

- consequences of VCP mutations on human striated muscle. *Brain*, 2007, 130 (Pt 2) : 381-393.
- [18] Ju JS, Weihl CC. Inclusion body myopathy, Paget's disease of the bone and fronto-temporal dementia: a disorder of autophagy. *Hum Mol Genet*, 2010, 19 (R1) : R38-45.
- [19] Weihl CC, Temiz P, Miller SE, et al. TDP-43 accumulation in inclusion body myopathy muscle suggests a common pathogenic mechanism with frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79 (10) : 1186-1189.
- [20] Forman MS, Mackenzie IR, Cairns NJ, et al. Novel ubiquitin neuropathology in frontotemporal dementia with valosin-containing protein gene mutations. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, 65 (6) : 571-581.
- [21] Cairns NJ, Neumann M, Bigio EH, et al. TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. *Am J Pathol*, 2007, 171 (1) : 227-240.
- [22] Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (10) : 995-1007.
- [23] 王丽玲, 王刚, 陈生弟. 额颞叶变性的遗传学研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37 (4) : 340-345.

2 型糖尿病与老年痴呆患者认知损害的相关生物学标记物研究进展

葛夏 综述 徐晓云 审校

同济大学附属上海市东方医院神经内科, 上海市 200120

摘要:对 2 型糖尿病与老年痴呆患者认知损害的相关生物学指标的研究仍在探索阶段。脑脊液中已确定的 $A\beta$ 、Tau 蛋白等老年痴呆的生化改变近来被认为与 2 型糖尿病认知损害有相关性;血中 $A\beta$ 、抗 RAGE、脂类物质及尿液中尿蛋白、8-羟基脱氧鸟苷等亦被陆续发现与 2 型糖尿病认知有一定联系。MRS 技术开始运用于对脑内代谢物质的测定,2 型糖尿病认知损害的波谱分析结果提示海马及相关脑区肌酸、肌醇等水平显著升高,MRS 有望成为糖尿病认知障碍和老年痴呆患者的分子影像学标记物。

关键词:认知损害;阿尔茨海默病;2 型糖尿病;生物学标记

通过不同生物学指标检测 AD 认知水平的变化,正在成为目前的研究热点。但对于 2 型糖尿病老年痴呆患者认知损害和相关生物学指标的研究,尚在探索初始。2 型糖尿病不但是 AD 危险因素,更有研究提示 AD 与 2 型糖尿病认知功能障碍共病。而 2 型糖尿病自身,作为一种代谢性疾病,早期的认知功能损害具有隐匿性,若能适时干预,则效果明显。寻找特异、敏感且尽可能便捷的生物学标记物,用以对 2 型糖尿病患者早期认知损害的诊治和研究,有必要而且有前景。本文就 AD 与 2 型糖尿病患者认知功能损害患者的相关生物学标记物研究现状和进展作一综述。

1 脑脊液

脑脊液被认为是获取生物学标记物的可行途

径,因为它与脑组织紧密接触,脑部的许多病理改变常常可以反映到脑脊液的变化。在一些有研究前景的诊断性标记物中,几个在脑脊液被公认的含量变化最稳定的物质有 β 淀粉蛋白 (beta-amyloid, $A\beta_{42}$)、总 tau 蛋白 (total tau protein, T-tau) 以及磷酸化 tau 蛋白 (phospho-tau protein, P-tau)。

$A\beta_{42}$ 是淀粉样前体蛋白 (amyloid protein precursor, APP) 引起淀粉样病变以及老年斑形成过程的一个副产物。 $A\beta_{42}$ 浓度的下降可以反映它在脑内的沉积, $A\beta_{42}$ 沉积诱导 tau 蛋白的过度磷酸化,引发微管系统稳态的破坏,造成细胞骨架变化,并最终导致轴突功能障碍及神经元死亡。因此它们和 AD 的密切关系,能直接体现在病理方面双螺旋纤维细丝 (parhelical filaments, PHFs) 形成和神经元纤

