

基于数据挖掘的阿尔茨海默病动物模型应用分析

王志晨^{1,2}, 陈森林^{1,2}, 邹愉龙¹, 陈耿钊^{1,2}, 朱倩泓², 黄赛娥^{1,3,4*}

1. 福建中医药大学附属康复医院, 福州 350003;
2. 福建中医药大学, 福州 350122;
3. 福建省认知康复重点实验室, 福州 350003;
4. 福建省康复技术重点实验室, 福州 350003)

[摘要] 目的: 系统性总结阿尔茨海默病(AD)动物模型构建方法及特点, 为完善AD动物模型提供参考。方法: 计算机检索中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库及维普数据库2022年1月至2025年4月期间发表的与AD动物模型相关文献。通过梳理和提取文献中关于实验动物种类、月龄、性别、造模方法及周期和检测指标等信息, 导入Microsoft Excel 2024软件建立数据库, 并对不同模型构建方法及检测手段进行归纳比较。结果: 共纳入相关文献400篇, 其中AD模型动物种类以淀粉样前体蛋白/早老素1(APP/PS1)小鼠使用频率最高, 动物性别多为雄性, 通常选用3~4月龄大鼠或5~6月龄小鼠。造模方法包括自然衰老、快速衰老、手术干预、药物诱导及转基因等。造模周期集中在1 d或6~8周。模型检测指标围绕生理、行为学、病理-形态及生化等表型。结论: 当前AD动物模型构建方法较为成熟, 多因素联合干预能较好模拟人类病理, 但仍存在一定局限性。该研究通过归纳分析近年来AD动物实验类文献, 旨在为今后AD动物模型的完善提供理论支持和参考依据。

[关键词] 阿尔茨海默病; 动物模型; 数据挖掘; 应用分析; 中医证候

[中图分类号] R853.54;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)13-0244-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251018

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20250911.1526.009>

[网络出版日期] 2025-09-12 12:11:41 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Application Analysis of Alzheimer's Disease Animal Models Based on Data Mining

WANG Zhichen^{1,2}, CHEN Senlin^{1,2}, ZOU Yulong¹, CHEN Gengzhao^{1,2}, ZHU Qianhong²,
HUANG Saie^{1,3,4*}

1. Rehabilitation Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine (TCM),
Fuzhou 350003, China;
2. Fujian University of TCM, Fuzhou 350122, China;
3. Fujian Key Laboratory of Cognitive Rehabilitation, Fuzhou 350003, China;
4. Fujian Key Laboratory of Rehabilitation Technology, Fuzhou 350003, China)

[Abstract] **Objective:** This paper aims to systematically summarize the construction methods and characteristics of Alzheimer's disease (AD) animal models, providing a reference for improving AD animal models. **Methods:** Literature related to AD animal models published between January 2022 and April 2025 was retrieved from China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Biomedical Literature Database (CBM), Wanfang Data, and VIP Database. Information such as experimental animal species, month of age, sex, modeling methods, and period, as well as evaluation indicators, was collated, extracted, and imported into Microsoft Excel 2024 to establish the database. In addition, various modeling methods and detection means were summarized and compared. **Results:** A total of 400 articles were included. Among the AD animal models, amyloid precursor

[收稿日期] 2025-06-12

[基金项目] 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyyzdxk-2023102);福建省认知功能康复重点实验室开放课题(XKF2023006);福建省自然科学基金项目(2024J01142);2025福建省卫健委中医药科技项目(2025YBA035)

[第一作者] 王志晨,在读博士,从事神经系统疾病基础与临床研究,E-mail:chen_t1203@163.com

[通信作者] *黄赛娥,主任医师,博士生导师,从事神经系统疾病基础与临床研究,E-mail:hse7411@163.com

protein/presenilin-1 (APP/PS1) mice were used most frequently, with a predominance of male animals. Typically, 3-4-month-old rats or 5-6-month-old mice were selected. The main modeling methods included natural aging, accelerated aging, surgical intervention, drug induction, and transgenic technology. The modeling period was mainly concentrated in a single day or 6-8 weeks. Detection indicators of the models focused on physiological, behavioral, pathological-morphological, and biochemical phenotypes. **Conclusion:** The construction methods of AD animal models are relatively mature, with multifactorial interventions effectively simulating human pathology, though certain limitations remain. By systematically reviewing and analyzing recent experimental literature of AD animal models, this study aims to provide theoretical support and a reference for further improving the construction of the AD animal model.

[Keywords] Alzheimer's disease; animal model; data mining; application analysis; traditional Chinese medicine syndrome

阿尔茨海默病(AD)是一种常见的神经系统退行性疾病,以认知功能下降、生活能力减退及精神异常为主要临床表现。受人口增长及老龄化影响,我国AD患病率和发病率持续上升,且死亡率高于全球平均水平^[1]。据全球疾病负担预测,2050年我国AD相关医疗经济成本高达8.7万亿美元,成为全球AD经济负担最高的国家^[2-3]。因此,AD已成为我国公共卫生领域的亟需应对的重大挑战。

AD发病机制复杂,病理特征包括淀粉样蛋白- β (A β)肽斑块累积及微管相关蛋白Tau(Tau)过磷酸化形成神经纤维缠结,常早于临床症状出现,并受性别、遗传、年龄、生活方式及环境改变等关键风险因素的共同影响^[4]。中医学将AD归为痴呆、呆病、健忘范畴,病位在脑,与心、肝、脾、肾功能失衡联系密切。病机为本虚标实,责之肾精亏虚,髓海不充,常兼夹瘀、痰等病理。本病目前尚无法治愈,现有西医药物治疗主要通过抗 β -淀粉样蛋白(A β)单抗、胆碱酯酶抑制剂、谷氨酸受体调节剂及抗精神病药物等维持脑功能并延缓疾病进展^[5-6]。中医发挥辨证施治的特点,临床多以补肾填精、补益气血、活血化瘀及化痰开窍等为治则,改善患者临床症状^[7]。鉴于AD病理变化隐匿性高且尚未发现治愈方法,开展基础研究以探索潜在治疗靶点尤为重要。动物模型是研究AD病理机制及干预策略的关键工具,但当前模型在病理模拟的完整性及重复性方面存在局限,方法学异质性亟待系统分析。本研究通过数据挖掘方式整理归纳国内近年来AD动物模型相关高质量文献,深入分析实验动物的选择、造模方法及检测指标,旨在为AD动物模型的实验应用提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 文献来源与检索策略 计算机检索中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库及维普数据库,获取中国科学引文数据库或北大中文核心期刊目录收录的相关动物实验文献,限定资源类型为“学术期刊”,仅检索有全文的中文文献,文献时间限定为2022年1月1日至2025年4月30日。检索以主题词结合自由词方式,如在中国知网专业检索栏中采用以下检索式:(SU="AD" OR"阿尔茨海默"OR"阿尔兹海默"OR"老年痴呆")AND(SU="动物模型"OR"鼠"OR"兔"OR"犬"OR"鱼"OR"果蝇"OR"猕猴"OR"猩猩"),具体检索式详见增强出版附加材料。经检索最终共得到1794篇,文献筛选流程见图1。

