

去卵巢所致老年痴呆模型的研究探讨^{*}

田方泽¹, 畅洪昇¹, 周静洋¹, 鲁 艺^{2**}

(1. 北京中医药大学中药学院 北京 100102; 2. 北京中医药大学基础医学院 北京 100102)

摘 要 阿尔茨海默病又称老年痴呆, 是一种神经退行性疾病, 目前去卵巢所致老年痴呆模型(OVX)已被广泛应用于实验研究。本文对 OVX 模型的制作方法、行为学、组织病理学和生化学等方面, 集合近 20 年的文献, 对其发展进行阐述。

关键词 去卵巢 老年痴呆 模型 综述

doi: 10.11842/wst.2014.06.035 中图分类号: R749 文献标识码: A

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种中枢神经系统的退行性疾病, 以进行性记忆和智力减退为特征, 与机体年龄的老化有很大关系。患者大多都有记忆力、定向力及社会活动能力方面的障碍, 而且发病人数多, 波及范围广, 故 AD 现已成为医学中亟待解决问题之一。流行病学研究发现, AD 是一种有性别倾向的疾病, 女性, 尤其是老年女性的患病机率比男性高 2~3 倍^[1]。目前对于阿尔茨海默症的研究, 广泛采用的有注射用 D-半乳糖、侧脑室注射 Aβ25-35 制成老年痴呆大鼠模型^[2]、去卵巢所致的老年痴呆模型 (Ovariectomized, OVX)、用慢性铝过负荷建立的大鼠脑损伤性 DVA 模型等^[3]。

传统意义上, 雌激素具有调整和控制生殖和生长系统的作用, 另有研究表明雌激素还在神经系统中有重要作用, 尤其在神经系统发育、神经保护和促进等方面^[4], 如减轻缺血/再灌注损伤、降低兴奋性氨基酸的释放、改善记忆功能、减少自由基的形成等。Shelton P S 等^[5]报告了 3 例 78 岁患者, 分别有 AD 和血管性痴呆 (Vascular Dementia, VD), 伴有长期的精神异常表现, 在数种精神药物的治疗下, 均

得不到满意的效果, 但予以雌激素后均取得较好疗效, 并具有良好耐受性。很多此类的证据表明雌激素具有神经保护作用^[6]。同时, 由于 OVX 所致老年痴呆模型因易操作, 针对性强, 近年来被广泛应用于药理、药效学的研究。

1 模型制作与行为评价

1.1 动物的种系、月龄

一般大鼠的类型有: 近交系 (纯系) 动物、突变系动物、杂交群动物、封闭群 (远交系) 动物 4 种不同类型。一般来说, OVX 模型制作选取的动物品系不宜使用突变系动物和封闭群动物。大鼠一般选 SD 和 Wistar 品系^[7]。其中主要是 SD 品系^[8,9], 月龄一般 3~4 个月, 体质量在 (200±30)g 之间^[10,11]。小鼠一般选用 C57BL 和 ICR, 一般也为 3~4 个月大, 体质量平均 (30±2)g^[12,13]。

1.2 手术过程及饲养时间

动物用 1.5% 戊巴比妥钠 (0.25 mL/100 g) 腹腔麻醉后, 以腹位固定, 在背部下方纵切两口, 消毒后, 剃除手术背部长毛, 分别在脊柱两侧切开背肌 1 cm, 打开切口便可见一团乳白色脂肪, 将脂肪团用镊子拉出切口外, 就可见到粉红色卵

收稿日期: 2013-10-28

修回日期: 2013-11-28

* 国家自然科学基金委青年项目 (81102622) 锁阳黄酮对去势大鼠脑衰老的影响及与介导的雌激素快速信号传导通路, 负责人: 鲁艺; 教育部博士点新教师基金 (Z121102002512045) 锁阳总黄酮对去卵巢小鼠学习记忆的影响及与 GPR30 介导的 ERK1/2-MAPK 通路相关性研究, 负责人: 鲁艺; 北京市科委科技新星项目 (20110013120004) 锁阳总黄酮对去性腺小鼠脑衰老的影响及于雌激素快速信号传导通路的相关性, 负责人: 鲁艺。