收稿日期:2011-11-23;修回日期:2012-03-08

作者简介:葛夏(1986-),女,在读研究生。

通讯作者:徐晓云。E-mail: xxy195211@163.com。

维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)^[1]。由于脑中老年斑内 A β 42 的沉积,AD 病人的脑脊液 A β 42 水平下降这一特征性改变基本得到了共识^[2-5]。而在认知损害的早期,出现 AD 临床表现数年前,脑脊液 A β 42 就已明显下降,而 T-tau 和 P-tau 的改变多在疾病进展的较晚期出现^[6-8],所以脑脊液 A β 42 更能有效反映早期认知损害,是较灵敏的认知水平标记物。2 型糖尿病患者由于胰岛素抵抗,持续的外周高胰岛素血症通过一系列分子水平的信号活动和级联反应也可引起 A β 42 转运异常和 T-tau 和 P-tau 水平增高^[9]。

上述标记物都能反映认知损害关键的病理生理特点^[10],并在尸检中得到了证实^[11]。虽然脑脊液可以较完整地反映脑内代谢情况,但在样本的采集和操作适应证上存在一定局限性。

2 血液

2.1 beta-amyloid (A β)

目前研究认为血 A β 1-40 和 A β 1-42 可用于确定 AD 人群的临床前驱阶段的认知水平,而成为衡量指标之一^[12-14]。但很少有研究去证明 A β 与认知水平下降的关联性。Yaffe 等^[15]利用 10 年时间对 997 例老年人进行长期随访调查发现血中 A β 水平的下降与认知下降之间呈统计学相关,并且在认知储备较差个体,这样的相关性更为显著。Bateman 等^[16]发现脑脊液中的 A β 水平在一天中的波动较大,易随时间和患者活动变化,而血液中的 A β 值比脑脊液的 A β 值稳定得多^[17-19],且血清中的 A β 还被认为较血浆中的更易检测^[12],可能和标本凝血过程中结合 A β 的释出有关^[20]。因此,血清 A β 适合用于预测轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 或者 AD,并具有较高敏感性,而在临床结合其他现有诊断手段,如简易神经心理检查之后,可提高其特异性^[21]。晚期糖基化终末产物受体 (receptor of advanced glycation end product, RAGE) 可引起体内组织一系列病理生理改变,是导致糖尿病慢性并发症的重要致病因素。RAGE 存在于很多细胞表面,也包括神经细胞表面。Mruthinti 等^[22]的研究显示,在体内抗 RAGE 抗体与 A β 42 呈现显著的线性关系,提示两者在血浆中可能以紧密的结合物形式存在,并且较正常组、AD 组与 2 型糖尿病组而言,合并有 2 型糖尿病的 AD 患者体内抗 RAGE 抗体与 A β 42 滴度均为最高水平,Mruthinti 认为由 RAGE 和 A β 42 参与的自身免疫反应可能成为

2 型糖尿病 AD 潜在的神经毒性因素之一。

2.2 脂类及相关物质

血中脂类物质水平对认知的影响正受到更多关注,较多报道着眼于 AD 方面,也有学者认为高脂血症与轻度认知损害关系密切^[23]。流行病学调查研究显示在中年人群中,血浆胆固醇水平升高可能是引发 AD 的一个危险因素,且降脂药物的使用可以有效降低 AD 的发生。也有人认为在 AD 的发展过程中,相对高水平的胆固醇或有神经保护作用,Prese β ki 等^[24]发现在 AD 病程晚期的患者血清胆固醇和 LDL 水平显著低于病程中期的患者。Solomon 等^[25]也认为,中年以后总胆固醇的降低反而对认知功能有不利影响。近年 ApoE 已经被确认为 AD 病理改变的参与者之一,在 AD 病人的血浆中 ApoE 和 ApoE4 水平有明显降低^[26]。另外,一种脂肪细胞分泌的内源性生物活性多肽蛋白质——脂联素 (adiponectin) 也进入研究视野,初步发现在轻度认知障碍和 AD 患者的血浆内,脂联素的水平都比正常对照组显著升高^[27]。2 型糖尿病主要引起以高甘油三酯血症为突出表现的血脂代谢异常,通常由一系列因素调节,其中血糖控制和胰岛素抵抗是导致脂代谢紊乱的中心环节。

