

- [8] 李向莲,杨拯,徐艳. 生长相关蛋白 43 与脊髓损伤. 广东医学, 2009, 30(11): 1750-1752.
- [9] Donovan SL, McCasland JS. GAP-43 is critical for normal targeting of thalamocortical and corticothalamic, but not trigeminothalamic axons in the whisker barrel system. Somatosens Mot Res, 2008, 25(1): 33-47.
- [10] Fantinelli JC, Mosca SM. Comparative effects of ischemic pre and postconditioning on ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats (SHR). Mol Cell Biochem, 2007, 296(1-2): 45-51.
- [11] Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart. Circulation, 2005, 112(14): 2143-2148.
- [12] Luo W, Li B, Lin G, et al. Postconditioning in cardiac surgery for tetralogy of fallot. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 133(5): 1373-1374.
- [13] Mockford KA, Girn HR, Homer-Vanniasinkam S. Postconditioning: current controversies and clinical implications. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2009, 37(4): 437-442.
- [14] 李美艺,张颜波,牛敬忠. 缺血后适应在缺血性脑损伤中脑保护作用及机制研究进展. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(5): 473-474.
- [15] Zhao H, Sapolsky RM, Steinberg GK. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab, 2006, 26(9): 1114-1121.
- [16] Xing B, Chen H, Zhang M, et al. Ischemic post-conditioning protects brain and reduces inflammation in a rat model of focal cerebral ischemia/reperfusion. J Neurochem, 2008, 105(5): 1737-1745.
- [17] 谭慧敏,李燕,朱榆红. 后适应对缺血性脑损伤神经保护的策略及分子机制. 国际神经病学神经外科学杂志, 2011, 38(3): 269-273.
- [18] Ren C, Gao X, Niu N, et al. Delayed postconditioning protects against focal ischemic brain injury in rats. PLoS One, 2008, 3(12): 3851.
- [19] Burda J, Danielisova V, Nemethova M, et al. Delayed postconditioning initiates additive mechanism necessary for survival of selectively vulnerable neurons after transient ischemia in rat brain. Cell Mol Neurobiol, 2006, 26(7/8): 1141-1151.
- [20] Wang JY, Shen J, Gao Q, et al. Ischemic postconditioning protects against global cerebral ischemia/reperfusion-induced injury in rats. Stroke, 2008, 39(3): 983-990.
- [21] Muranyi M, Li PA. Bongkrekic acid ameliorates ischemic neuronal death in the cortex by preventing cytochrome c release and inhibiting astrocyte activation. Neurosci Lett, 2005, 384(3): 277-281.
- [22] Gao X, Zhang H, Takahashi T, et al. The Akt signaling pathway contributes to postconditioning protection against stroke; the protection is associated with the MAPK and PKC pathways. J Neurochem, 2008, 105(3): 943-955.
- [23] Pignataro G, Meller R, Inoue K, et al. In vivo and in vitro characterization of a novel neuroprotective strategy for stroke: ischemic postconditioning. J Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28(2): 232-241.
- [24] Falcao AL, Reutens DC, Markus R, et al. The resistance to ischemia of white and gray matter after stroke. Ann Neurol, 2004, 5(56): 695-701.

表面等离子共振技术在阿尔茨海默病相关研究中的应用

葛金芳 综述 黄晓晖 审校

安徽医科大学药学院,安徽省合肥市 230032

摘要:表面等离子共振是近年来迅速发展的用于分析生物分子相互作用的一项技术。该技术无需标记、特异性强、灵敏度高、样品用量小,可实现在线连续实时检测,被广泛应用于蛋白质组学、细胞信号转导、受体-配体相互作用等领域,近年来也逐渐用于以 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白为靶标的阿尔茨海默病发病机制及药物筛选等相关研究中。本文主要就表面等离子体共振技术生物传感器的基本原理及其在阿尔茨海默病相关研究中的应用做一综述。

关键词:表面等离子共振;阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白;tau 蛋白

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金重点项目(No. KJ2010A185);安徽省自然科学基金青年项目(11040606Q19)