1.2 纳入标准 (1)文献内容与AD动物实验相关;(2)AD

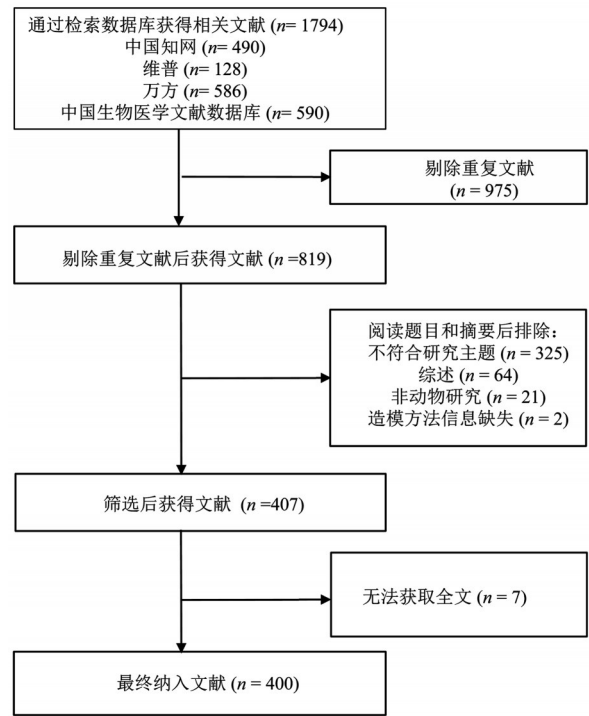


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening flow diagram

造模方法及过程完整;(3)可获取全篇文章。

1.3 排除标准 (1)采用体外细胞实验研究;(2)非入选中国科学引文数据库或北大中文核心期刊目录的文献;(3)会议摘要、Meta分析、综述、学位论文、随机对照试验;(4)动物造模方法核心信息缺失;(5)重复文献。

1.4 数据处理 本研究数据由2位研究者独立筛选、提取并交叉核对,若筛选存在分歧可通过讨论解决,必要时可引入第三方裁决。初步检索后将文献导入NoteExpress软件(版本4.1.0),严格执行纳排标准进行筛选,排除重复文献975篇、不符合研究主题325篇、综述64篇、非动物研究21篇、无法获取全文7篇、造模方法信息缺失2篇,最后纳入400篇文献。文献筛选过程的可靠性将采用Cohen's Kappa一致性检验评估,使用R语言irr包计算得Kappa值为0.803 ($P<0.001$,95%置信区间0.769~0.837),表明一致性较高。提取文献中第一作者姓名、研究发表年份、造模动物种类、性别、年龄、造模方法及检测指标等相关资料,再导入Excel 2024软件建立数据库进行汇总分析,主要采用描述性统计

方法,计算频数和百分比以描述实验动物种类、性别、造模方法及检测指标等分布特征。

2 结果

2.1 实验动物

2.1.1 实验动物种类 实验动物种类主要包括大鼠、小鼠、斑马鱼、果蝇及秀丽隐杆线虫共5类,其中淀粉样前体蛋白/早老素1(APP/PS1)小鼠使用次数最多(142次,35.50%),其次是斯普拉格-道利(SD)大鼠(77次,19.25%),加速衰老易感8号(SAMP8)小鼠(46次,11.50%),昆明(KM)小鼠(25次,6.25%),使用次数最少的是BALB/c小鼠、条件性早老素双基因敲除(PS cDKO)小鼠、P301S tau转基因小鼠、Tau转基因果蝇及Tau转基因秀丽隐杆线虫(均为1次,0.25%)。见增强出版附加材料。

2.1.2 实验动物性别 总体上实验动物性别以雄性(301次,75.25%)为主,并且性别选择在种类上均有体现,大鼠(86次,86.00%)、小鼠(214次,76.16%)及果蝇(2次,66.67%)。由于斑马鱼模型多采用胚胎或幼鱼培养,性别尚未完全分化,且秀丽隐杆线虫多为雌雄同体,实验中通常不区分性别,故未明确标注性别。见增强出版附加材料。

2.1.3 实验动物鼠龄 由于果蝇、斑马鱼及秀丽隐杆线虫在研究中常使用较小的天数,且部分文献中报道不足,故本研究聚焦实验鼠类。部分文献以周龄报告鼠龄,为方便统计,均以1月龄约等于4周龄计,未明确提及鼠龄文献者则不纳入统计。总体上AD模型通常选用3~4月龄鼠(94次,31.33%),其次是5~6月龄鼠(87次,29.00%)。若按品系划分,AD大鼠模型通常选用1~2月龄(18次,43.90%)SD大鼠或3~4月龄(8次,50.00%)Wistar大鼠。AD非转基因小鼠模型通常选用5~6月龄SAMP8小鼠(19次,43.18%),转基因鼠通常选用5~6月龄APP/PS1小鼠(55次,40.44%)。见增强出版附加材料。

2.2 动物模型造模方法 AD动物模型的构建主要包括非转基因模型和转基因模型两大类。非转基因模型主要通过外源性刺激,如化学物质、物理损伤或环境因素改变等实现,而转基因模型则通过基因工程技术使动物表达特定病理蛋白模拟AD的核心病理特征完成。见增强出版附加材料。

2.2.1 非转基因造模方法 数据库中使用非转基因AD模型造模方法共有218篇文献,涵盖自然衰老、快速衰老、手术及药物诱导4种非转基因造模方法构建AD动物模型。见增强出版附加材料。

药物诱导法主要分为单因素(134次,11种方法)及多因素(36次,9种方法)干预,相关使用频数及剂量分别见增强出版附加材料。单因素方法中, $\text{A}\beta_{1-42}$ (63次,47.01%), $\text{A}\beta_{25-35}$ (26次,19.40%),东莨菪碱(12次,8.96%)及D-半乳糖(11次,8.21%)使用频次较高;多因素方法中,D-半乳糖联合三氯化铝(15次,41.67%)及D-半乳糖联合 $\text{A}\beta_{25-35}$ (10次,27.78%)占主导。见图2。