2.3 炎症因子

炎症因子的变化也与 AD 有着微妙的关系。全身系统中,庞大的血清内炎症物质被研究最多的是 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)^[28-30] 和白介素-6 (IL-6)^[31-33]。此外,AD 病人的血清 TNF- α 水平也被发现显著高于正常对照组^[34]。正有更多的炎症因子被认为可能参与认知功能损害的病理过程,如 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10 等。血液中仍许多炎症相关物质有待去发现。

以上文献在认知损害的血液生物学改变与 2 型糖尿病的代谢相关性方面有所阐述,但尚未见对 2 型糖尿病认知损害患者血液生物标记物的研究报告。

3 尿液

研究显示,尿蛋白的升高能够引起认知水平的减退^[35]。2 型糖尿病本身可以引起肾脏的微血管病变,引发糖尿病肾病,由蛋白尿间接影响认知功能。还有学者认为,当肾小球滤过率完好的情况下,蛋白尿的出现及其高低变化才与认知水平独立相关^[36]。由于肾脏是糖尿病损害的主要靶器官之一,糖尿病患者常有尿蛋白,这也许就从一个侧

面体现了糖尿病引发认知功能受损的事实。另外, 2 型糖尿病可以导致脂代谢紊乱, 血脂成分的变化也可能通过改变肾小球基底膜的磷脂成分等因素影响基底膜, 增加肾小球基底膜通透性, 也能造成白蛋白的异常排出。8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG) 是敏感的 DNA 损害标记物, 可以反映 DNA 氧化应激情况, 最近发现尿液中 8-羟基脱氧鸟苷的水平与认知功能高低成反相关^[37]。近年来有学者提出糖尿病的氧化应激学说, 认为高血糖引起线粒体中超氧阴离子生成过多导致组织细胞发生氧化应激, 从而引发糖尿病的并发症; 糖尿病患者体内的高血糖状态自身亦可引起氧化应激反应增加^[38]。

4 分子影像学

分子影像学的发展, 使得应用影像分析技术, 在脑细胞发生形态学异常之前检测其功能变化成为可能。其中氢质子磁共振波谱 (proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS) 可以检测脑组织内生化代谢产物水平, 被运用于对认知损害患者脑功能的研究。AD 病人早期认知损害即可存在某些脑区明显的代谢障碍^[39]。MRI 海马体积和 MRS 检测的代谢物质比率是能够反映认知损害及痴呆患者疾病进展的敏感指标^[40-42]。有关 2 型糖尿病人群的脑内代谢仍在探索阶段。研究报道 2 型糖尿病组患者脑内与记忆功能有关区域海马、额叶和丘脑存在代谢异常。王悦等^[43]发现 2 型糖尿病组 MRS 结果显示左侧海马肌酸 (creatine, Cr)、肌醇 (myo-inositol, mI) 及谷氨酸复合物 α (glutamate complex- α , Glx- α) 峰下面积绝对值均有升高, 其中 Cr 峰值的改变与认知功能的损害程度有关。胰岛素受体密集的海马神经元^[44]在 2 型糖尿病胰岛素抵抗时出现糖代谢紊乱, 能量合成减少, 使磷酸肌酸作为代偿转换为肌酸及 ATP。就 mI 而言, 可能因胰岛素-磷脂酰肌醇-3 激酶-蛋白激酶 C-src 途径的受损, 磷脂酰肌醇-3 激酶活性降低使肌醇转化为三磷酸肌醇减少从而导致肌醇增加^[45]。此外, 糖尿病患者小神经胶质细胞增生也可能是脑内肌醇代谢改变的机制之一^[46]。而 Glx- α 兴奋性氨基酸的增高可能与激活的胶质细胞参与神经元间突触传导的调节释放出谷氨酸有关。金花等^[47]和罗峥等^[48]在糖尿病大鼠脑蛋白组学研究方面的发现, 亦为海马突触相关代谢生化检测提供了新的线索与靶点。

