蛋白质的活体研究, 进一步了解病理。蛋白质聚集体破坏细胞稳态, 引起与神经变性相关的毒性[21]。这些蛋白破坏了脑部细胞的稳态, 就有可能造成神经元的修复和生成能力出现损伤, 进一步影响到突触结构的完整性。突触传递中活动依赖性的长期变化称为突触可塑性, 是大脑功能的基本过程, 被认为是学习和记忆的细胞基础[22]。有缺陷的神经发生会导致 AD 的记忆衰竭[23]。

3.2. 鼠类记忆障碍的模型

人类疾病的小鼠模型是研究致病机制和测试干预措施和治疗方法的宝贵工具[24]。鼠类样本容量大、繁殖力高、体型小易操作、生命周期较短。这些模型随着时间的推移而发展, 试图更好地再现这种毁灭性疾病的复杂性并提高适用性[25]。

AD 可能是由基因突变引起的, AD 分为散发性和家族性亚型[26]。存在有早老素 1 (Presenilin1, PS1) 或早老素 2 (Presenilin2, PS2) 的突变, γ 分泌酶的催化亚基, 导致家族性 AD (Familial Alzheimer's disease, FAD) [27]。APOE (Apolipoprotein E, APOE) 被广泛接受为散发性阿尔茨海默病的主要危险因素之一, 具有保护性等位基因变异(Apolipoprotein E2, APOE2)和引起风险等的位基因变异(Apolipoprotein E4, APOE4) [28]。在所有 AD 患者中有 40-65% 表达, APOE4 与许多可能与认知障碍有关的病理过程有关, 例如 $A\beta$ 和 tau 病理[29]。

多基因风险评分已经确定, 没有全基因组意义的遗传变异仍然会增加罹患 AD 的遗传风险, 亚阈值风险位点是否以及如何转化为相关疾病途径尚不清楚[30]。目前对 AD 潜在疾病机制的理解仍然不完整。转基因小鼠模型已被用于破译 AD 的病理机制[31]。

3.2.1. 鼠类模型关于 PS 等位基因的记忆障碍模型

PS 形成 γ 分泌酶复合物的活性亚基, 介导多种 I 型质膜蛋白的蛋白水解清除, PS1、PS2 基因的功能丧失突变是 FAD 的主要原因[32]。PS1 和 PS2 携带~300 个致病突变, 占与非常侵袭性疾病形式相关的所有突变的约 90% [33]。

PS2 不仅参与 γ 分泌酶合成, 而且作为一种多功能蛋白质, 独立于 γ 分泌酶活性, 专门参与几种细胞过程的调节, 例如 Ca^{2+} 信号传导、线粒体功能、细胞间通讯和自噬[34]。 γ 分泌酶参与 $A\beta$ 的分解, 通过对不同方式 PS 基因突变的鼠模型的观察检测, 发现都存在着线粒体功能障碍[35]。分泌酶分解 $A\beta$ 需要线粒体能量的供应, 能量供应与分解机制之间失衡便会使 $A\beta$ 不能及时清除, 发生堆积、聚集导致老年斑块的产生并损伤神经细胞, 使记忆功能下降。而且突变的 PS1 和 PS2 不同地导致 Ca^{2+} 稳态被修饰[36]。 Ca^{2+} 体内平衡对于神经元功能和生存是必不可少的[37]。 Ca^{2+} 稳态的失调可能会使神经元功能的缺失, 诱发 AD 的产生或进一步加剧发展。

3.2.2. 小鼠模型关于 APOE4 基因的记忆障碍模型

APOE4 基因是散发性 AD 的最强遗传危险因素, 已被证明以亚型依赖性方式影响 $A\beta$ 在大脑中的积累[38]。APOE4 基因加剧了 $A\beta$ 在脑中的积累和随后的沉积。LDL 受体相关蛋白 1 (LDL receptor-associated proteins, LRP1) 是 APOE4 基因的受体[39]。

