· 综述 ·

衰老相关疾病模型的研究进展

隋雨桐,朱明雪,梁华
(黑龙江中医药大学,哈尔滨 150040)

[摘要] 随着人口老龄化问题的日益加重,与衰老相关的研究逐渐为众多学者所重视。衰老相关疾病动物模型在衰老研究中有着十分重要的价值,目前常用的衰老相关疾病模型有自然衰老模型、药物干预衰老模型、臭氧损伤衰老模型、γ-射线辐照衰老模型、去胸腺衰老模型、快速老化小鼠模型等。该研究就实验研究中鼠类衰老模型的制备和评估做一总结,以期为相关实验研究提供理论参考。

[关键词] 衰老;疾病模型,动物
中图分类号:R339.38 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2017.03.031

Research of age-related diseases model *Sui Yutong, Zhu Mingxue, Liang Hua (Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)*

Corresponding author: Liang Hua, Email: hljucm_lianghua@163.com

[**Abstract**] With the approach of the aging society, aging-related researches have gradually attracting the attentionof many scholars. The models of aging related diseases has great importance value in aging research. Currently the most common aging related diseases are natural aging models, pharmaceutical intervention models, ozone damage models γ-ray irradiation models, thymectomy models, senescence-accelerated mouse (SAM) models, and so on. This article summarizes the preparation and evaluation of rodent aging models in researches, and inorder to give a theoretical reference for the research.

[**Key words**] Aging; Disease models, animal

衰老是生物体在生命后期阶段所出现的进行性、全身性、多面性的退化过程[1]。随着全球老龄化问题的加重,与衰老相关的研究为众多学者所重视[2-5]。因此需要建立相关衰老动物模型以完善研究,目前用于衰老以及衰老相关疾病研究的动物模型有很多种,鼠类动物因其生存周期短,广泛应用于衰老相关的实验研究。本文就实验用鼠衰老相关疾病模型的制备及研究予以综述。

1 化学药物干预

1.1 D-半乳糖 D-半乳糖致亚急性衰老是指在短时间内注射大剂量的 D-半乳糖,使机体细胞内半乳糖浓度急剧增高,造成细胞凋亡,最终导致衰老的发生。邱柏程等[6]研究显示 D-半乳糖诱导衰老大鼠模型的抗应激能力、免疫功能、学习记忆力降低。研究表明 D-半乳糖衰老模型小鼠与自然衰老小鼠在免疫学方面指标的变化相似,同时 D-半乳糖致衰老模型胸腺明显萎缩。李守民等[7]实验显示 D-Gal 能通过调控大鼠内源性巯基抗氧化物,诱导神经系统的衰老,可用于衰老神经系统疾病的研究。谷崇高等[8]研究发现 D-半乳糖诱导小鼠模型,小鼠运动和耐应激能力下降,肝肾组织中髓过氧化物酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)降低,丙二醇(MDA)含量升高。杨占军[9]实验使用 D-半乳糖建立小鼠衰老模型,衰老模型脑组织的 SOD 活力降低,MDA 含量提高。王爱梅等[10]研究结果发现 D-半乳糖衰老模型大鼠血清雌二醇(E2)降低,促卵泡生化激素(FSH)、黄体化激素(LH)增高,认为 D-半乳糖衰老模型雌性大鼠可作为衰老卵巢模型。

D-半乳糖诱导衰老模型在血清以及多个脏器中的生化指标、分子生物学方面可以较好地模拟自然衰老。也有学者认为 D-半乳糖诱导的衰老模型只能在一定程度模拟自然衰老状态,并不能完全模拟自然衰老,因此 D-半乳糖制备法仅能够制备亚急性衰老动物模型,此法并不适用于研究衰老机制,但可

基金项目:国家自然科学基金项目(81473563)
作者简介:隋雨桐,博士在读,Email:ssyytt2668841@126.com
通信作者:梁华,教授,博士生导师,Email:hljucm_lianghua@163.com