收稿日期:2011-07-14;**修回日期:**2011-09-19

作者简介:葛金芳(1975-),女,硕士,讲师,主要从事阿尔茨海默病的发病机制及治疗靶标的研究。

表面等离子共振 (surface plasmon resonance, SPR) 是在金属和电介质界面处入射光场由适当条件 (能量与动量匹配) 引发金属表面的自由电子振荡的一种物理现象^[1]。基于 SPR 技术的生物传感器能实时监测生物分子间相互作用, 且具有无需标记、分析快捷、灵敏度高、前处理简单、样品用量少等优点^[1, 2], 被广泛应用于分子生物学、医学及环境科学等领域^[3-6]。阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD), 又称老年性痴呆, 是一种多发生于老年人, 以近期记忆障碍为主要临床症状的神经退行性疾病, 多在确诊后 8 ~ 15 年死亡^[7, 8]。诊断 AD 的两个特征性病理改变包括细胞外的由于 β 淀粉样蛋白 (beta amyloid, A β) 沉积引起的老年斑和细胞内由于微管相关蛋白 tau 异常磷酸化组成的丝状神经纤维缠结^[7, 8]。目前, SPR 技术已成功用于以 A β 和 tau 蛋白为靶标的 AD 发病机制及药物开发研究^[9, 10]。

1 SPR 的基本原理

SPR 是一种物理光学现象。在两种不同折射率的透明介质交界面上, 当一束光线从高折射率介质入射到低折射率介质, 光线将发生折射和反射。如果入射角超过临界角, 入射光线不会进入另一介质, 而全部被反射回入射介质中, 发生全内反射。但一种叫渐逝波的电磁场会穿过界面渗透到低折射率介质中, 且能量呈指数衰减^[11]。如果在界面处镀上一层金属薄膜 (金膜或银膜), 则金属薄膜表面的自由电子会受入射光激发产生电荷振荡, 进而形成表面等离子体并在适当条件下与渐逝波发生能量耦合, 形成表面等离子共振现象。此时入射光能量被转移到表面等离子体波中^[1], 反射光强度在传播中急剧衰减。使反射光完全消失的入射光角度称为共振角。共振角会随着金属薄膜表面的介质折射率的改变而改变, 而折射率的变化与结合在金属表面的分子质量成正比^[12]。因此通过分析共振角, 可以得到分子间相互作用的信息。

图 1 显示的是在 SPR 传感器响应周期中发生的生物分子结合与解离事件。在 SPR 检测过程中, 首先要将待研究的靶标分子 (ligand, 配体或靶标) 偶联并固定在金属膜表面, 构成传感芯片。然后将与之相互作用的待筛选的目标物 (analyte, 分析物) 溶于溶液 (或混合液) 流过芯片表面。配体与分析物的相互作用将引起芯片表面折射率的变化, 造成共振角或波长的变化。依据这种变化, 可

实时、动态监测配体与分析物相互作用的整个过程^[1, 10, 13]。

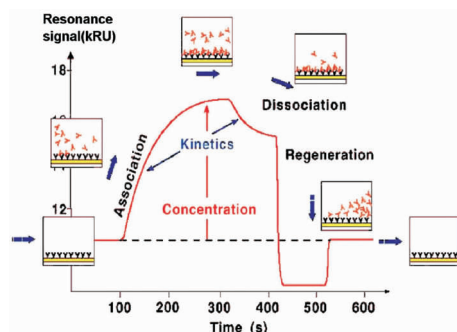


图 1 典型的 SPR 传感图 (来源于 www.biacore.com 网站)

2 SPR 技术在阿尔茨海默病 (AD) 相关研究中的应用

AD 是一个慢性神经退行性疾病, 在此过程中蛋白质的错误折叠 (A β 和 tau) 导致神经元破坏和损伤、死亡, 减少了多种神经递质 (主要是乙酰胆碱) 的生物合成, 导致多种行为学症状如记忆和认知功能下降^[8]。A β 聚集和 tau 蛋白异常磷酸化的机制研究以及以此为靶向的药物开发已经是当前关于 AD 的研究热点^[14]。广泛用于监测 DNA-DNA、DNA-蛋白质、蛋白质-蛋白质以及受体-配体相互作用的 SPR 技术在 AD 发病机制研究及药物筛选等领域得到了广泛应用。

2.1 利用 SPR 技术实时监测 A β 的自我聚集过程及其动力学特征

4 KD 的 A β 肽, 来源于大的 APP 片段, 上世纪 80 年代首次从脑中分离。经典的“淀粉样蛋白的级联反应假说 (A β 假说)”认为 A β 是 AD 发病的上游“启动器”, A β 沉积、聚集形成淀粉样斑块, 引起神经元细胞毒性损伤及神经元纤维^[15]。减少 A β 产生、抑制 A β 聚集、促进 A β 清除是目前基于 A β 假说的主要措施^[16-18]。