将神经元 LRP1 敲除小鼠与淀粉样蛋白模型 APP/PS1 小鼠和 APOE3 靶向替代(APO3-TR)或 APOE4-TR 小鼠杂交, 与先前的发现一致, 与表达 APOE4 的小鼠相比, 表达 APOE40 的小鼠在 APP/PS42 小鼠海马体中的 $A\beta$ 沉积和不溶物量增加[40]。从中可以确定 APOE4 和 LRP1 在脑 $A\beta$ 代谢中的功能相互作用。神经元坏死在 AD 病理学中发生的时间比以前预期的要早得多, 坏死是由细胞内 $A\beta$ 积累诱导的[41]。神经元的存在与突触功能息息相关, $A\beta$ 是 AD 的主要致病因素之一, $A\beta$ 破坏突触可塑性, 并通过不同的机制诱发突触毒性[42]。突触可塑性形式被广泛认为是学习和记忆的细胞机制[43]。突触损伤影响了记忆功能, 使认知能力下降, 这可能是导致记忆障碍的因素之一。

3.3. 斑马鱼记忆障碍的模型

斑马鱼是对多种成熟的啮齿动物模型的补充, 已成为神经生物学, 精神药理学和毒理学研究以及探索中枢神经系统发病机制的流行翻译模式生物[44]。斑马鱼具有高度保守的生理途径, 这些途径存在于包括哺乳动物在内的高等脊椎动物中, 以及强大的行为库[45]。在神经解剖学和生理学特征与行为之间的明显相关性在与哺乳动物中验证的非常相似。随着基因编辑技术的日益创新, 极大地推动了斑马鱼的科学研究[46]。

成年斑马鱼和幼虫都有几种行为模型来建立认知障碍的各个方面, 包括空间记忆、联想记忆、焦虑

和 AD 中表现出的相似的此类特征[47]。从而斑马鱼能够作为研究 AD 导致的记忆障碍构建可靠且相关的实验模型, 斑马鱼作为筛选不同神经系统疾病的新药的模型的可行性和重要性[48]。还有在微生物群 - 肠道 - 大脑(Microbiome-gut-brain axis, MGBA)方面的研究得到了验证[49]。通过斑马鱼模型可以了解到更为深入的病理状况。

3.3.1. 斑马鱼神经元发生的记忆障碍模型

斑马鱼具有多种实验优势: 外部胚胎发生、快速发育、透明胚胎、短生命周期以及与人类共享的基本神经生物学过程[50]。可以对斑马鱼性状进行改变以模仿各种人类疾病, 包括影响神经系统的疾病。斑马鱼可以再生患病的大脑, 还可以用作研究细胞对 $A\beta$ 毒性的工具, 当中独特改变的途径可以突出神经发生背后的特定机制, 这些机制在人类中不存在[51]。神经发生的过程及病变的观察需要大量的研究数据, 斑马鱼的这种再生机制为此项工作提供了很好的生物体材料。

神经发生的损伤是 AD 中众所周知的病理学, 神经发生是从神经干细胞产生神经元的过程。在整个生命过程中, 新的神经元在成人大脑的齿状回中产生。它们结合在齿状回的颗粒细胞层中, 并整合到海马回路中, AD 的神经发生受损, 导致该疾病的记忆缺陷[52]。神经发生的损伤就可能影响这些因素导致了 AD 的发生, 造成了记忆障碍[53]。在斑马鱼模型研究中, 发现多种渠道对神经发生的调控作用。犬尿酸, 氨基酸色氨酸的代谢物, 通过受体芳烃受体 2 负责调节成年斑马鱼大脑中的神经干细胞可塑性[54]。通过进行单细胞转录发现, $A\beta$ 毒性诱导的白细胞介素-4 通过抑制色氨酸代谢和减少血清素的产生来促进神经干细胞增殖和神经发生[55]。调节氨基酸物质的水平与活性, 可能可以改变神经干细胞的可塑性, 以此来提高神经发生, 预防损伤。

3.3.2. 斑马鱼 MGBA 与记忆障碍的影响

斑马鱼作为研究 MGBA 的动物模型的分子, 遗传和神经行为特征。是一种合适的遗传模型, 结合体内成像能力和整个生物体水平, 可能会揭示 MGBA 相互作用的新机制见解, 特别 AD 等神经系统疾病的背景下[56]。肠道微生物组是居住在胃肠道的复杂微生物群落。MGBA 包括一个双向通信系统, 该系统允许肠道通过神经、内分泌、免疫和代谢信号影响大脑。肠道微生物组的差异与精神和神经系统疾病(包括 AD)有关[57]。人体内的各个器官是相辅相成、协调合作的, 肠道的微生物群主要是是因为饮食的不同会导致变化, 这些变化的发生可能就会导致一些因素通过 MGBA 影响到大脑, 导致一些不良产物的发生。例如可能通过迷走神经、免疫和化学途径影响神经干细胞[58]。