** 通讯作者: 鲁艺, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向: 神经药理学, 中药新药研发。

巢,结扎摘除卵巢,同法摘除对侧的卵巢,缝合伤口,术后碘酒消毒伤口。假手术组去除卵巢周围等量脂肪组织。所有动物术后休息7天伤口愈合之后,再进行药物灌胃。在术后第3天开始阴道细胞涂片,连续5~7天出现上皮角化细胞证明造模成功。

OVX模型是由于雌激素分泌不足而导致神经系统的退化性疾病,所以OVX模型成型时间需要较长,一般5~8周^[14,15],最长需要12个月之久^[16]。

1.3 阳性对照药物的选择和药效

1.3.1 苯甲酸雌二醇(17 β -estradiol)

17 β -estradiol为雌二醇的衍生物,其作用主要是促使子宫内膜的增生,增强子宫平滑肌的收缩作用,促进女性性器官和副性征的正常发育。给药方式主要是皮下和腹腔注射,其给药方式主要属于预防性给药,在造模期同时给药。脑中ER α/β 的表达在雌激素的神经保护作用上亦扮演着重要的角色^[17]。Kis Z等^[18]研究中,在卵巢切除当日则给予以17 β -estradiol(100 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$),每周2次,给药6周即止。杨红旗等^[19]在对17 β -estradiol在大鼠海马 β 淀粉样蛋白的含量研究中,运用雌激素替代治疗(Estrogen Replacement Therapy, ERT),用含有17 β -estradiol(2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的饲料喂养,连续2周。其取血后测得使用含有17 β -estradiol饲料的大鼠雌激素含量显著上升,其海马组织内A β 含量下降,与OVX组相比有显著性差异($P<0.01$)。

1.3.2 己烯雌酚

己烯雌酚是一种人工合成的,与天然雌二醇作用相同的非甾体雌激素替代物质。在临床中主要用于雌激素低下,因激素失衡引起的功能性出血或闭经。肖炜等^[20]对OVX的研究当中,运用己烯雌酚作为阳性对照药,以0.02 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,持续给药4周,取材后检测结果显示,血清中一氧化氮(NO),一氧化氮合酶(NOS),抗氧化酶(SOD),丙二醛(MDA)等指标均有显著改变。

1.3.3 其它

金敏^[21]通过对两种雌激素补充剂,倍美力(0.02 $\text{mg}/\text{只}$)、补佳乐(0.03 $\text{mg}/\text{只}$)对OVX的作用,在连续给药48天(相当于4个动情期)后,检测两给药组中ER β mRNA相对表达含量,海马ER β mRNA相对表达量有明显下降,而脑皮层 β mRNA表达水平则无差异性显著。

1.4 行为学变化

1.4.1 Morris 水迷宫

Morris水迷宫检测是动物空间搜索能力和辨别学习记忆能力的一项行为学实验,以动物在水中找到暗台的潜伏时间及跨越平台次数作为学习记忆能力的指标^[22,23]。贾晓静等^[24]在研究OVX模型中,在其造模6周后的Morris水迷宫测试结果显示,去卵巢所致AD小鼠寻找平台的潜伏期显著延长,在目标象限时间增长,与对照组及ERT替代组相比有显著性差异($P<0.01$),说明造模后小鼠的学习及记忆能力下降,很好的模拟了AD外在行为学的表现。赵珩^[25]对去势12周后的Wistar大鼠检测水迷宫得出,和模型组相比较,倍美力组大鼠的潜伏期时间显著缩短($P<0.01$),跨越平台次数显著增多($P<0.01$)。

1.4.2 被动回避性跳台实验

跳台装置是一个玻璃箱,箱底设有铜栅是作为刺激的电极,可通不同强度的交流电或直流电,箱内正中置一高为7 cm,直径为7 cm的橡皮垫,是大鼠回避电击的平台。最后一次给药后24 h进行测试。张晓春等^[26]等对4月龄的雌性Wistar大鼠去卵巢研究表明,OVX组的短期和长期记忆水平明显低于对照组。