5 展望

综上所述, 对 2 型糖尿病与老年痴呆患者认知

损害的生物学标记物的研究已取得一些成果。脑脊液的标记物水平稳定可靠, 但由于血脑屏障的存在, 其中的可检测物质难以满足临床诊断, 且标本采集涉及有创操作, 临床应用受限。目前发现血生化标记物如 A β 、抗 RAGE、胆固醇、LDL、炎症因子等不同程度受到血液中其他物质干扰, 敏感性与稳定性较差。分子影像学技术为 2 型糖尿病与老年痴呆患者认知损害的生物学评估提供了新的途径, 并因其无创伤脑内代谢测定的特点而具有广阔的应用研究前景。此外, 脑与认知的基础研究, 为生物学标记物的发现带来了曙光。希望在不久的将来寻找到一系列更完善更有效的具备高特异性高灵敏性的生物学标记物, 为 AD 认知损害, 特别是具有临床隐匿性和可治性特点的 2 型糖尿病相关认知损害, 提供可靠的生物学检测指标, 有利于早期诊治和研究。

参考文献

- [1] Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. BMC Med, 2010, 8: 89.
- [2] Mehta PD, Pirttila T, Mehta SP, et al. Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease. Arch Neurol, 2000, 57 (1): 100-105.
- [3] Sunderland T, Linker G, Mirza N, et al. Decreased beta-amyloid 1-42 and increased Tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. JAMA, 2003, 289 (16): 2094-2103.
- [4] Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, et al. Value of CSF beta-amyloid (1-42) and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Molecular Psychiatry, 2004, 9 (7): 705-710.
- [5] Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. JAMA, 2009, 302 (4): 385-393.
- [6] Andersson C, Blennow K, Almkvist O, et al. Increasing CSF phospho-Tau levels during cognitive decline and progression to dementia. Neurobiol Aging, 2008, 29 (10): 1466-1473.
- [7] Buchhave P, Blennow K, Zetterberg H, et al. Longitudinal study of CSF biomarkers in patients with Alzheimer's disease. PLoS One, 2009, 4 (7): e6294.
- [8] Fagan AM, Roe CM, Xiong CJ, et al. Cerebrospinal fluid Tau/beta-amyloid (42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. Archives of Neurology,