Myszka 等^[19]采用 SPR 方法实时监测 A β 的聚集过程并进行了动力学分析, 他们采用氨基偶联的方法将 A β 1-40 固化于 CM5 芯片, 实时监测与溶液中 A β 的相互作用, 并通过改变不同的实验参数, 包括固化在芯片表面的 A β 浓度、分析物浓度, 结合相、流速等, 研究了 A β 纤维形成过程及其动力学特征。这些实验验证了 A β 纤维形成的“dock-lock-block”模型。

图 2 是 A β 纤维延伸机制的概略图(上图)和动力学模拟模型(下图)。Cannon 描述,在 A β 纤维延伸的过程中,待结合的 A β 与已形成的 A β 纤维顶端发生可逆性相互作用(dock),一旦相互结合,引发时间依赖性的结合反应, A β 与纤维整合、异构形成相对稳定的复合物(lock),提供新的结合位点以便更多的 A β 结合至纤维末端。随着后续更多的 A β 不断结合,已经结合的 A β 肽无法从纤维上解离(block)。下图则是基于实验数据的动力学过程模拟,包括三步可逆性动力学反应。第一步动力学过程即 dock 过程,这一过程是可逆的,形成不稳定的复合物。随后的第二步和第三步动力学过程均为一级速率过程,结合反应导致 A β 异构形成更为稳定的复合物^[20]。

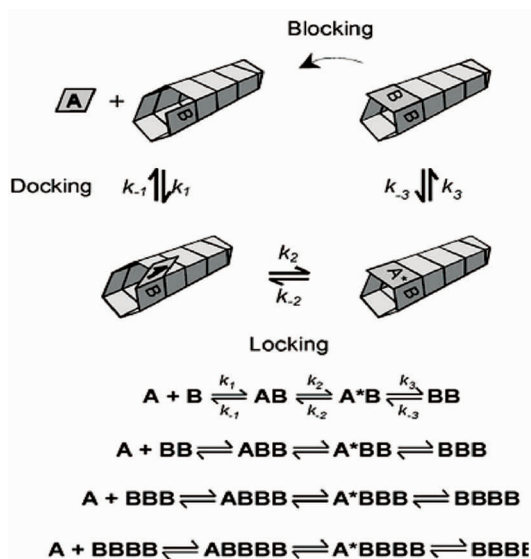


图 2 A 纤维形成的“dock-lock-block”模型^[20]。上图: A 纤维延伸机制的概略图;下图: A 纤维延伸机制的动力学拟合模型。

2.2 利用 SPR 技术实时监测 A β 与其他物质的相互作用

Bohamann 等^[21] 选择了在血浆和脑脊液中存在的 13 种高丰度蛋白,采用 SPR 方法观察其与 A β 的相互作用,试图研究这些蛋白质是否影响 A β 聚合过程并阐明其可能机制。结果表明,血浆白蛋白(albumin)能与 A β 纤维结合,并抑制 A β 1-40 与 A β 1-42 的相互作用,这一结果通过电镜得到证实。

早在 1996 年, Tjernberg 等^[22] 利用 SPR 技术发现含有 KLVFF(16-20 残基)的小分子多肽可以与

全长 A β 结合。随后, Cairo 等^[23] 将 A β 1-35 固化于 SPR 传感器表面,观察了 KLVFF 基序在 C 端延伸得到的不同长度小分子多肽与 A β 的亲合力,并对这些小分子多肽进行了细胞毒性研究,证实了这些小分子多肽与 A β 的亲合力。

A β 能与生物膜结合,而且这种结合在介导 A β 毒性中起重要作用^[24]。鉴于生物膜组成和功能的复杂性,直接研究比较困难,评价物质与膜的相互作用、定量评价亲合力大小和结合特异性在技术上极具挑战性。然而,SPR 方法已成功用于研究多肽和蛋白质的相互作用,并为 A β 的毒性机制研究提供了新的信息^[5, 25, 26]。Subasinghe 等^[27] 利用 SPR 方法研究了 A β 与血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, SMCs)质膜的相互作用,并评价这种相互作用与 A β 毒性的相关性。Kremer 等^[28] 在 2003 年利用 L1 芯片研究 A β 与膜结合的动力学过程,并将这种方法与脂质体包被的磁珠方法加以比较,结果表明,单体 A β 可以快速、可逆地与脂质双分子层结合,亲合力较低,而聚集的 A β 与脂质双分子层的结合则较慢,但不可逆,再次证明 A β 聚集过程存在理化性质的改变。