斑马鱼作为筛选各种抗菌药物的强大模型系统, 包括探究斑马鱼对中枢神经系统的影响[59]。针对肠道微生物群的变化, 或许可以为研究 MGBA 提供一个好方法, 通过药物可以改变肠道菌群的组成, 可以抑制或者是促进一些菌群的数量来调节这个网络的联系, 进一步调节大脑和行为过程。

3.4. HPs 记忆障碍的模型

HPs 也被用于生物医学研究, 现在也被作为人类发展的模型而引起关注[60]。随着研究的进展, 啮齿动物和 HPs 之间的物种特有的特征差异已经变得很明显。因为 HPs 在生物化学和神经系统等方面与人类相似, 可见 HPs 的生物学特性更接近人类。具有一些实验动物无法替代的高级脑功能结构及神经活动的优势, 是研究人类神经系统疾病理想的模式动物, 研究的结果更容易推广应用到人类[61]。研究 HPs 大脑行为和认知功能出现的基因和神经机制及过程有着极大的优势, 可建立一个开放的 HPs 研究领域[62]。

乙酰胆碱合成酶胆碱乙酰转移酶(The enzyme choline acetyltransferase, CHAT)是一种重要的胆碱能神经元标志物, CHAT 水平和活性在生理和病理衰老中降低[63]。CHAT 的一种亚型, 82-kDa CHAT, 仅在 HPs 中表达, 主要存在于年轻 HPs 胆碱能神经元的细胞核中, 衰老的 HPs 胆碱能的降低会造成一定程度

的记忆障碍。

狨猴记忆障碍的模型

狨猴作为 HPs 中的一员,因狨猴的自然衰老周期快,大概时间为生长 10~12 年就会变老,是研究 AD 病理在机体不同年龄段进程的一个良好模型。并且狨猴易于处理,复杂的大脑结构以及随着年龄的增长而发生自发的 $A\beta$ 和磷酸化 tau 聚集体而脱颖而出[64]。此外,狨猴表现出与人类失智风险增加相关的生理适应和代谢改变。

在 AD 病理中 $A\beta$ 病与炎症相关联, $A\beta$ 的积累会引起局部组织的炎症,而往往这些炎症位于脑部组织,如此往复渐渐地就有可能对脑部的神经细胞、胶质细胞等造成不可逆的影响。炎症对 AD 易感性的增加可以部分解释为 IL-1 β 对淀粉样变性的直接作用,此外,LPS 注射促炎性 M1 表型小胶质细胞反应直接导致淀粉样变,表明 M1 炎症具有促 $A\beta$ 作用[64]。对于 $A\beta$ 的消除以及预防 $A\beta$ 过度积累所引发的炎症反应是 AD 病理上的一个重要突破口,从狨猴的模型研究中可以对此过程进行药物干预或非药物干预。

4. 总结与展望

模型研究逐渐成为探究罹患 AD 患者发生记忆障碍机理的重要手段,对动物模型的研究可以在一定程度上突破对尸体样本的解剖化验存在的局限与不足。AD 病情进展时的机理变化,如各种物质在脑部或是各类器官的活性与水平、造成的一系列生化反应等生物活性状态是不能从无生命的样本中获取的,要通过进行各种活体实验探究 AD 的记忆障碍产生的影响,这就需要依靠大量的动物实验模型来更加深入地了解 AD 的发病机制和有效的治疗方法,通过对动物模型的活体实验、活体解剖、行为观察、药物试验等方式,目前已经在动物模型实验中取得了较为可观的成果。