2 组织病理形态学变化

在AD中,大脑内经常会有淀粉状的蛋白斑和神经原纤维的变化。淀粉状蛋白斑主要成分是淀粉状蛋白 β 多肽(A β)。A β 的形成是由淀粉状蛋白前体(APP)经过单次跨膜型蛋白在近细胞膜处的切除而形成的。张葳^[27]对其实验各组大鼠海马CA1区HE染色表明,正常组的大鼠海马CA1区的椎体细胞均排列整齐,细胞的结构都完整,形态正常;OVX组的大鼠海马CA1区椎体细胞排列凌乱,细胞的体积缩小,细胞核固缩,胞浆浓缩,出现形态异常。OVX大鼠海马CA1区的超微结构显示,神经元核呈圆形,核膜结构不清晰,核膜间隙消失,细胞质内可以看见线粒体肿胀,嵴断裂,有脂褐素颗粒的沉积;神经毡树轴突内线粒体肿胀,嵴断裂,突触前膜和后膜及突触间隙结构不清晰。Tran M H等^[28]等在归纳AD发病机制时提出:A β 可以导致脑功能的障碍,特别是表现在关于胆碱能系统的损伤和记忆力的下降方面。在A β 介导的神经毒性作用下包括氧

化应激和离子通道的构成,以及 $A\beta$ 与神经递质之间的相互作用。候艳等^[16]对 OVX 模型和年轻组正常小鼠研究中,在性腺切除小鼠的大脑中,海马和皮层神经元中显示有尼氏体丢失,神经元形态模糊,尼氏染色过后阳性细胞数量明显减少等特性。

2.1 $A\beta$ 的沉积和产生

经过很多研究证实,AD 脑内特异性的病理改变主要是老年斑,其是由于 APP 代谢异常所致,所以能纠正 APP 异常代谢的药物则很可能对 AD 具有较好的治疗作用^[29]。 $A\beta$ 由第 21 号染色体编码,是 APP 经蛋白水解酶作用后的产物,是老年痴呆病脑内主要组织病理标志性蛋白之一,其形成、累积和降解的整个过程都参与到了 AD 病理过程当中。另有研究表明, $A\beta$ 含量升高可能有两个因素:① BACE1 表达量增加是由于 $A\beta$ 生成增多而造成的,② NEP 的活性下降而使 $A\beta$ 降解量减少。有研究显示,去势可以使 $A\beta$ 含量增高,而 ERT 可以逆转去势的作用^[30]。Ballard C 等^[31]用雌激素处理转基因的 AD 早发型小鼠,发现神经元内 sAPP 释放增加, $A\beta$ 产生减少。其作用原理可能是雌激素通过增强 α -分泌酶活性并抑制 β -分泌酶活性,而后调节 APP 代谢,最后发挥神经保护效应。

2.2 Tau 蛋白的过度磷酸化

神经纤维缠结(Neurofibrillary Tangles, NFT),主要是由异常过度磷酸化的 Tau 蛋白组成,是定义 AD 病的特征之一。Tau 蛋白的异常磷酸化是致使神经细胞退化的主要因素,过度磷酸化的 Tau 蛋白形成成对的螺旋丝-Tau 结构,加速微管组装的能力丧失,致使微管解开聚集和轴突运功能受损,从而导致 AD 大脑中神经系统退变^[32]。Corbo R M 等^[33]发现当编码芳香化酶的 CYP19 基因变异之后,造成 ApoE 的合成发生阻碍,从而增加 AD 的易感性。雌激素可以通过降低 ApoE4 mRNA 的转录并促进 ApoE2、ApoE3 mRNA 转录,可以改善 AD 患者的病理损伤。

3 生化改变

3.1 神经胆碱功能的损害

乙酰胆碱(Ach)在自主神经系统中参与神经传导,是中枢系统和周边神经系统中常见的神经传导物质之一。脑内细胞的 Ach 变化主要是源于基底前脑胆碱能神经元的投射,其反映胆碱能神经元的活动。Gibbs R B^[34]报道,在大鼠整个动情周期内(一般

约为 5~7 天),ChAT mRNA 含量高低随其性周期的变化而发生变化。OVX 大鼠出现主动回避反应次数减少和空间记忆能力减退,其大脑皮质及海马对胆碱的摄取减少,ChAT 的活性明显降低。

3.2 脑神经营养因子

脑源性神经营养因子(Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF)是神经营养因子庞大家族成员之一,在神经元的活性、分化、表型中起到关键作用^[35]。贾晓静等^[24]OVX 造模 6 周后,去卵巢 AD 小鼠皮层和海马 ChAT、神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)、BDNF 阳性神经元数明显低于假手术组和雌激素替代组($P<0.01$),提示胆碱神经递质的缺失与认知功能水平密切相关。