除了关注 A β 与生物膜的相互作用,大量研究还证实了 A β 与 DNA^[29] 以及朊蛋白^[30] 等的相互作用。在此基础上,利用 SPR 技术筛选抗 A β 聚集化合物的工作逐渐开展, skerget 监测到 stefinB 与 A β 1-40 的直接相互作用^[31], Canovi 等证实抗 A β 1-42 单克隆抗体修饰的纳米脂质体与单体及纤维状 A β 1-42 的结合^[32, 33]。一些天然产物与 A β 的相互作用也得以筛选并证实^[34-36]。总之,SPR 作为工具有力地揭示了 A β 纤维形成的分子特征,并引导研究者设计靶向于抑制 A β 纤维形成或促进其分解的抑制物。

2.3 利用 SPR 技术实时监测 tau 的自我聚集过程和筛选与 tau 相互作用的物质

tau 蛋白是一种微管相关蛋白(microtubule associated proteins, MAP),主要在神经元中表达,在轴突中含量很高,tau 蛋白可与微管结合组成微管系统,是细胞骨架的主要成分^[8, 37, 38]。tau 蛋白与微管相结合,可促进微管形成并保持微管稳定性,降低微管蛋白的解离^[38]。tau 蛋白的结构修饰主要有磷酸化、糖基化、泛素化、氧化、去氨基化等形式,其中磷酸化是目前关注较多的形式,tau 蛋白的主要磷酸化位点在 ser199、ser202、thr205、ser369

和 ser404。tau 蛋白过度磷酸化后构象改变,降低了其与微管结合及促进微管组装的能力^[37, 38]。

细胞内异常过度磷酸化的 tau 蛋白聚集形成的神经纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT) 为 AD 的另一主要病理特征^[8], 靶向于 tau 磷酸化的治疗药物开发是 AD 的研究热点之一^[14, 17]。SPR 技术也用于 tau 蛋白的含量测定^[39]、自我聚集过程监测^[40]以及与其他物质的相互作用研究^[41]。研究表明, tau 蛋白不仅能自我聚集, 而且在纳摩尔浓度即可与 A β 1-40 和 A β 1-42 结合形成可溶性复合物 (见

图 4), 继而加速 tau 和 A β 的聚集过程^[41]。Rojo 等^[42]关于苯并咪唑类衍生物与 tau 蛋白聚集物相互作用的研究结果表明, 阿司咪唑 (astemizole, AST) 和兰索拉唑 (lansoprazole, LNS) 与 tau 蛋白聚集物的亲和力高于其与 AB 聚合物的亲和力, 鉴于 tau 蛋白在 AD 病理过程中的重要意义以及 AST 和 LNS 分子量小、具有良好的血脑屏障通透性等特点, Rojo 等^[42]认为 AST 和 LNS 可以开发成为靶向 tau 的 AD 早期诊断探针和中晚期治疗药物。