值得反思的是,这些动物模型研究都是在实验室中进行的,在环境方面比自然界要好得多,这就可能导致一些要素被忽略了,而且都有一些不足之处。从培养细胞模型研究一些 AD 病理变化的历程存在着欠缺,因为生物体的功能和构造是协调统一的,对这种病理变化的来源和去处仍需进一步研究。对于鼠类来说,适应性比较好,由于基因组与人类的差异,可能要大量实验材料进行筛选。对于 HPs 来说与人类有着极大的相似性,随着从自然环境到实验室环境的变化所导致的不适应,可能会使 HPs 患有抑郁、焦虑等负面情绪,这就不利于实验研究的开展。虽然动物模型可能不是十分完美的,在模型身上的实验结果对 AD 病理的发掘,以及进行下一步的临床研究有着很大的价值。通过这些动物模型所提供的宝贵资料,有助于对症下药,进行一些干预治疗和实际应用。

基金项目

本文获 2022 年宁德师范学院引进人才项目基金(2022Y24)及 2021 年福建省社科基金西部扶持项目(FJ2021X023)支持。

参考文献

- [1] Qiu, S., Miller, M.I., Joshi, P.S., *et al.* (2022) Multimodal Deep Learning for Alzheimer's Disease Dementia Assessment. *Nature Communications*, **13**, Article No. 3404. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31037-5>
- [2] Jorfi, M., Maaser-Hecker, A. and Tanzi, R.E. (2023) The Neuroimmune Axis of Alzheimer's Disease. *Genome Medicine*, **15**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s13073-023-01155-w>
- [3] Tahami, M.A., Byrnes, M.J., White, L.A., *et al.* (2022) Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. *Neurology and Therapy*, **11**, 553-569. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00338-8>
- [4] Chang, C.H., Lin, C.H. and Lane, H.Y. (2021) Machine Learning and Novel Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 2761. <https://doi.org/10.3390/ijms22052761>