干预途径方面,单因素造模以海马注射(68次,50.75%)、脑室注射(35次,26.12%)、腹腔注射(21次,15.67%)为主,多因素造模采用腹腔注射联合灌胃(10次,

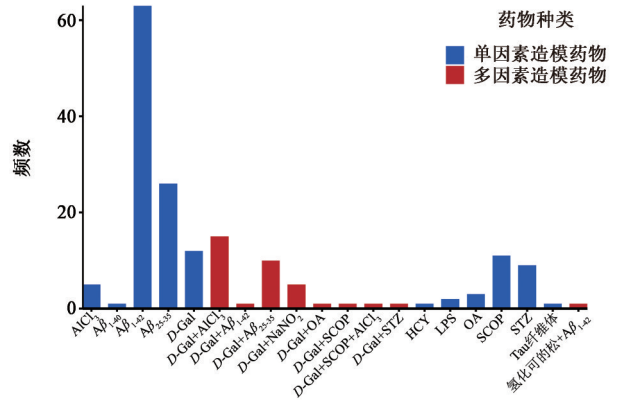


图2 单因素/多因素造模药物频数

Fig. 1 Frequency of single-factor and multi-factor modeling drugs

27.78%),海马注射联合腹腔注射或腹腔注射(均为9次,25.00%)较多。见增强出版附加材料。

造模周期方面,单因素造模周期集中在1d(108次,80.60%),6周(8次,5.97%)或30d(6次,4.48%)。相对而言,多因素造模周期较长,以6周(11次,30.56%),7周(7次,19.44%)或8周(6次,16.67%)常见。见增强出版附加材料。

2.2.2 转基因造模 通过对数据库中转基因造模文献进行整理,共有182篇文献使用转基因技术构建AD模型,包括基因敲除型及基因过表达型2种方法,共6种转基因小鼠、2种转基因果蝇及2种转基因秀丽隐杆线虫。见增强出版附加材料。

(1)基因敲除型:采用条件性基因敲除技术,针对性敲除正常动物中AD相关基因,从而模拟相关基因功能缺失对AD发生发展的影响,如PS cDKO小鼠(1次,0.55%)。(2)基因过表达型:利用转基因技术将携带AD相关突变的人源蛋白基因导入动物基因组,并驱动其高表达以模拟AD典型病理特征,包括APP/PS1小鼠(142次,78.02%),5 \times FAD小鼠(16次,8.79%),APP/PS1/Tau小鼠(8次,4.40%)及 $\text{A}\beta$ 转基因秀丽隐杆线虫(8次,4.40%)等 $\text{A}\beta$ 相关模型,以及P301S、P301L/转Tau基因果蝇(均为1次,0.55%)等Tau蛋白突变模型。

2.3 检测指标

2.3.1 生理表型 实验动物在构建AD模型数周至数月内逐渐表现出病理特征,通常生理表型变化明显,包括精神状态,进食,质量,自主活动,皮毛状态及大小便性状等方面,数据库中共有12篇文献对动物的一般情况进行评估。除此之外,4篇文献使用脏器指数评估AD模型构建对全身健康和代谢的影响,1篇文献还通过脑干听觉诱发电位测试和听性脑干反应验证了AD动物模型听觉相关病理,为行为学和病理评估提供了基础。

2.3.2 行为表型 整理归纳数据库后,共有358篇文献运用32种不同行为学实验方法,从学习记忆和认知功能、情感模拟、运动功能和社会行为等多个角度进行AD模型检验。使用次数排名前3依次是Morris水迷宫(304次,84.92%),Y迷宫(45次,12.57%)和新物体识别实验(34次,9.50%)。见增

强出版附加材料。

2.3.3 病理-形态表型 提取使用病理组织进行切片染色的文献,共有197篇文献使用11种不同病理切片染色方法进行病理观察。通过病理观察验证AD模型方法使用较多的是苏木素-伊红(HE)染色(118次,59.90%),尼氏(Nissl)染色(79次,40.10%)和末端脱氧核糖苷酸转移酶介导的dUTP缺口末端标记法(TUNEL)染色(29次,14.72%),见增强出版附加材料。另外,64篇文献使用透射电镜观察病理组织超微结构,包括鼠海马神经元细胞中线粒体形态,内质网结构,突触、自噬泡及自噬溶酶体数量和结构,皮层和微血管内皮及血脑屏障的结构。

2.3.4 生化表型及常规生化实验技术 纳入文献在研究AD动物模型时,最常用的生化实验技术有蛋白免疫印迹法(Western blot, 287次,72.25%)、酶联免疫吸附测定法(ELISA)(145次,36.25%)、免疫荧光(IF)染色(122次,30.50%)、免疫组织化学(IHC)染色(115次,28.75%)、实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR, 114次,28.50%),其他生化技术(56次,14.00%),流式细胞术(8次,2.00%)及免疫共沉淀等(2次,0.50%)等,共涉及601种指标。总体来说,生化指标使用次数前5位依次是A β 蛋白及其衍生多肽(192次),Tau蛋白及其磷酸化修饰形式(108次),白细胞介素-1 β (IL-1 β ,94次),肿瘤坏死因子- α (91次),以及白细胞介素-6(IL-6,74次)。按照使用不同的生化技术应用而言,统计常用生化技术使用次数前5的指标。见增强出版附加材料。

2.3.5 其他方法及表型 数据库中模型验证除上述方法外,还包括功能性实验、组学分析、靶向定量分析、神经电生理学及影像学检查。2篇文献使用伊文思蓝染色实验评估AD动物模型的血脑屏障的通透性。45篇文献采用组学分析,包括微生物组学(26次)、代谢组学(9次)、蛋白组学(6次)、转录组学(4次)及分析。4篇文献使用靶向定量分析检测鼠脑组织中神经递质和斑马鱼躯体多不饱和脂肪酸(PUFAs)含量。12篇文献使用电生理学方法包括细胞膜片钳及场单位记录,指标为海马CA1区的场兴奋性突触后电位(fEPSP)斜率及fEPSP幅度(9次),尖波涟漪(SWRs)的数量和时程(1次),微小兴奋性突触后电流(mEPSC)频率、幅度、响应及衰减(1次)及动作电位及K⁺通道相关指标(1次)。共6篇文献使用影像学检查,包括激光散斑成像监测脑组织血流灌量(2次),磁共振成像观察脑血流量(1次)及胶质淋巴系统(2次),micro PET/CT检测各脑区葡萄糖代谢(1次)。见增强出版附加材料。