- 2007, 64(3): 343-349.
- [9] Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP, et al. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links & clinical implications. *Curr Alzheimer Res*, 2008, 5(5): 438-447.
- [10] Wiltfang J, Lewczuk P, Riederer P, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers of Dementia: the role of CSF and blood analysis in the early and differential diagnosis of dementia. *World J Biol Psychiatry*, 2005, 6(2): 69-84.
- [11] Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, et al. Cerebrospinal Fluid beta-Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers of Alzheimer-Type Pathologic Changes in the Brain. *Arch Neurol*, 2009, 66(3): 382-389.
- [12] Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, et al. Association of low plasma Abeta42/Abeta40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2007, 64(3): 354-362.
- [13] Okereke OI, Xia W, Selkoe DJ, et al. Ten-year change in plasma amyloid beta levels and late-life cognitive decline. *Arch Neurol*, 2009, 66(10): 1247-1253.
- [14] Abdullah L, Luis C, Paris D, et al. Serum A beta Levels as Predictors of Conversion to Mild Cognitive Impairment/Alzheimer Disease in an ADAPT Subcohort. *Molecul Med*, 2009, 15(11-12): 432-437.
- [15] Yaffe K, Weston A, Graff-Radford NR, et al. Association of plasma beta-amyloid level and cognitive reserve with subsequent cognitive decline. *JAMA*, 2011, 305(3): 261-266.
- [16] Bateman RJ, Wen G, Morris JC, et al. Fluctuations of CSF amyloid-beta levels: implications for a diagnostic and therapeutic biomarker. *Neurology*, 2007, 68(9): 666-669.
- [17] Abdullah L, Paris D, Luis C, et al. The influence of diagnosis, intra- and inter-person variability on serum and plasma Abeta levels. *Neurosci Lett*, 2007, 428(2-3): 53-58.
- [18] Lachno DR, Vanderstichele H, De Groote G, et al. The influence of matrix type, diurnal rhythm and sample collection and processing on the measurement of plasma beta-amyloid isoforms using the INNO-BIA plasma Abeta forms multiplex assay. *J Nutr Health Aging*, 2009, 13(3): 220-225.
- [19] Ertekin-Taner N, Yountkin LH, Yager DM, et al. Plasma amyloid ss protein is elevated in late-onset Alzheimer disease families. *Neurology*, 2008, 70(8): 596-606.
- [20] Thompson PW, Lockhart A. Monitoring the amyloid beta-peptide in vivo--caveat emptor. *Drug Discov Today*, 2009, 14(5-6): 241-251.
- [21] Luis CA, Abdullah L, Ait-Ghezala G, et al. Feasibility of Predicting MCI/AD Using Neuropsychological Tests and Serum beta-Amyloid. *Int J Alzheimers Dis*, 2011, 2011: 786264.
- [22] Mruthinti S, Schade RF, Harrell DU, et al. Autoimmunity in Alzheimer's disease as evidenced by plasma immunoreactivity against RAGE and Abeta42: complication of diabetes. *Curr Alzheimer Res*, 2006, 3(3): 229-235.
- [23] 谈跃, 李建辉, 徐勉, 等. 糖耐量减低与轻度认知损害关系的临床研究. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2006, 33(5): 410-413.
- [24] Presecki P, Muck-Seler D, Mimica N, et al. Serum lipid levels in patients with Alzheimer's disease. *Coll Antropol*, 2011, 35(Suppl 1): 115-120.
- [25] Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology*, 2007, 68(10): 751-756.
- [26] Gupta VB, Laws SM, Villemagne VL, et al. Plasma apolipoprotein E and Alzheimer disease risk: the AIBL study of aging. *Neurology*, 2011, 76(12): 1091-1098.
- [27] Une K, Takei YA, Tomita N, et al. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 2011, 18(7): 1006-1009.
- [28] Teunissen CE, van Boxtel MPJ, Bosma H, et al. Inflammation markers in relation to cognition in a healthy aging population. *J Neuroimmunol*, 2003, 134(1-2): 142-150.
- [29] Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*, 2003, 61(1): 76-80.
- [30] Tilvis RS, Kahonen-Vare MH, Jolkkonen J, et al. Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004, 59(3): 268-274.
- [31] Weaver JD, Huang MH, Albert M, et al. Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. *Neurology*, 2002, 59(3): 371-378.
- [32] Rafnsson SB, Deary IJ, Smith FB, et al. Cognitive decline and markers of inflammation and hemostasis: the Edinburgh Artery Study. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(5): 700-707.
- [33] Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(5): 708-716.
- [34] Holmes C, Cunningham C, Zotova E, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 2009, 73(10): 768-774.
- [35] Barzilay JI, Gao P, O'Donnell M, et al. Albuminuria and decline in cognitive function: The ONTARGET/TRANSCEND studies. *Arch Intern Med*, 2011, 171(2): 142-150.
- [36] Kurella Tamura M, Muntner P, Wadley V, et al. Albuminuria, kidney function, and the incidence of cognitive impairment among adults in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(5): 756-763.