- [5] Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G.B., *et al.* (2021) Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: Recommendations of the International Working Group. *The Lancet Neurology*, **20**, 484-496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
- [6] Athar, T., Al, B.K. and Khan, S.A. (2021) Recent Advances on Drug Development and Emerging Therapeutic Agents for Alzheimer's Disease. *Molecular Biology Reports*, **48**, 5629-5645. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06512-9>
- [7] Ling, T.S., Chandrasegaran, S., Xuan, L.Z., *et al.* (2021) The Potential Benefits of Nanotechnology in Treating Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 5550938. <https://doi.org/10.1155/2021/5550938>
- [8] Hanslik, K.L. and Ulland, T.K. (2020) The Role of Microglia and the Nlrp3 Inflammasome in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article ID: 570711. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.570711>
- [9] Gerrits, E., Brouwer, N., Kooistra, S.M., *et al.* (2021) Distinct Amyloid- β and Tau-Associated Microglia Profiles in Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica*, **141**, 681-696. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02263-w>
- [10] Huang, L., Peng, Y., Tao, X., *et al.* (2022) Microtubule Organization Is Essential for Maintaining Cellular Morphology and Function. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 1623181. <https://doi.org/10.1155/2022/1623181>
- [11] Li, S., Wang, C., Wang, Z., *et al.* (2021) Involvement of Cerebrovascular Abnormalities in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease: An Adrenergic Approach. *Aging*, **13**, 21791-21806. <https://doi.org/10.18632/aging.203482>
- [12] Galea, I. (2021) The Blood-Brain Barrier in Systemic Infection and Inflammation. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 2489-2501. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00757-x>
- [13] Alahmari, A. (2021) Blood-Brain Barrier Overview: Structural and Functional Correlation. *Neural Plasticity*, **2021**, Article ID: 6564585. <https://doi.org/10.1155/2021/6564585>
- [14] Banwarth-Kuhn, M. and Sindi, S. (2020) How and Why to Build a Mathematical Model: A Case Study Using Prion Aggregation. *Journal of Biological Chemistry*, **295**, 5022-5035. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.009851>
- [15] Cesarino, I., Dello, I.R., Kirschner, G.K., *et al.* (2020) Plant Science's Next Top Models. *Annals of Botany*, **126**, 1-23. <https://doi.org/10.1093/aob/mcaa063>
- [16] Chen, J., Liao, S., Xiao, Z., *et al.* (2022) The Development and Improvement of Immunodeficient Mice and Humanized Immune System Mouse Models. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1007579. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1007579>
- [17] 盛哲津, 李利妹. 阿尔茨海默病动物模型的研究进展[J]. *实验动物与比较医学*, 2022, 42(4): 342-350.
- [18] Ardanaz, C.G., Ramirez, M.J. and Solas, M. (2022) Brain Metabolic Alterations in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3785. <https://doi.org/10.3390/ijms23073785>
- [19] Bai, B., Vanderwall, D., Li, Y., *et al.* (2021) Proteomic Landscape of Alzheimer's Disease: Novel Insights into Pathogenesis and Biomarker Discovery. *Molecular Neurodegeneration*, **16**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00474-z>
- [20] Tracy, T.E., Madero-Perez, J., Swaney, D.L., *et al.* (2022) Tau Interactome Maps Synaptic and Mitochondrial Processes Associated with Neurodegeneration. *Cell*, **185**, 712-728. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.041>
- [21] Sarraf, S.A., Shah, H.V., Kanfer, G., *et al.* (2020) Loss of TAX1BP1-Directed Autophagy Results in Protein Aggregate Accumulation in the Brain. *Molecular Cell*, **80**, 779-795. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.10.041>
- [22] Durkee, C., Kofuji, P., Navarrete, M., *et al.* (2021) Astrocyte and Neuron Cooperation in Long-Term Depression. *Trends in Neurosciences*, **44**, 837-848. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.07.004>
- [23] Mishra, R., Phan, T., Kumar, P., *et al.* (2022) Augmenting Neurogenesis Rescues Memory Impairments in Alzheimer's Disease by Restoring the Memory-Storing Neurons. *Journal of Experimental Medicine*, **219**, e20220391. <https://doi.org/10.1084/jem.20220391>
- [24] Forner, S., Kawauchi, S., Balderrama-Gutierrez, G., *et al.* (2021) Systematic Phenotyping and Characterization of the 5xFAD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Scientific Data*, **8**, Article No. 270. <https://doi.org/10.1038/s41597-021-01054-y>
- [25] Sanchez-Varo, R., Mejias-Ortega, M., Fernandez-Valenzuela, J.J., *et al.* (2022) Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease: An Integrative Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 5404. <https://doi.org/10.3390/ijms23105404>
- [26] Lopez-Toledo, G., Silva-Lucero, M.D., Herrera-Diaz, J., *et al.* (2022) Patient-Derived Fibroblasts with Presenilin-1 Mutations, That Model Aspects of Alzheimer's Disease Pathology, Constitute a Potential Object for Early Diagnosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article ID: 921573.
- [27] Arber, C., Lovejoy, C., Harris, L., *et al.* (2021) Familial Alzheimer's Disease Mutations in PSEN1 Lead to Premature