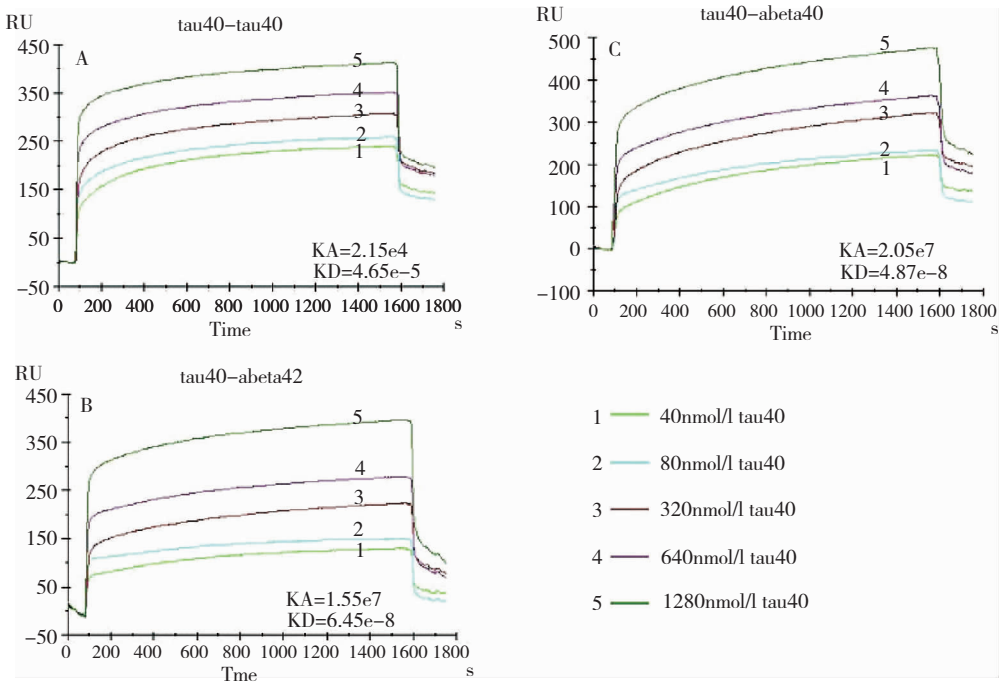


图3 重组 tau40 与 tau、A β 1-42 及 A β 1-40 相互作用的 SPR 传感图^[41]

3 结语

随着人口老龄化程度的加剧, AD 成为人口与健康领域中的重大科学与社会问题, 深入研究这一疾病潜在的发病机制并开发出治疗性药物已经成为目前的研究重点和热点^[14]。由于前处理简单、耗样量少、实时监控、免于标记等特点, SPR 生物传感器技术为 AD 发病机制研究及药物开发提供了一种新的手段。随着 SPR 传感器和传感芯片的不断发展和完善, 结合各个领域研究的拓展, SPR 技术的应用将更加趋向多样化, 将极大地促进 AD 的研究进程。

参考文献

[1] Kodoyianni V. Label-free analysis of biomolecular interactions

using SPR imaging. *Biotechniques*, 2011, 50(1): 32-40.

- [2] Thillaivainayagalingam P, Gommeaux J, McLoughlin M, et al. Biopharmaceutical production: Applications of surface plasmon resonance biosensors. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010, 878(2): 149-153.
- [3] Scarano S, Mascini M, Turner AP, et al. Surface plasmon resonance imaging for affinity-based biosensors. *Biosens Bioelectron*, 2010, 25(5): 957-966.
- [4] Hearty S, Conroy PJ, Ayyar BV, et al. Surface plasmon resonance for vaccine design and efficacy studies: recent applications and future trends. *Expert Rev Vaccines*, 2010, 9(6): 645-664.
- [5] Hall K, Aguilar MI. Surface plasmon resonance spectroscopy for studying the membrane binding of antimicrobial peptides. *Methods Mol Biol*, 2010, 627: 213-223.