用于特定的衰老相关疾病的研究。

1.2　β-淀粉样蛋白　β-淀粉样蛋白(β-Aβ)具神经毒性,较高浓度的 β-Aβ 能引起神经退化和死亡,β-Aβ是老年性痴呆患者大脑中特有的一种蛋白,与阿尔茨海默病(AD)密切相关。在 D-半乳糖致衰老动物模型基础上,海马内注射 Aβ 可建立更接近 AD 的动物模型。研究表明在 D-半乳糖致衰老动物模型的基础上在模型双侧的海马内注射 β-Aβ,动物模型的自发活动和记忆行为减弱。在 D-半乳糖致衰老的基础上,海马内注射 β-Aβ 可导致神经细胞核固缩,核膜结构不清。因此 β-Aβ 致衰老模型有望成为建立衰老动物模型的有效方法,有助于阿尔茨海默病的相关研究。

1.3　氯化铝　氯化铝能够促使大脑产生大量的淀粉样前体蛋白,前体蛋白进一步在大脑中形成老年斑,并对大脑神经系统造成一定程度的损害,故氯化铝是大脑细胞的伤害因子,同时也是阿尔茨海默病主要的致病因素之一。研究[11]表明氯化铝致急性衰老模型的氯化铝积累发生在内嗅皮层细胞的起源部位,从而导致微管损耗和树突枯死。氯化铝致大鼠急性衰老模型目前是老年性痴呆症的常用动物模型[12]。

2　自由基损伤

2.1　臭氧损伤　臭氧是一种强氧化剂,能够与有机分子作用产生自由基,使生物活性受到影响,导致机体功能衰退,从而诱导衰老。通过臭氧吸入建立的衰老大鼠免疫器官萎缩,胸腺、脾脏指数下降,血清 SOD 活力降低、MDA 含量上升。李军等[13]研究显示臭氧损伤制作的衰老模型可使心、肾、肺、皮肤等多组织出现衰老。臭氧损伤衰老模型在形态、行为方面以及一些与衰老相关的生化指标方面的指标与自然衰老动物模型具有高度相似性。臭氧损伤法建立的衰老模型造模方法简单,时间短,成功率高,可用于形态、行为方面的衰老相关疾病的研究。

2.2　γ-射线辐照　γ-射线辐照衰老模型能够产生多种自由基,导致生物膜损伤,从而诱导衰老的发生[14]。杨薛康等[15]研究表明小鼠经 γ-射线辐照后血清 SOD 活性降低、MDA 含量、脂褐素含量、D-半乳糖苷酶染色阳性率上升;白细胞、血小板、胸腺指数、脾脏指数以及其他血常规指标降低。董晓华等[16]研究显示 γ-射线辐照使大鼠 SOD 活性下降、MDA 含量升高,同时白细胞、淋巴细胞、血红蛋白明显降低,说明 γ-射线辐照可导致大鼠发生衰老样改变。但在 γ-射线辐照过程中发现,单次 γ-射线剂量较大时,动物模型发现大量异常细胞,其死亡率明显上升,实验表明在总剂量一定的前提下降低单次 γ-射线的剂量,造模成功率较单次大剂量 γ-射线明显提升。γ-射线辐照法可在短时间内建立动物衰老模型,γ-射线辐照衰老模型可用于检测与衰老相关的生化指标。此方法操作相对简单,造模时间与药物造模相比也明显缩短,是一种有效建立衰老动物模型的方法,适用于血液系统疾病的研究。

3　去胸腺

免疫系统功能低下与衰老有着密切的联系,随着年龄的增长免疫器官逐渐退化,其中以胸腺的退化最为明显,故去胸腺能够加快衰老的进展,去胸腺衰老模型是与免疫相关的动物模型[17]。大鼠胸腺摘除后,胸腺摘除组大鼠耐冻试验显示御寒能力减弱、抗应激能力下降;同时 SOD 活力、MDA 含量降低。去胸腺衰老模型能够模拟老年人的免疫器官逐渐退化后各组织器官的功能状态,故去胸腺衰老模型可作为衰老动物模型,适用于免疫相关疾病研究。造模过程中死亡率高,具有一定危险性。