- Human Stem Cell Neurogenesis. *Cell Reports*, 34, Article ID: 108615. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108615>
- [28] Endres, K. (2021) Apolipoprotein A1, the Neglected Relative of Apolipoprotein E and Its Potential role in Alzheimer's Disease. *Neural Regeneration Research*, **16**, 2141-2148. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.310669>
- [29] Pires, M. and Rego, A.C. (2023) Apoe4 and Alzheimer's Disease Pathogenesis-Mitochondrial Deregulation and Targeted Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 778. <https://doi.org/10.3390/ijms24010778>
- [30] Sierksma, A., Lu, A., Mancuso, R., et al. (2020) Novel Alzheimer Risk Genes Determine the Microglia Response to Amyloid- β But Not to TAU Pathology. *EMBO Molecular Medicine*, **12**, e10606. <https://doi.org/10.15252/emmm.201910606>
- [31] Ittner, L.M., Klugmann, M. and Ke, Y.D. (2019) Adeno-Associated Virus-Based Alzheimer's Disease Mouse Models and Potential New Therapeutic Avenues. *British Journal of Pharmacology*, **176**, 3649-3665. <https://doi.org/10.1111/bph.14637>
- [32] Sanchez-Hidalgo, A.C., Arias-Aragon, F., Romero-Barragan, M.T., et al. (2022) Selective Expression of the Neurexin Substrate for Presenilin in the Adult Forebrain Causes Deficits in Associative Memory and Presynaptic Plasticity. *Experimental Neurology*, **347**, Article ID: 113896. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113896>
- [33] Hernandez-Sapiens, M.A., Reza-Zaldivar, E.E., Marquez-Aguirre, A.L., et al. (2022) Presenilin Mutations and Their Impact on Neuronal Differentiation in Alzheimer's Disease. *Neural Regeneration Research*, **17**, 31-37. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.313016>
- [34] Pizzo, P., Basso, E., Filadi, R., et al. (2020) Presenilin-2 and Calcium Handling: Molecules, Organelles, Cells and Brain Networks. *Cells*, **9**, Article 2166. <https://doi.org/10.3390/cells9102166>
- [35] Ledo, J.H., Liebmann, T., Zhang, R., et al. (2021) Presenilin 1 Phosphorylation Regulates Amyloid-Beta Degradation by Microglia. *Molecular Psychiatry*, **26**, 5620-5635. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0856-8>
- [36] Galla, L., Redolfi, N., Pozzan, T., et al. (2020) Intracellular Calcium Dysregulation by the Alzheimer's Disease-Linked Protein Presenilin 2. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 770. <https://doi.org/10.3390/ijms21030770>
- [37] Huang, D.X., Yu, X., Yu, W.J., et al. (2022) Calcium Signaling Regulated by Cellular Membrane Systems and Calcium Homeostasis Perturbed in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article ID: 834962. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.834962>
- [38] Mahan, T.E., Wang, C., Bao, X., et al. (2022) Selective Reduction of Astrocyte apoE3 and apoE4 Strongly Reduces A β Accumulation and Plaque-Related Pathology in a Mouse Model of Amyloidosis. *Mol Neurodegener*, **17**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00516-0>
- [39] Kothari, S., Bala, N., Patel, A.B., et al. (2021) The LDL Receptor Binding Domain of Apolipoprotein E Directs the Relative Orientation of Its C-Terminal Segment in Reconstituted Nascent HDL. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1863**, Article ID: 183618. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2021.183618>
- [40] Tachibana, M., Holm, M.L., Liu, C.C., et al. (2019) APOE4-Mediated Amyloid-Beta Pathology Depends on Its Neuronal Receptor LRP1. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 1272-1277. <https://doi.org/10.1172/JCI124853>
- [41] Okazawa, H. (2021) Intracellular Amyloid Hypothesis for Ultra-Early Phase Pathology of Alzheimer's Disease. *Neuropathology*, **41**, 93-98. <https://doi.org/10.1111/neup.12738>
- [42] Zhang, C., Xue, P., Zhang, H., et al. (2022) Gut Brain Interaction Theory Reveals Gut Microbiota Mediated Neurogenesis and Traditional Chinese Medicine Research Strategies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 1072341. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1072341>
- [43] Zhang, H., Ben, Z.Y., Zhang, H., et al. (2021) Rho Signaling in Synaptic Plasticity, Memory, and Brain Disorders. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 729076. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.729076>
- [44] Kolesnikova, T.O., Demin, K.A., Costa, F.V., et al. (2022) Towards Zebrafish Models of CNS Channelopathies. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 13979. <https://doi.org/10.3390/ijms232213979>
- [45] Rosa, J., Lima, C. and Lopes-Ferreira, M. (2022) Zebrafish Larvae Behavior Models as a Tool for Drug Screenings and Pre-Clinical Trials: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 6647. <https://doi.org/10.3390/ijms23126647>
- [46] Li, Y., Jia, Z., Zhang, S., et al. (2021) Progress in Gene-Editing Technology of Zebrafish. *Biomolecules*, **11**, Article 1300. <https://doi.org/10.3390/biom11091300>
- [47] Shenoy, A., Banerjee, M., Upadhyay, A., et al. (2022) The Brilliance of the Zebrafish Model: Perception on Behavior and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **16**, Article ID: 861155. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.861155>