- [6] Maynard JA, Lindquist NC, Sutherland JN, et al. Surface plasmon resonance for high-throughput ligand screening of membrane-bound proteins. *Biotechnol J*, 2009, 4(11): 1542-1558.
- [7] Galimberti D, Scarpini E. Progress in Alzheimer's disease. *J Neurol*, 2011, Jun 25. [Epub ahead of print]
- [8] Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2011, 377(9770): 1019-1031.
- [9] Stravalaci M, Beeg M, Salmona M, et al. Use of surface plasmon resonance to study the elongation kinetics and the binding properties of the highly amyloidogenic Abeta(1-42) peptide, synthesized by depsi-peptide technique. *Biosens Bioelectron*, 2011, 26(5): 2772-2775.
- [10] Aguilar MI, Small DH. Surface plasmon resonance for the analysis of beta-amyloid interactions and fibril formation in Alzheimer's disease research. *Neurotox Res*, 2005, 7(1-2): 17-27.
- [11] Lippa PB, Sokoll LJ, Chan DW. Immunosensors-principles and applications to clinical chemistry. *Clin Chim Acta*, 2001, 314(1-2): 1-26.
- [12] Piliarik M, Vaisocherova H, Homola J. Surface plasmon resonance biosensing. *Methods Mol Biol*, 2009, 503: 65-88.
- [13] Gutierrez-Gallego R, Bosch J, Such-Sanmartin G, et al. Surface plasmon resonance immuno assays-A perspective. *Growth Horm IGF Res*, 2009, 19(4): 388-398.
- [14] Carter MD, Simms GA, Weaver DF. The development of new therapeutics for Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88(4): 475-486.
- [15] Murphy MP, LeVine H, 3rd. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(1): 311-323.
- [16] Grill JD, Cummings JL. Current therapeutic targets for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(5): 711-728.
- [17] Citron M. Alzheimer's disease: strategies for disease modification. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(5): 387-398.
- [18] 叶兰,徐运. 干预 A β 代谢及其毒性治疗 AD 的研究现状及展望. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(4): 333-337.
- [19] Myszka DG, Wood SJ, Biere AL. Analysis of fibril elongation using surface plasmon resonance biosensors. *Methods Enzymol*, 1999, 309: 386-402.
- [20] Cannon MJ, Williams AD, Wetzel R, et al. Kinetic analysis of beta-amyloid fibril elongation. *Anal Biochem*, 2004, 328(1): 67-75.
- [21] Bohrmann B, Tjernberg L, Kuner P, et al. Endogenous proteins controlling amyloid beta-peptide polymerization. Possible implications for beta-amyloid formation in the central nervous system and in peripheral tissues. *J Biol Chem*, 1999, 274(23): 15990-15995.
- [22] Tjernberg LO, Naslund J, Lindqvist F, et al. Arrest of beta-amyloid fibril formation by a pentapeptide ligand. *J Biol Chem*, 1996, 271(15): 8545-8548.
- [23] Cairo CW, Strzelec A, Murphy RM, et al. Affinity-based inhibition of beta-amyloid toxicity. *Biochemistry*, 2002, 41(27): 8620-8629.
- [24] Hertel C, Terzi E, Hauser N, et al. Inhibition of the electrostatic interaction between beta-amyloid peptide and membranes prevents beta-amyloid-induced toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(17): 9412-9416.
- [25] Mozsolits H, Thomas WG, Aguilar MI. Surface plasmon resonance spectroscopy in the study of membrane-mediated cell signalling. *J Pept Sci*, 2003, 9(2): 77-89.
- [26] Mozsolits H, Aguilar MI. Surface plasmon resonance spectroscopy: an emerging tool for the study of peptide-membrane interactions. *Biopolymers*, 2002, 66(1): 3-18.
- [27] Subasinghe S, Unabia S, Barrow CJ, et al. Cholesterol is necessary both for the toxic effect of Abeta peptides on vascular smooth muscle cells and for Abeta binding to vascular smooth muscle cell membranes. *J Neurochem*, 2003, 84(3): 471-479.
- [28] Kremer JJ, Murphy RM. Kinetics of adsorption of beta-amyloid peptide A beta(1-40) to lipid bilayers. *J Biochem Biophys Methods*, 2003, 57(2): 159-169.
- [29] Barrantes A, Rejas MT, Benitez MJ, et al. Interaction between Alzheimer's A beta 1-42 peptide and DNA detected by surface plasmon resonance. *J Alzheimers Dis*, 2007, 12(4): 345-355.
- [30] Chen S, Yadav SP, Surewicz WK. Interaction between human prion protein and amyloid-beta (Abeta) oligomers: role of N-terminal residues. *J Biol Chem*, 2010, 285(34): 26377-26383.
- [31] Skerget K, Taler-Vercic A, Bavdek A, et al. Interaction between oligomers of stefin B and amyloid-beta in vitro and in cells. *J Biol Chem*, 2010, 285(5): 3201-3210.
- [32] Canovi M, Markoutsas E, Lazar AN, et al. The binding affinity of anti-Abeta1-42 MAb-decorated nanoliposomes to Abeta1-42 peptides in vitro and to amyloid deposits in post-mortem tissue. *Biomaterials*, 2011, 32(23): 5489-5497.
- [33] Gobbi M, Re F, Canovi M, et al. Lipid-based nanoparticles with high binding affinity for amyloid-beta1-42 peptide. *Biomaterials*, 2010, 31(25): 6519-6529.
- [34] Hong HS, Rana S, Barrigan L, et al. Inhibition of Alzheimer's amyloid toxicity with a tricyclic pyrone molecule in vitro and in vivo. *J Neurochem*, 2009, 108(4): 1097-1108.
- [35] Maezawa I, Hong HS, Liu R, et al. Congo red and thiofla-