4　快速老化小鼠

快速老化小鼠(SAMP)是寿命较短的实验用鼠,共有 12 个亚系,不同亚系的病理表现具有差异性。SAMP 1 的主要病理表现为免疫功能降低;SAMP 2 以肺部病理改变为主;SAMP 3 主要表现为骨关节疾病;SAMP 6 的主要病理表现为主动脉异常[18];SAMP 8 主要病理表现为衰老及学习记忆能力减退[19],主要用于衰老与学习记忆方面的研究;SAMP 9 为白内障;SAMP 10 主要病理表现为脑萎缩,目前主要适用于衰老神经元及脑萎缩发生机制以及与衰老相关的抑郁症发生机制的研究。

快速老化小鼠的遗传信息与人类遗传学特征相类似,具有大量的遗传信息,并且 SAMP 小鼠与人类老年疾病的病理改变具有高度相似性。在衰老相关的研究中可根据不同的研究方向选择相应的 SAMP 亚系作为衰老动物模型。

5　自然衰老

在衰老与抗衰老的实验研究中,自然衰老动物模型最接近于人类的老化,并且可以作为其他衰老动物模型造模的标尺,许多实验[20-24]用自然衰老动物作为衰老模型来研究。小鼠的成熟年龄为 6 ~ 8 周龄,大鼠成熟年龄为 10 ~ 12 周龄,大、小鼠 16 ~ 20 月龄为衰老早期,22 ~ 24 月龄为老年期。朱庆磊

等[25]研究表明自然衰老小鼠血清以及各脏器组织中的 MDA 含量增加，GSH-PX、SOD、一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)活性降低。赵彩红[26]实验显示自然衰老小鼠模型的血清中总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白－胆固醇(LDL-C)升高，SOD 的活性降低，MDA 的含量显著升高，单胺氧化酶(MAO)的活性升高，实验结果显示，在实验过程中小鼠自然衰老，其血脂一定程度升高，说明小鼠抗氧化的能力下降，与人类衰老具有高度相似性。郭妍等[27]研究表明自然衰老大鼠病理表现为肌细胞肿大，脂褐素沉积，线粒体和肌质网等膜结构明显损伤。赵彩红等[28]实验显示自然衰老小鼠抗疲劳、耐缺氧、智力等能力降低等。实验数据说明，自然老化小鼠抗应激能力降低，免疫功能明显下降，学习记忆功能也有一定程度降低，表明自然衰老小鼠可作为衰老实验动物模型。

因此自然衰老动物模型广泛应用于衰老机制、抗衰老药物及老年性疾病防治的研究，并在中医证候客观化研究、方证关系等[29-30]研究领域也有所应用。在衰老与延缓衰老实验研究中，自然老化动物模型是最贴近人类衰老的模型，能够再现老化过程中的主要生理、病理、生化以及行为等方面的变化，较其他造模方法更为贴切老化的时程性，是与人类衰老最相近的模型。

6 中医衰老证候

中医关于衰老有脏腑虚衰、阴阳失调、精气神亏耗等学说[31-34]。段成竹等[35]研究表明 β-Aβ 致衰老模型基础上结扎双侧颈总动脉，制作老年慢性脑缺血动物模型。刘同林[36]根据中医衰老的肾虚理论，进行冰水游泳制作自然衰老 SD 大鼠肾阳虚模型，实验数据表明大鼠脏器指数降低，血清环磷腺苷(cAMP)降低；血清三碘甲状原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)、睾酮(T)、雌二醇(E2)降低。任汉阳等[37]研究表明老年小鼠游泳至耐力极限，同时喂饲甘蓝和精练猪脂制作脾虚衰老模型，实验数据显示 SOD、GSH-PX、淀粉酶(AMS)降低，MDA、MAO-B 升高。尹德辉[38]在脾虚衰老模型的基础上喂饲伤阴药物建立脾阴虚证衰老大鼠，其实验数据表明脾阴虚证衰老大鼠在心肌中的线粒体呼吸链酶复合体 I、VI 明显降低，脑组织中的线粒体呼吸链酶复合体降低，同时在心肌以及脑组织中 mtDNA 缺失突变明显增多。何华等[39]实验用自然衰老大鼠行大脑中动脉电凝术建立中风后遗症肾虚痰瘀病证模型，研究数据表明肾虚痰瘀病证模型大鼠血清中的 MDA 含量升高，SOD 活性及睾酮水平降低。