3 讨论

3.1 造模动物分析 数据库统计结果显示,AD动物模型构建通常选用鼠类,以SD大鼠和APP/PS1小鼠为主。鼠类与人类的基因组一致性高,同源基因覆盖率不低于95%^[8-9],且发病机制与生理病理表现与人类高度相似,同时还具有经济性好、繁殖周期短、操作便捷、同质性高等优势。SD大鼠体型较大,神经系统解剖结构及行为模式上接近人类,行为学测试丰富且稳定,其遗传背景多样性也有助于更好地阐释AD个体间异质性。APP/PS1小鼠是通过基因工程技术实现

快速且可预测的病理进程,其近交系遗传特性也减少了遗传变异性可能,确保了结果的稳定性。AD常用动物模型除鼠类外,秀丽隐杆线虫具有通体透明便于观察、效率高、成本低、易培养及可模拟复杂病理过程等优点^[10],斑马鱼和果蝇同样具有上述优点,但三者在中枢神经系统、病理机制、行为表型及免疫代谢等方面与人类差异明显,限制了基础研究结果向临床转化的有效性。性别作为AD关键风险因素之一。流行病学研究表明,全球范围内女性在AD患病率、发病率及其他疾病负担指标中多高于男性^[11-12],且该趋势在老龄人群中尤为突出^[13]。雌激素作为女性体内主要的性激素,可通过调控A β 清除、减少Tau蛋白过度磷酸化、增加脑血流量及脑源性神经营养因子(BDNF)含量、抗炎抗氧化、抑制细胞凋亡和维持突触功能^[14-18]等多种途径发挥神经保护作用。然而,绝经后女性体内雌激素水平显著下降,伴随灰质与白质体积下降及A β 沉积增加,脑区结构和功能的改变从而影响认知表现^[19-20]。数据库统计结果显示,雄性动物应用率远高于雌性动物。该结果产生的原因在于雌性动物性激素水平随周期变化波动较大,雌激素具有神经保护作用进而可能影响实验结果的稳定性。同时,早期研究和模型建立多使用雄性动物形成惯例,雌性动物发情周期引起研究数据差异性增加,导致分析难度上升也可能是潜在原因^[21-22]。然而,实验动物性别选择上的偏倚易忽视性激素水平波动对于AD发病机制的影响,在实际运用中应兼顾性别差异,均衡选用雄性和雌性动物,以全面揭示AD病理机制中性别相关表型的特异性作用。鼠龄方面,AD大鼠模型多选用3~4月龄,而AD小鼠模型多选用5~6月龄。大鼠构建AD模型常采用药物诱导,在3~4月龄时大鼠脑结构发育完成,行为能力稳定且个体差异较小,便于药物注射干预构建模型,而小鼠转基因模型或非转基因模型(如SAMP8小鼠)在5~6月龄时认知功能下降明显,同时伴有A β 表达升高、神经炎症及氧化应激反应的加剧,适合研究早期病理及干预措施对AD的影响。

3.2 造模方法分析 转基因技术的应用是区别构建AD模型方法的关键因素之一,现有AD动物模型主要分为非转基因造模及转基因造模。数据库统计结果显示,非转基因单因素造模主要选用自然衰老、快速衰老、手术或药物诱导法实现。自然或快速衰老模型因无须复杂操作即可模拟AD病理,适用于衰老相关机制的研究,但存在造模周期长、个体差异大、易并发其他疾病等问题影响模型效率及准确性^[23]。手术造模法可控性强,重复性高且早期表现明显,但模拟AD典型病理不足且死亡风险大等因素影响实验结论。药物诱导法常用药物包括A β 肽段、D-半乳糖、东莨菪碱及三氯化铝等。A β 沉积作为AD显著病理特征之一,其肽段A β ₁₋₄₂和A β ₂₅₋₃₅具有较强的神经毒性和聚集能力,常通过海马注射或脑室注射实现快速诱导病理,剂量多为5、10、20 μ g,具有针对性强、造模周期短及操作简单等优势,但鉴于注射部位的特殊性和区域性,难以模拟AD在全脑范围的病理变化及慢性进展过程,且手术引发的脑部非特异性损伤也会干扰实验结果的准确性。D-半乳糖、东莨菪碱及三氯化铝则通过腹腔注射、皮下注射或灌胃等方式给药,实现诱导氧化应激、抑制

胆碱能功能和促进 $A\beta$ 沉积从而产生 AD 样病理^[24], 具有成本低, 操作便捷等优势, 但由于稳定性差、病理特征不全面和特异性不足等缺陷, 反映了单因素药物诱导构建模型在模拟 AD 复杂发病机制方面的局限性。多因素联合用药诱导造模一定程度上弥补了上述不足, 并可以灵活模拟病理场景, 贴近临床疾病进程, 为研究结果的稳定性、可转化性提供保障。转基因动物模型具有模型稳定、病理进程可控、病理拟合度高及灵活性强等优势, 适合遗传机制及长期病理过程的研究, 目前广泛运用的 APP/PS1 小鼠是利用人源 APP 及早老素 (PSEN)1/2 蛋白基因过表达诱导 $A\beta$ 斑块沉积构建 AD 模型, 5×FAD 在此基础上携带 5 种突变, 加速了病理进程并使表型表现更明显。但两者均难以出现神经纤维缠结。APP/PS1/Tau 小鼠在传统 APP/PS1 小鼠基础上, 再导入人源 Tau 蛋白突变基因, 更加全面地模拟 AD 核心病理特征, 为探索 $A\beta$ 和 Tau 病理的交互作用提供了重要平台。此外, 基因敲除技术构建模型则聚焦基因功能丧失对 AD 的影响, 为探索 AD 病理多样性提供互补视角。然而, 转基因技术操作难度较大、成本高及周期长等缺点亦不容忽视。

3.3 模型检测指标分析 AD 动物模型的构建不仅需再现 $A\beta$ 斑块及神经纤维缠结等典型病理特征, 还应整合生理、行为、病理-形态学及生化等多方面的表型特征, 以全面模拟疾病复杂性。