- [48] Saluja, D., Jhanji, R., Kaushal, S., *et al.* (2021) Importance of Zebrafish as an Efficient Research Model for the Screening of Novel Therapeutics in Neurological Disorders. *CNS & Neurological Disorders*, **20**, 145-157. <https://doi.org/10.2174/1871527319666201207211927>
- [49] James, D.M., Davidson, E.A., Yanes, J., *et al.* (2021) The Gut-Brain-Microbiome Axis and Its Link to Autism: Emerging Insights and the Potential of Zebrafish Models. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 662916. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.662916>
- [50] Espino-Saldana, A.E., Rodriguez-Ortiz, R., Pereida-Jaramillo, E., *et al.* (2020) Modeling Neuronal Diseases in Zebrafish in the Era of CRISPR. *Current Neuropharmacology*, **18**, 136-152. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666191001145550>
- [51] Cosacak, M.I., Bhattarai, P., De Jager, P.L., *et al.* (2022) Single Cell/Nucleus Transcriptomics Comparison in Zebrafish and Humans Reveals Common and Distinct Molecular Responses to Alzheimer's Disease. *Cells*, **11**, Article 1807. <https://doi.org/10.3390/cells11111807>
- [52] Disouky, A. and Lazarov, O. (2021) Adult Hippocampal Neurogenesis in Alzheimer's Disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **177**, 137-156. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.09.002>
- [53] Siddiqui, T., Bhattarai, P., Popova, S., *et al.* (2021) KYNA/Ahr Signaling Suppresses Neural Stem Cell Plasticity and Neurogenesis in Adult Zebrafish Model of Alzheimer's Disease. *Cells*, **10**, Article 2748. <https://doi.org/10.3390/cells10102748>
- [54] Bhattarai, P., Cosacak, M.I., Mashkaryan, V., *et al.* (2020) Neuron-Glia Interaction through Serotonin-BDNF-NGFR Axis Enables Regenerative Neurogenesis in Alzheimer's Model of Adult Zebrafish Brain. *PLOS BIOLOGY*, **18**, e3000585. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000585>
- [55] Lee, J.G., Cho, H.J., Jeong, Y.M., *et al.* (2021) Genetic Approaches Using Zebrafish to Study the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurological Disorders. *Cells*, **10**, Article 566. <https://doi.org/10.3390/cells10030566>
- [56] Murray, E.R., Kemp, M. and Nguyen, T.T. (2022) The Microbiota-Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease: A Review of Taxonomic Alterations and Potential Avenues for Interventions. *Archives of Clinical Neuropsychology*, **37**, 595-607. <https://doi.org/10.1093/arclin/acac008>
- [57] Zhang, H., Jiang, X., Ma, L., *et al.* (2022) Role of Abeta in Alzheimer's-Related Synaptic Dysfunction. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article ID: 964075. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.964075>
- [58] Kotova, M.M., Galstyan, D.S., Kolesnikova, T.O., *et al.* (2023) Understanding CNS Effects of Antimicrobial Drugs Using Zebrafish Models. *Veterinary Sciences*, **10**, Article 96. <https://doi.org/10.3390/vetsci10020096>
- [59] Nakamura, T., Fujiwara, K., Saitou, M., *et al.* (2021) Non-Human Primates as a Model for Human Development. *Stem Cell Reports*, **16**, 1093-1103. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.03.021>
- [60] 李乙江, 肖文娟, 赵玲, 等. 灵长类动物在人类神经系统疾病动物模型中的应用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2022, 49(5): 849-857.
- [61] Tramacere, A. and Iriki, A. (2021) A Novel Mind-Set in Primate Experimentation: Implications for Primate Welfare. *Animal Models and Experimental Medicine*, **4**, 343-350. <https://doi.org/10.1002/ame2.12190>
- [62] Alqot, H.E. and Rylett, R.J. (2023) A Novel Transgenic Mouse Model Expressing Primate-Specific Nuclear Choline Acetyltransferase: Insights into Potential Cholinergic Vulnerability. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 3037. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30155-4>
- [63] Perez-Cruz, C. and Rodriguez-Callejas, J.D. (2023) The Common Marmoset as a Model of Neurodegeneration. *Trends in Neurosciences*, **46**, 394-409. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.02.002>
- [64] Philippens, I. and Langermans, J. (2021) Preclinical Marmoset Model for Targeting Chronic Inflammation as a Strategy to Prevent Alzheimer's Disease. *Vaccines*, **9**, Article 388. <https://doi.org/10.3390/vaccines9040388>