3.3 膜型受体介导的信号通路

在神经系统、心血管系统以及肿瘤中,雌激素通过不同的生物学反应对于脑星形胶质细胞、神经胶质瘤细胞内的快速活化。G 蛋白偶联受体 30 是一种位于细胞核外部的,非基因型的雌激素受体。赵承军等^[36]对 GPR30 的研究表明,雌激素的作用是通过 GPR30 对海马椎体神经元突触,具有可塑性和学习记忆功能有调节的作用。李凡等^[37]研究表明,雌激素受体拮抗剂 ICI182780 具有阻断血清雌二醇(E2)活化 ERK1/2 的作用,得出 ICC 内 ERK1/2 的快速活化可以在 E2 受体诱导中完成。

3.4 减少脑部血液循环

据相关研究表明,在 AD 患者中 50%以上的患者均有血管病变的特征,AD 患者的局部血流量偏低可能激发病变过程,而局部血管功能不全者则很有可能促进 AD 病情发展。雌激素可直接扩张血管,从而有效的改善脑部血液流量及供应。Hashimoto M 等^[38]研究发现,在雌激素水平较高的黄体期的时间里,通过血流介导的血管直径增加幅度增高,其增长水平高于雌激素水平较低的月经期,由此显示内源性雌激素对血管的舒张功能有调节作用。Kitamura N 等^[39]通过电子显微镜等分析了实验鼠脑部血液循环不良对脑的影响,对小鼠去卵巢后在微通道和基底动脉的血管直径表现出显著的减少,从而证明雌激素能够促进脑部血液循环,其后改善学习和记忆能力。

5 应用与展望

5.1 同其他造模方式比较的优势

目前 AD 模型的造模方法有 D-半乳糖所致的

参考文献

衰老模型、侧脑室注射 $A\beta$ 制成 AD 大鼠模型、用慢性铝过量导致的大鼠脑损伤 AD 模型和 OVX 模型。侧脑室注射 $A\beta$ 造模的优点:致病原因直接明确,根据当代研究 AD 的病因而建立的模型。不足:单次注射 $A\beta$ 引发的毒性作用是延迟的^[40]。慢性铝过量导致的大鼠脑损伤 AD 模型优点:符合流行病学调查显示摄入铝含量与其 AD 的发病率成正比的地区特点,缺点:致神经元退变的机制目前尚不完全清楚^[41]。OVX 可根据特定易发人群的所造成的模型。其特点是简单易行,不需要特殊设备,既可预防给药,亦可治疗给药,又可广泛应用于药理、药效学的研究。尤其是可加速脑衰老。但是性激素功能广泛,其缺乏可导致其他系统的改变,作用不是单一且稳定。

5.2 选择合理的造模时间及品系

造模时间对模型的效果有不同程度的影响。空白正常组的老鼠一般为 2~4 月龄。贾少杰等^[42]等用 12 周龄的 C57BL 造模,6 周后即成模型,是目前用时最短的造模时间。最长的时间是采用去势后饲养 10 个月造模的方法^[16]。此外,8、10、12 周均为常规时间^[14]。一般去势后 6~8 周即可造成 OVX 模型。另外,造模的动物的种类也不应相同,小鼠一般采用 ICR 和 C57BL,大鼠一般采用 Wistar 和 SD 大鼠 2 类,其中 SD 大鼠以其垂体-肾上腺系统发达,更适合用来进行去势研究而应用更为广泛。

5.3 选择恰当的观察指标

根据研究目的,观察指标可以选择脑组织神经元的尼氏染色、免疫组化检测 $A\beta$ 和 Tau 蛋白、Western blot 检测大脑内 BACE1 蛋白表达和神经营养因子等方面的指标。在所有指标中,Morris 水迷宫检测中,存在一定的个体差异和环境适应能力,潜伏时间不能作为检验模型的关键指标,这可能是目前文献对 OVX 所致老年痴呆模型的行为学存在的分歧。Simpkins J W 等^[43]等报道,OVX 造模成功后大鼠的主动回避行为降低,在给予雌激素后其行为能力便恢复正常。OVX 大鼠在 Morris 水迷宫实验表明,其具有正常的空间学习获得能力,但在空间记忆能力方面较为欠缺,在经过 ERT 治疗后,其欠缺的部分得到了明显的改善。又有研究表明,雌激素可以改善由于大鼠海马、前皮质胆碱及 ChAT 的活性抑制有关的记忆行为和学习能力等方面出现的可恢复性损伤。