3.3.1 生理及行为表型 生理表型主要体现在体质量变化、进食量、自主活动能力等方面, AD 模型动物常表现为体质量减轻、进食减少、活动力下降及毛发粗糙、光泽度降低等生理异常, 反映了 AD 对机体整体健康状况的影响。认知功能障碍不仅是 AD 典型临床表现, 同时也是动物模型中行为学表型评价的重要指标, 主要依赖于各类行为学实验进行系统评估。统计结果显示, Morris 水迷宫已成为目前研究中 AD 动物模型行为学表型评估的首选方法, 该方法针对啮齿类动物具有空间学习与记忆能力高灵敏度、有效排除嗅觉干扰、操作简单及数据误差小等优势^[25-26], AD 模型动物常出现逃避潜伏期明显延长及穿越平台次数显著减少的现象。除认知功能外, 运动能力、情绪状态、进食饮水、生理节律及社交活动作为行为表型的补充, 旷场实验、条件恐惧实验、糖水偏好实验、避暗实验及筑巢实验等在结合学习记忆能力的同时, 还能够从多维度反映动物模型的行为特征。相较于啮齿类动物, 秀丽隐杆线虫、斑马鱼及果蝇虽受限于其神经系统结构、运动能力及认知功能的特性, 但化学趋向性检测、运动能力测定、新物体识别及奖赏记忆等实验与其生物学特性高度契合, 且便于标准化及高通量分析, 故常用于评估三者的行为表型。在行为表型评估过程中, 研究者应结合研究目的、模型特性及实验资源, 综合多种行为学实验, 以期实现全面评估动物模型的行为学表型。

3.3.2 病理-形态学表型 病理-形态学在微观水平上为模型的成功构建提供有力佐证。统计结果显示, 目前研究中病理-形态学表型常通过 HE 染色、Nissl 染色及 TUNEL 染色等方法进行观察, 分别以海马组织神经元肿胀、核固缩、锥体细胞收缩和空泡化, 神经元数量减少和尼氏体减少, 神经元排

列紊乱伴随大量细胞的凋亡为主。此外, 透射电镜观察海马神经元内出现线粒体、内质网及突触等亚结构发生变化, 包括线粒体肿胀、嵴断裂或消失, 呈现空泡化并伴随膜破裂及密度降低, 内质网扩张、核糖体分布减少并伴随错误折叠蛋白积累, 突触数量减少、间隙增宽、伴随突触后致密物缺失等。

3.3.3 生化表型 生化表型则多利用 Western blot、ELISA、IF、IHC 及 Real-time PCR 等生化分析技术量化模型脑或其他组织中相关标志物的水平变化反映 AD 动物模型的病理改变, 检测指标主要围绕以下机制研究展开, (1)炎症反应: 神经炎症过程可能先于关键病理特征显著累积开始^[27-28]。小胶质细胞和星形胶质细胞的激活会释放炎症因子诱导慢性炎症, 最终加剧 $A\beta$ 积累斑块和 Tau 蛋白的过度磷酸化。炎症反应表型为胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)、离子化钙结合适配分子-1 (Iba-1)、NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3)、核转录因子- κ B (NF- κ B) 及促炎因子, 如白细胞介素、肿瘤坏死因子等表达上调, 抗炎因子表达下调。

(2)氧化应激反应: $A\beta$ 和 Tau 病理累积打破原有的活性氧 (ROS) 产生和抗氧化防御系统去除的平衡状态使 ROS 产生增加引起氧化应激。细胞内增多的 ROS 对神经元内蛋白质进行氧化修饰, 使蛋白质结构变性并形成难以降解的包涵体, $A\beta$ 和 Tau 极易在应激环境下发生异常沉积与聚集, 两者的累积又进一步激活氧化应激反应^[29]。这过程中存在着不同机制串扰, 包括线粒体功能障碍、脂质过氧化、神经炎症、钙稳态失调及 DNA 损伤等^[30-31]。因此, 抗氧化疗法成为临床治疗 AD 的补充疗法之一^[32]。氧化应激表型为 ROS 及相关生成酶、脂质过氧化物及氧化损伤标志物等表达增多, 抗氧化防御系统及线粒体相关氧化应激指标等表达降低。如诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、一氧化氮合酶 (NOS) 及丙二醛 (MDA) 等表达增多, 超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、辅酶 Q_{10} 等表达降低。

(3)突触可塑性: AD 病理过程中, $A\beta$ 与突触受体相互作用, 损害突触信号传导, 抑制对学习和记忆至关重要的长时程增强并增强长时程抑制, 导致突触减弱。同时, Tau 过度磷酸化会破坏突触稳定结构并降低突触密度, 干扰递质突触成分所必需的轴突运输, 引起突触丢失^[33]。二者引发的神经炎症、氧化应激和线粒体功能障碍进一步加剧突触损伤和神经元功能障碍^[34]。研究多结合靶向代谢组学及电生理学手段对 AD 模型突触可塑性进行论证, 发现 fEPSP 斜率和幅度下降及突触结构蛋白、神经递质受体等表达降低, 如突触后密度蛋白-93 (PSD-93)、突触素 (SYN)、乙酰胆碱 (ACh)、胆碱乙酰转移酶 (ChAT) 及谷氨酸 A1、A2 受体等。

(4)程序性细胞死亡: 细胞凋亡与铁死亡和 AD 机制研究联系密切。AD 细胞凋亡表现在 $A\beta$ 的异常聚集促使抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 蛋白家族的表达发生改变^[35], 降低 Bcl-2 表达并激活促凋亡相关因子含胱天蛋白酶 (Caspase)-9 和 Caspase-3, 导致细胞内 Ca^{2+} 稳态破坏并诱导线粒体介导的内源性凋亡途径。同时, $A\beta$ 和 Tau 诱导促炎因子结合死亡受体激活 Caspase-8 和 Caspase-3, 导致外源性凋

亡途径,最终引发神经元凋亡^[36]。铁死亡是指细胞内铁稳态失衡,抗氧化与过氧化功能失调,脂质过氧化物累积增多导致细胞死亡的过程^[37]。Furin蛋白酶是重要的前蛋白转化酶,可通过增强 α -分泌酶活性和抑制 β -分泌酶合成减少 $A\beta$ 形成,但其转录受细胞中铁水平的影响,在铁死亡过程中高水平的铁会降低Furin蛋白酶的活性进而增强 $A\beta$ 生成加速AD进展^[38]。此外,Tau蛋白过度磷酸化抑制铁转运蛋白1(FPN1)的活性,增加了脑内的铁沉积^[39]。统计结果显示凋亡相关蛋白包括Caspase家族蛋白、促凋亡Bcl-2家族蛋白及死亡受体途径相关蛋白等表达上调,抗凋亡Bcl-2蛋白家族表达下调。如Caspase-8、Caspase-9、Caspase-3、Bcl-2相关X蛋白(Bax)及细胞凋亡因子受体等表达增加,Bcl-2及B细胞淋巴瘤XL蛋白(Bcl-XL)等表达下降。而铁死亡中脂质过氧化物及ROS生成系统相关蛋白表达上调,铁转运蛋白级抗氧化防御系统相关蛋白表达下调。如8-氧代鸟嘌呤(8-oxo-G)、MDA及ROS表达增加,FPN1、谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)、谷胱甘肽(GSH)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)表达减少。