- vin-T analogs detect Abeta oligomers. *J Neurochem*, 2008, 104(2): 457-468.
- [36] Hirohata M, Hasegawa K, Tsutsumi-Yasuhara S, et al. The anti-amyloidogenic effect is exerted against Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro by preferential and reversible binding of flavonoids to the amyloid fibril structure. *Biochemistry*, 2007, 46(7): 1888-1899.
- [37] Lee HG, Per ry G, Morei ra PI, et al. Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: pathogen or protector? *Trends Mol Med*, 2005, 11: 164-169.
- [38] 宋锦秋, 陈晓春. MAPK 信号通路阿尔茨海默病中 tau 蛋白磷酸化的关系. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2006, 33(4): 339-343.
- [39] Vestergaard M, Kerman K, Kim DK, et al. Detection of Alzheimer's tau protein using localised surface plasmon resonance-based immunochip. *Talanta*, 2008, 74(4): 1038-1042.
- [40] Barrantes A, Sotres J, Hernando-Perez M, et al. Tau aggregation followed by atomic force microscopy and surface plasmon resonance, and single molecule tau-tau interaction probed by atomic force spectroscopy. *J Alzheimers Dis*, 2009, 18(1): 141-151.
- [41] Guo JP, Arai T, Miklossy J, et al. Abeta and tau form soluble complexes that may promote self aggregation of both into the insoluble forms observed in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(6): 1953-1958.
- [42] Rojo LE, Alzate-Morales J, Saavedra IN, et al. Selective interaction of lansoprazole and astemizole with tau polymers: potential new clinical use in diagnosis of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(2): 573-589.

小血管病变引起的血管性认知功能障碍动物模型的研究现状

许静 综述 吕佩源 审校

河北省人民医院神经内科, 河北省石家庄市 050051

摘要: 血管性认知功能障碍 (VCI) 是由于各种脑血管疾病导致的以学习、记忆能力受损为主的获得性认知障碍。目前 VCI 动物模型种类较多, 其中以脑小血管病变为基础的动物模型在实验研究中占有重要地位。脑小血管疾病 (SVD) 是导致认知功能障碍的主要原因之一, 其病理改变主要为以下三类: 小动脉病变、腔隙性梗死和弥漫性脑白质缺血。适宜的动物模型应既便于观察病理改变, 又有助于临床前实验的开展。

关键词: 血管性认知功能障碍; 小血管病变; 动物模型

血管性认知功能障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 是由于各种脑血管疾病导致的以学习、记忆能力受损为主的获得性认知障碍。血管性认知功能障碍 (包括血管性痴呆) 是继阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 后引起痴呆的第二大常见疾病。目前血管性认知功能障碍的动物模型较多, 涉及不同发病机制和病理类型。其中, 脑小血管疾病 (small vessel disease, SVD) 是导致血管性认知功能障碍的主要原因之一, 选择合适的动物模型是进行病理学研究及选择临床治疗方法的前提。虽然没有一种模型可以涵盖人类脑小血管疾病的

所有特征, 但可以根据所要研究的内容合理选择有效的动物模型。

1 高同型半胱氨酸血症的啮齿类动物模型

研究证实, 血清中同型半胱氨酸浓度升高, 即高同型半胱氨酸血症, 是脑血管疾病所致认知障碍的危险因素, 但是目前无法确定其发病机制究竟是代谢因素、神经毒素, 还是血管病变^[1, 2]。

饮食中同型半胱氨酸或其前体物质甲硫氨酸的水平升高, 以及 B 族维生素的缺乏, 都可以造成啮齿类动物轻到中度的高同型半胱氨酸血症。轻度高同型半胱氨酸血症也可见于同型半胱氨酸代

基金项目: 河北省自然科学基金 (C2009001483); 国家留学人员科技活动择优资助项目 (人社部 2009-11-6)

收稿日期: 2011-11-23; **修回日期:** 2012-01-16

作者简介: 许静 (1987-), 女, 在读硕士, 主要从事认知障碍相关研究。

通讯作者: 吕佩源 (1962-), 男, 医学博士, 博士生导师, 主任医师, 教授。主要从事神经内科临床及血管性认知障碍研究工作。E-mail: peiyuanlu@163.com。