- 1 Bieber E J, Cohen D P. Estrogens and hormone replacement therapy: is there a role in the preservation of cognitive function. *Int J Fertil Womens Med*, 2001, 46(4):206~209.
- 2 乔之龙,郭蕾,李菲.补肾益智汤对老年痴呆模型大鼠中枢神经递质的影响. *中华中医药学刊*, 2009, 27(12):2565~2568.
- 3 Trancikova A, Ramonet D, Moore D J. Genetic mouse models of neurodegenerative diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2011, 100:419~482.
- 4 Greendale G A, Huang M H, Wight R G, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*, 2009, 72(21):1850~1857.
- 5 Shelton P S, Brooks V G. Estrogen for dementia-related aggression in elderly men. *Ann Pharmacother*, 1999, 33(7-8):808~812.
- 6 Vanoye-Carlo A, Mendoza-Rodriguez C A, Morales T, et al. Estrogen receptors increased expression during hippocampal neuroprotection in lactating rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 116(1):1~7.
- 7 张卫国,皇甫平,杨桂姣,等.去势对雌性大鼠下丘脑外侧区一氧化氮合酶表达的影响. *山西医科大学学报*, 2008, 39(2):108~111.
- 8 石明晴,韩克.补肾疏肝法调节去势大鼠血清 E2 水平及下丘脑 5-HT 含量的机理研究. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(2):185~188.
- 9 杨艳,吴克明.更年期肾丸对雌性去势大鼠性激素与下丘脑神经递质调节作用的实验研究. *世界中西医结合杂志*, 2007, 2(8):447~449.
- 10 王静.孕酮对卵巢去势大鼠的神经保护作用.杭州:浙江大学硕士学位论文, 2012:4~5.
- 11 刘芳,黑常春,郑小敏,等.卵巢移植对去势大鼠海马神经元数量和 ER- β , NG 表达的影响. *神经解剖学杂志*, 2013, 29(3):306~310.
- 12 史银飞.熟地杞子炖猪脑对 AD 小鼠学习记忆能力的影响.扬州:扬州大学硕士学位论文, 2010:25~26.
- 13 陈姣蓉.去势下调小鼠下丘脑弓状核 HAP1 表达.武汉:华中科技大学硕士学位论文, 2008:3~4.
- 14 杜狄,王立鹏,马蓓.去卵巢大鼠雌激素替代后背根神经节 P2Y1 受体表达增加. *第二军医大学学报*, 2011, 32(3):254~257.
- 15 翟娜.ER α 在青年大鼠去势后学习记忆障碍中的作用及机制.武汉:华中科技大学博士学位论文, 2012:11~12.
- 16 侯艳.性腺切除对小鼠脑衰老和脑热休克蛋白表达的作用,及 FLZ 抗 $A\beta$ 生成的作用.北京:中国协和医科大学博士学位论文, 2009:5~6.
- 17 Vanoye-Carlo A, Mendoza-Rodriguez C A, Morales T, et al. Estrogen receptors increased expression during hippocampal neuroprotection in lactating rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 116(1-2):1~7.
- 18 Kis Z, Horváth S, Hoyk Z, et al. Estrogen effects on arcuate neurons in rat. An in situ electrophysiological study. *Neuroreport*, 1999, 10(17):3649~3652.
- 19 杨红旗,孙治坤,蒋秋焕,等.雌激素缺失及 17 β -estradiol 替代治疗对大鼠海马 β 淀粉样蛋白含量的影响. *中华医学杂志*, 2009, 89(37):2658~2661.