(5)脑-肠轴:研究表明外周的肠道微生物群其代谢物可调控中枢稳态,肠道菌群失调通过加剧 $A\beta$ 异常累积和Tau蛋白磷酸化,产生氧化应激及炎症反应等一系列病理过程促进AD发生发展^[40]。统计结果显示纳入研究主要利用16S核糖体脱氧核糖核酸(16S rDNA)、16S核糖体核糖核酸(16S rRNA)及代谢组学等技术进行动物肠道菌群测序和研究肠道微生物群功能,进而探索潜在的疾病机制。

(6)血脑屏障通透性:基于尸检研究发现的AD病理破坏血脑屏障完整性,包括脑毛细血管渗漏,血源性纤维蛋白原、凝血酶及免疫球蛋白G在血管周围积聚,周细胞和内皮细胞变性及紧密连接丢失等特征^[41]。AD模型中血脑屏障相关生化表型表现包括血管相关因子等表达上调,如血管内皮生长因子-A(VEGF-A)、内皮素-1(ET-1)及洞蛋白-1(CAV1)等,紧密连接蛋白及部分转运蛋白等表达下调,如闭合蛋白(Claudin)、紧密连接蛋白-1(ZO-1)及低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(LRP-1)等。

(7)细胞自噬:主要包括非选择性自噬和选择性自噬等,统计结果表明后者研究多以线粒体自噬为主。AD病理状态下细胞自噬功能减弱,自噬体无法与溶酶体顺利融合并及时清除溶酶体内含的 $A\beta$,导致 $A\beta$ 异常积聚^[42],并且磷酸化的Tau蛋白干扰自噬进程^[43]。线粒体自噬过程中, $A\beta$ 的异常累积会大量招募Parkin蛋白至去极化的线粒体,导致细胞质中Parkin蛋白耗竭,引发线粒体过度自噬,损害细胞功能,最终导致神经细胞死亡^[44]。AD模型非选择性自噬以微管相关蛋白1轻链3(LC3)及其亚型、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)及其磷酸化形式等表达上调,自噬相关基因、AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)及转录因子EB(TFEB)等表达下调。线粒体自噬以Parkin、PTEN诱导的激酶1(PINK1)、视神经萎缩蛋白1(OPA1)及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)共激活因子-1 α (PGC-1 α)等表达下调为主。

(8)胶质淋巴系统:胶质淋巴系统作为大脑中独特代谢

废物清除机制,AD病理通过损伤星形胶质细胞及血管,影响水通道样蛋白4(AQP4)极性分布,降低脑脊液与间质液交换效率,阻碍 $A\beta$ 和Tau蛋白等代谢废物的清除^[45]。统计结果显示在AD模型中 $A\beta$ 、Tau、GFAP等表达上调,AQP4表达及极性分布下调,表明胶质淋巴系统功能障碍与AD发病密切相关。