- [37] Gao X, Lai CQ, Scott T, et al. Urinary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and cognitive function in Puerto Rican adults. *Am J Epidemiol*, 2010, 172(3): 271-278.
- [38] Maiese K, Chong ZZ, Shang YC. Mechanistic insights into diabetes mellitus and oxidative stress. *Curr Med Chemistr*, 2007, 14(16): 1729-1738.
- [39] 董屹, 孙中武. 轻度认知功能损害的磁共振波谱研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(5): 469-473.
- [40] Barkhof F, Polvikoski TM, van Straaten EC, et al. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology*, 2007, 69(15): 1521-1527.
- [41] Jagust WJ, Zheng L, Harvey DJ, et al. Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. *Ann Neurol*, 2008, 63(1): 72-80.
- [42] Kantarci K, Knopman DS, Dickson DW, et al. Alzheimer disease: postmortem neuropathologic correlates of antemortem 1H MR spectroscopy metabolite measurements. *Radiology*, 2008, 248(1): 210-220.
- [43] 王悦, 徐晓云, 金花, 等. 2型糖尿病患者认知功能与脑磁共振质子波谱研究. *中华糖尿病杂志*, 2010, 2(6): 443-448.
- [44] Park CR. Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev*, 2001, 25(4): 311-323.
- [45] Shepherd PR. Mechanisms regulating phosphoinositide 3-kinase signalling in insulin-sensitive tissues. *Acta Physiol Scand*, 2005, 183(1): 3-12.
- [46] Li G, Xu XY, Wang DS, et al. Microglial activation during acute cerebral infarction in the presence of diabetes mellitus. *Neurosci*, 2011, 32(6): 1075-1079.
- [47] 金花, 徐晓云, 徐海元, 等. 糖尿病大鼠海马超微结构及蛋白质组学研究. *中华糖尿病杂志*, 2010, 2(3): 205-209.
- [48] 罗峥, 金花, 李渊灵, 等. 糖尿病大鼠海马 endophilin-A1 和 dynamin-1 的表达研究. *脑与神经疾病杂志*, 2012, 20(2): 4-7.

α -突触核蛋白过表达转基因帕金森病动物模型研究进展

杨旭 综述 彭国光 审校

重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆市 400016

摘要: 帕金森病是最常见的神经变性疾病之一。帕金森病动物模型是解释疾病病因学根本机制, 开发新的神经保护药物和治疗策略研究的必不可少的工具。该文综述了目前常用的几类帕金森病 α -突触核蛋白过表达转基因动物模型及其优缺点。转基因动物模型是目前最为重要的帕金森病动物模型; 较全面地反映帕金森病病因及发病机理、病理特点, 将是帕金森病动物模型研究新时代的开始, 也是今后研究探讨的方向。

关键词: 帕金森病; α -突触核蛋白; 转基因动物模型

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见于中老年人的渐进性神经系统变性疾病。PD 的发病机制尚不清楚, 但已明确环境因素和遗传因素在 PD 发病中起重要作用。PD 像人类其他疾病一样, 在动物中并不发生, 但能在动物上模拟, 使用标准化的方法, 可在动物程序性再现疾病的特征性病理事件和行为学表现。合适的动物模型能帮助

我们进一步解释疾病病因学的根本机制, 而且有助于新的神经保护药物和治疗策略的研究发展, 是基础研究和应用研究必不可少的工具。目前 PD 动物模型主要有两大类。一是神经毒素动物模型: 6-羟多巴胺、1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP)、鱼藤酮、蛋白酶体抑制剂等动物模型。虽然这类动物模型能再现 PD 的一些生化病理及行为学改变,

基金项目: 重庆市医学科研计划重点项目 (2009-1-58); 重庆医科大学附属第一医院医学科学基金项目 (YXJJ2009-24)

收稿日期: 2011-10-12; **修回日期:** 2012-01-10

作者简介: 杨旭 (1986-), 女, 在读硕士, 主要从事帕金森病的防治研究。

通讯作者: 彭国光。Email: penwan233@sina.com。