- 20 肖炜,邓虹珠,马云,等.益妇宁软胶囊对去势大鼠血清性激素,自由基及 NO 水平的影响.中药材,2003,26(10):742~744.
- 21 金敏.不同雌激素对雌性大鼠海马和脑皮质区域 ERs 和 APP 的调节机制研究.杭州:浙江大学硕士学位论文,2002:18~19.
- 22 Hashimoto M, Akishita M, Eto M, *et al.* Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation*, 1995, 92(12):3431~3435.
- 23 叶翠飞,张丽,艾厚喜,等.两种水迷宫实验对拟痴呆模型动物学习记忆功能测试的比较.中国行为医学科学,2004,13(3):252~253.
- 24 贾晓静,张昱学.雌激素与 ApoE 的关系及其在阿尔茨海默病中作用机制的研究.第九次全国神经病学学术大会论文汇编,2006:41~42.
- 25 赵珩.倍美力对去卵巢痴呆模型大鼠脑保护作用相关分子机制的研究.第十一届全国神经病学学术会议论文汇编,2008:25~27.
- 26 张晓春,左萍萍,葛秦生.雌激素类药物对去卵巢大鼠认知功能的影响.生殖医学杂志,2001,10(3):135~140.
- 27 张葳.雌激素对去卵巢大鼠中枢神经系统保护机制的研究.长春:吉林大学博士学位论文,2005:30~35.
- 28 Tran M H, Yamada K, Nabeshima T. Molecular mechanism of cholinergic dysfunction and cognitive deficits induced by amyloid beta-peptide. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 2001, 21(4):125~132.
- 29 Panza F, Solfrizzi V, Frisardi V, *et al.* Disease-modifying approach to the treatment of Alzheimer's Disease. *Drugs aging*, 2009, 26(7):537~555.
- 30 Petaneeska S S, Nagy V, Frail D, *et al.* Ovariectomy and 17-beta estradiol modulate the levels of Alzheimer's amyloid beta peptides in brain. *Exp Gerontol*, 2000, 35:1317~1325.
- 31 Ballard C, Gauthier S, Corbett A, *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet*, 2011, 377(9770):1019~1031.
- 32 Amtul Z, Wang L, Westaway D, *et al.* Neuroprotective mechanism conferred by 17beta-estradiol on the biochemical basis of Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 2010, 169(2):781~786.
- 33 Corbo R M, Gambina G, Ulizzi L, *et al.* Genetic variation of CYP19 (aromatase) gene influences age at onset of Alzheimer's disease in women. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 27(6):513~518.
- 34 Gibbs R B. Fluctuations in relative levels of choline acetyltransferase mRNA in different regions of the rat basal forebrain across the estrous cycle: effects of estrogen and progesterone. *J Neurosci*, 1996, 16(3):1049~1055.
- 35 Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, *et al.* BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol*, 2010, 25(2):237~258.
- 36 赵承军,邓其跃,张东梅,等.非基因型雌激素膜性受体 GPR30 在生后雌性大鼠海马内的发育学表达与亚细胞水平定位研究.生物化学与生物物理进展,2009,36(1):103~107.
- 37 李凡,黄颖,童卫东,等.雌激素诱导小鼠肠道 Cajal 间质细胞内 ERK 快速活化的研究.重庆医学,2009,38(11):1354~1355.
- 38 Hashimoto M, Akishita M, Eto M, *et al.* Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation*, 1995, 92(12):3431~3435.
- 39 Kitamura N, Araya R, Kudoh M, *et al.* Beneficial effects of estrogen in a mouse model of cerebrovascular insufficiency. *PLoS One*, 2009, 4(4):e5159.
- 40 Cuello A C, Ferretti M T, Leon W C, *et al.* Early-stage inflammation and experimental therapy in transgenic models of the Alzheimer-like amyloid pathology. *Neurodegener Dis*, 2010, 7(1-3):96~98.
- 41 Rodella L F, Ricci F, Borsani E, *et al.* Aluminium exposure induces Alzheimer's disease-like histopathological alterations in mouse brain. *Histol Histopathol*, 2008, 23(4):433~439.
- 42 贾少杰,贾晓静.雌激素对去卵巢鼠 OPG, RANKL 和 ApoE 的影响.中国实验诊断学,2008,12(2):193~195.
- 43 Simpkins J W, Green P S, Gridley K E, *et al.* Role of estrogen replacement therapy in memory enhancement and the prevention of neuronal loss associated with Alzheimer's disease. *Am J Med*, 1997, 103(3A):19S~25S.

Research on Ovariectomized Rat Model of Alzheimer's Disease

Tian Fangze¹, Chang Hongsheng¹, Zhou Jingyang¹, Lu Yi²

(1.School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2.School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease. Ovariectomized (OVX) AD rat model has been widely used in the experimental research recently. This article reviewed the method of OVX model establishment, behavior change, histopathology and biochemistry. Articles published in recent 20 years were collected in the review of the development.

Keywords: Ovariectomized, Alzheimer's disease, model, review

(责任编辑 张丰丰 张志华, 责任译审 汪 晶)