4 发展与展望

综上所述,目前AD动物模型多选择3~4月龄雄性大鼠或5~6月龄雄性小鼠为实验对象,大鼠多使用 $A\beta$ 肽段、D-半乳糖、东莨菪碱及三氯化铝等药物诱导构建模型。同时,还可选用自然或快速衰老小鼠,或通过手术或转基因技术模拟人类病理,造模周期多集中在1d或6~8周。在此基础上,现代医学通常从生理、行为、病理-形态及生化等多个维度对动物模型的表型进行系统评价,以全面反映疾病进展特征。系统梳理AD模型构建方法及相关表型评估方法后,对未来AD基础研究有如下思考,(1)基于数据挖掘结果呈现,AD动物模型中虽普遍选用雄性动物,但流行病学资料显示女性患病率较男性高^[46]。性别作为AD的关键风险因素。研究表明,女性表现为更快的脑萎缩速度,更严重的神经元退化及突触功能障碍及更显著的神经炎症、氧化应激及血脑屏障损伤,导致对 $A\beta$ 和Tau病理耐受性低于男性^[47]。因此,使用雄性动物易忽略性别在激素信号传导、X染色体功能、免疫/炎症信号传导和血管动力学等方面在AD发病机制中的差异性^[48],这可能会导致潜在机制的遗漏,甚至可能限制研究成果的临床转化,未来可开展关于不同性别AD动物模型研究。(2)AD模型构建方法多种,但尚未完全统一,如药物诱导模型因剂量或周期不一致,削弱了研究结果的稳定性,如何统一模型构建方案值得进一步探究。(3)尽管现有AD动物模型构建方法已相对成熟,能够跨物种并结合使用多种转基因及药物诱导等技术,但仍难以攻克完整实现AD复杂病理的难题。未来亟需整合多种模型优势并借助人类似多组学数据精准评估并定义疾病特征,以构建更能全面模拟AD病理机制的动物模型^[49-51]。(4)中医学中AD分为髓海亏虚、脾肾两虚、气血不足、痰浊蒙窍、瘀阻脑络、心肝火旺及毒盛虚极7个证型^[52],但本次纳入的中医药治疗AD的动物实验研究中,明确证型的报道较少。辨证论治作为中医的核心理论与实践指导,动物模型在模拟疾病病理的同时应融入中医证型的构建,将“病”与“证”有机结合。近年来,部分研究已采用投喂高脂饲料、腹腔注射氢化可的松、低温冷冻等方法,模拟痰浊蒙窍、肾精亏虚及瘀血阻络等证型^[53-55],初步建立了符合中医理论的AD动物模型,但相关研究仍处于探索阶段,证候模型的构建方法、评价体系及科学性仍有待进一步验证和规范化。(5)另外,生物医学与人工智能领域的发展迅速,在多学科交叉研究推进及中医药等多元干预手段快速发展的背景下,如何整合并应用前沿技术手段深度探索潜在靶点,已成为未来AD精准防治与治愈探索的关键方向。本研究通过对AD动物模型实验文献进行归纳整理,总结AD动物模型目前的应用现状,以期为推进完善AD模型工作提供理论依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] REN R, QI J, LIN S, et al. The China Alzheimer report 2022 [J]. *Gen Psychiatr*, 2022, 35(1): e100751.
- [2] CHEN S, CAO Z, NANDI A, et al. The global macroeconomic burden of Alzheimer's disease and other dementias: Estimates and projections for 152 countries or territories [J]. *Lancet Glob Health*, 2024, 12(9): e1534-e1543.
- [3] NANDI A, COUNTS N, CHEN S, et al. Global and regional projections of the economic burden of Alzheimer's disease and related dementias from 2019 to 2050: A value of statistical life approach [J]. *EClin Med*, 2022, 51: 101580.
- [4] Alzheimer's Association. 2025 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(4): e70235.
- [5] 田金洲, 解恒革, 王鲁宁, 等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版) [J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(3): 269-283.
- TIAN J Z, XIE H G, WANG L N, et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease dementia (2020) [J]. *Chin J Geriatr*, 2021, 40(3): 269-283.
- [6] 《早期阿尔茨海默病疾病修饰治疗专家共识》编审委员会. 早期阿尔茨海默病疾病修饰治疗专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2025, 64(5): 385-395.
- Expert Consensus Review Committee on Disease-Modifying Treatments for Early Alzheimer's Disease. Recommendations for the disease-modifying treatments of early Alzheimer's disease [J]. *Chin J Intern Med*, 2025, 64(5): 385-395.
- [7] 陈玮纯, 梁筱旖, 吴明安, 等. 从中医辨证分型探讨中药复方防治阿尔茨海默病 [J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(1): 135-141.
- CHEN W C, LIANG X Y, WU M A, et al. Exploration on the prevention and treatment of Alzheimer's disease by different Chinese herbal compounds based on traditional Chinese medicine syndrome differentiation [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2023, 34(1): 135-141.
- [8] 陈云慧, 夏军, 淮文英, 等. 当归芍药散调控泛素-蛋白酶体途径改善SAMP8小鼠认知能力的作用及其机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(24): 8-16.
- CHEN Y H, XIA J, HUAI W Y, et al. Effect of Danggui Shaoyaoan on improvement of cognitive ability of SAMP8 mice and its mechanism via regulating ubiquitin proteasome pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(24): 8-16.
- [9] 谢鹏, 张江, 邓小磊, 等. 肌少症小鼠模型构建的系统回顾 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(2): 263-266.
- XIE P, ZHANG J, DENG X L, et al. A systematic review of mouse model construction for sarcopenia [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2024, 28(2): 263-266.
- [10] 王萌萌, 赵建平, 吴丽敏, 等. 基于PPAR α /TFEB的川续断干预阿尔茨海默病秀丽隐杆线虫模型作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(5): 104-114.
- WANG M M, ZHAO J P, WU L M, et al. Dipsacus asper treats Alzheimer's disease in *Caenorhabditis elegans* by regulating PPAR α /TFEB pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(5): 104-114.
- [11] YU D T, LI R X, SUN J R, et al. Global mortality, prevalence and disability-adjusted life years of Alzheimer's disease and other dementias in adults aged 60 years or older, and the impact of the COVID-19 pandemic: A comprehensive analysis for the global burden of disease 2021 [J]. *BMC Psychiatry*, 2025, 25(1): 503.
- [12] YANG K, YANG X, YIN P, et al. Temporal trend and attributable risk factors of Alzheimer's disease and other dementias burden in China: Findings from the global burden of disease study 2021 [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(11): 7871-7884.
- [13] HAO M, CHEN J. Trend analysis and future predictions of global burden of Alzheimer's disease and other dementias: A study based on the global burden of disease database from 1990 to 2021 [J]. *BMC Med*, 2025, 23(1): 378.
- [14] WANG X, FENG S, DENG Q, et al. The role of estrogen in Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic potential in women [J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(4): 1983-1998.
- [15] BORRÁS C, FERRANDO M, INGLÉS M, et al. Estrogen replacement therapy induces antioxidant and longevity-related genes in women after medically induced menopause [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8101615.
- [16] LOPEZ LEE C, TORRES E, CARLING G, et al. Mechanisms of sex differences in Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2024, 112(8): 1208-1221.
- [17] WOOD A M, HONER W G, SALONER R, et al. The interplay between age at menopause and synaptic integrity on Alzheimer's disease risk in women [J]. *Sci Adv*, 2025, 11(10): ead0757.
- [18] MILLS Z B, FAULL R, KWAKOWSKY A. Is hormone replacement therapy a risk factor or a therapeutic option for Alzheimer's disease? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3205.
- [19] MOSCONI L, BERTI V, DYKE J, et al. Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid-beta deposition [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10867.
- [20] WOOD A M, WU C Y, COUGHLAN G T, et al. Associations between age at menopause, vascular risk, and 3-year cognitive change in the Canadian longitudinal study on aging [J]. *Neurology*, 2024, 102(9): e209298.
- [21] HE W, ZHANG S, QI Z, et al. Unveiling the potential of estrogen: Exploring its role in neuropsychiatric disorders and exercise intervention [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 204: 107201.
- [22] TSAO C H, WU K Y, SU N C, et al. The influence of sex difference on behavior and adult hippocampal neurogenesis in C57BL/6 mice [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 17297.
- [23] 李少创, 韩诚, 秦亚莉, 等. 阿尔茨海默病实验动物模型评述 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(1): 131-145.

- LI S C, HAN C, QIN Y L, et al. A review of experimental animal models of Alzheimer's disease [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2022, 30(1): 131-145.
- [24] 贾亚泉, 宋军营, 曾华辉, 等. 阿尔茨海默病动物模型研究进展[J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(3): 381-386.
- JIA Y Q, SONG J Y, ZENG H H, et al. Research progress on animal models of Alzheimer's disease [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2021, 29(3): 381-386.
- [25] 郑利平, 李雪, 高伟, 等. 啮齿类实验动物学习记忆能力的行为学检测方法[J]. *辽宁中医杂志*, 2025, 52(3): 178-182.
- ZHENG L P, LI X, GAO W, et al. Behavioural assays of learning memory capacity in rodent laboratory animals [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2025, 52(3): 178-182.
- [26] 桑忱, 刘家琪, 王改青, 等. 认知功能障碍鼠类模型的行为学评价方法: 现状与展望[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(5): 395-401.
- SANG C, LIU J Q, WANG G Q, et al. Behavioral assessment methods for rodent cognitive impairment models: Current status and prospects [J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2024, 41(5): 395-401.
- [27] ZHANG W, XIAO D, MAO Q, et al. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 267.
- [28] LEE E, CHANG Y. Modulating neuroinflammation as a prospective therapeutic target in Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2025, 14(3): 168.
- [29] CALVO RODRIGUEZ M, KHARITONOVA E K, SNYDER A C, et al. Real-time imaging of mitochondrial redox reveals increased mitochondrial oxidative stress associated with amyloid β aggregates *in vivo* in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2024, 19(1): 6.
- [30] ALI J, CHOE K, PARK J S, et al. The interplay of protein aggregation, genetics, and oxidative stress in Alzheimer's disease: Role for natural antioxidants and immunotherapeutics [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(7): 862.
- [31] TROFIN D M, SARDARU D P, TROFIN D, et al. Oxidative stress in brain function [J]. *Antioxidants*, 2025, 14(3): 297.
- [32] HOULDSWORTH A. Role of oxidative stress in neurodegenerative disorders: A review of reactive oxygen species and prevention by antioxidants [J]. *Brain Commun*, 2024, 6(1): fcd356.
- [33] JAHAN I, HARUN-UR-RASHID M, ISLAM M A, et al. Neuronal plasticity and its role in Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(1): 107-125.
- [34] 徐红彩, 许玉珉, 刘诗雨, 等. 中医药调控突触可塑性干预阿尔茨海默病的机制研究[J]. *世界中医药*, 2025, 20(6): 1011-1019.
- XU H C, XU Y M, LIU S Y, et al. Mechanism of traditional Chinese medicine in intervening in Alzheimer's disease by regulating synaptic plasticity [J]. *World Chin Med*, 2025, 20(6): 1011-1019.
- [35] 黄颖, 康兴宇, 高伟, 等. 程序性细胞死亡在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. *海南医科大学学报*, 2025, 31(16): 1271-1280.
- HUANG Y, KANG X, GAO W, et al. Research progress of programmed cell death in Alzheimer's disease [J]. *J Hainan Med Univ*, 2025, 31(16): 1271-1280.
- [36] JI D, ZHANG J, LIANG J, et al. Efficient strategy for alleviating neuronal apoptosis and oxidative stress damage of Alzheimer's disease through dual targeting Bcl-2 gene promoter I-motif and β -amyloid [J]. *Redox Biol*, 2025, 82: 103600.
- [37] 冯雨欣, 王贺冉, 贾建军. 铁死亡在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2025, 24(1): 64-68.
- FENG Y X, WANG H R, JIA J J. Research progress of ferroptosis in pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Chin J Multiple Organ Dis Elder*, 2025, 24(1): 64-68.
- [38] FENG L, SUN J, XIA L, et al. Ferroptosis mechanism and Alzheimer's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(8): 1741-1750.
- [39] WANG F, WANG J, SHEN Y, et al. Iron dyshomeostasis and ferroptosis: A new Alzheimer's disease hypothesis? [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 830569.
- [40] 朱少炳, 曲阳, 张力文, 等. 脑-肠轴与阿尔茨海默病及中医药研究进展[J]. *世界中医药*, 2024, 19(11): 1686-1692.
- ZHU S B, QU Y, ZHANG L W, et al. Alzheimer's disease and traditional Chinese medicine research from perspective of gut-brain axis [J]. *World Chin Med*, 2024, 19(11): 1686-1692.
- [41] LIU R, COLLIER J M, ABDUL-RAHMAN N H, et al. Dysregulation of ion channels and transporters and blood-brain barrier dysfunction in Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. *Aging Dis*, 2024, 15(4): 1748-1770.
- [42] 周小涛, 杨梦艳, 张继川. 细胞自噬与阿尔茨海默病的关系 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2022, 31(5): 517-522.
- ZHOU X T, YANG M Y, ZHANG J C. The relationship between autophagy and Alzheimer's disease [J]. *Chin J Histochem Cytochem*, 2022, 31(5): 517-522.
- [43] 朱少炳, 史哲宇, 张思琪, 等. 基于自噬探针灸在阿尔茨海默病中作用进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(8): 217-220.
- ZHU S B, SHI Z Y, ZHANG S Q, et al. Research progress on role of acupuncture and moxibustion in Alzheimer's disease based on autophagy [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2024, 51(8): 217-220.
- [44] 刘丹丹, 秦合伟. 线粒体自噬、铁死亡、铜死亡和双硫死亡在阿尔茨海默病中的作用机制及进展[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(19): 4132-4144.
- LIU D D, QIN H W. Mechanism of action and progress of mitophagy, ferroptosis, cuproptosis, and disulfidptosis in Alzheimer's disease [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2025, 29(19): 4132-4144.
- [45] MURDOCK M H, YANG C Y, SUN N, et al. Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid

- [J]. *Nature*, 2024, 627(8002): 149-156.
- [46] JI Q, CHEN J, LI Y, et al. Incidence and prevalence of Alzheimer's disease in China: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2024, 39(7): 701-714.
- [47] CUI S S, JIANG Q W, CHEN S D. Sex difference in biological change and mechanism of Alzheimer's disease: From macro-to micro-landscape[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 87: 101918.
- [48] ARENAZA-URQUIJO E M, BOYLE R, CASALETTO K, et al. Sex and gender differences in cognitive resilience to aging and Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8): 5695-5719.
- [49] SAHARA N, YANAI R. Limitations of human tau-expressing mouse models and novel approaches of mouse modeling for tauopathy[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1149761.
- [50] VITEK M P, ARAUJO J A, FOSSEL M, et al. Translational animal models for Alzheimer's disease: An Alzheimer's association business consortium think tank [J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2020, 6(1): e12114.
- [51] YENKOYAN K B, KOTOVA M M, APUKHTIN K V, et al. Experimental modeling of Alzheimer's disease: Translational lessons from cross-taxon analyses [J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(5): e70273.
- [52] 中国老年保健协会阿尔茨海默病分会, 中国中药协会脑病药物研究专业委员会. 阿尔茨海默病中西医结合诊疗中国专家共识[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2024, 33(2): 97-108.
- Alzheimer's Disease Committee of Chinese Aging Well Association, Encephalopathy Drug Research Committee of China Association of Traditional Chinese Medicine. Chinese expert consensus on integrated traditional Chinese and western medicine diagnosis and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Chin J Behav Med Brain Sci*, 2024, 33(2): 97-108.
- [53] 侯江淇, 张欣, 龙倩, 等. 阿尔茨海默病痰浊阻窍证大鼠 tau 蛋白 Thr181 位点特异性磷酸化改变研究[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(5): 2154-2158.
- HOU J Q, ZHANG X, LONG Q, et al. Study on the specific change of tau protein phosphorylation in Thr181 site of Alzheimer's disease with phlegm obstructing orifices pattern in rats [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(5): 2154-2158.
- [54] 祁晓鸣, 刘晓琴, 苏晓娟, 等. 基于肾脑相关的龟鹿二仙膏抗阿尔茨海默病作用及其机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(9): 158-167.
- QI X M, LIU X Q, SU X J, et al. Effect of Guilu Erxiangao on Alzheimer's disease and its mechanism based on kidney-brain correlation [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(9): 158-167.
- [55] 郭少珍. 基于 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路阿尔茨海默病同病异证机制研究[D]. 太原: 山西中医药大学, 2020.
- GUO S Z. Study on the mechanism of Alzheimer's disease in different syndrome types based on PI3K/Akt/GSK3 β signal transduction pathway [D]. Taiyuan: Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, 2020.

[责任编辑 顾雪竹]