现阶段有关中医衰老模型并不统一，相关研究较少，实验数据并不全面，只有规范中医衰老动物模型，才能进一步研究中医药抗衰老及衰老相关证候或疾病治疗的作用和机制。

7 结语

总之，由于机体的衰老主要是时程性老化，现有的鼠类衰老模型造模方法较多，但尚无一种模型能全面模拟出人类衰老的多种特征性变化。对于现有的衰老动物模型，只能根据不同的实验目的和研究方法，选择不同造模方法的动物模型进行研究。由于自然衰老动物模型与人类衰老最为接近，较其他造模方法更为贴切机体老化的时程性变化，故在中医药现代研究中，尤其是与衰老相关的疾病及证候客观化研究领域发挥重要作用。所以规范衰老动物模型的评价标准具有极其重要的意义。

参考文献

[1] 沈干. 我国老年医学近年临床研究的热点[J]. 中国临床保健杂志，2016，19(1)：1-3.

[2] 周晓丹，施洪，李贺. 老年人高血压与血清同型半胱氨酸相关性探析[J]. 中国临床保健杂志，2014，17(5)：496-497.

[3] 黄赛金，尹爱武，李探芳. 淡竹叶多糖的抗衰老作用研究[J]. 现代食品科技，2015，31(11)：51-55.

[4] 钟灵，王振富，杨付明，等. 板党多糖的抗衰老作用及机制[J]. 中国老年学杂志，2016，36(4)：1554-1556.

[5] 孙琳林，卢林，刘伦翠，等. 左归丸与六味地黄丸对衰老大鼠抗自由基能力及 P^{16} 蛋白表达影响的比较研究[J]. 中国临床保健杂志，2012，15(3)：274-276.

[6] 邱柏程，刘庆丰. D-半乳糖大鼠衰老模型的评价[J]. 广西医学杂志，2009，31(7)：918-920.

[7] 李守民，王婷婷，胡艳丽，等. D-半乳糖调控 SD 大鼠海马巯醇抗氧化物(酶)致衰老的作用研究[J]. 昆明医学院学报，2009，30(5)：1-5.

[8] 谷崇高，张永红，白若雨，等. 地鳖多肽提取物的抗氧化衰老机制[J]. 中国实验动物学报，2014，22(6)：66-73.

[9] 杨占军. 螺旋藻对衰老小鼠脑功能的保护作用[J]. 中国实验动物学报，2010，18(3)：265-267.

[10] 王爱梅，李弋，陈亚奇. 葛根异黄酮对衰老大鼠卵巢形态和功能的影响[J]. 中国妇幼保健，2011，26(9)：5786-5788.

[11] WALTON JR. Cognitive deterioration and associated pathology induced by chronic low-level aluminum ingestion in a translational rat model provides an explanation of Alzheimer's disease, tests for susceptibility and avenues for treat-

ment[J]. Int J Alzheimers Dis, 2012, 30(1): 1-14.
[12] 鹿文婷. 牛磺酸对铝致大鼠学习记忆障碍的改善作用及相应机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.
[13] 李军, 张洹, 王彦平, 等. 小鼠胎盘源干细胞移植对臭氧致衰老模型的影响[J]. 广东医学, 2010, 31(4): 404-406.
[14] 李云, 杨素青, 张军. 急性致衰老动物模型的探讨[J]. 卫生研究, 2002, 31(4): 290-291.
[15] 杨薛康, 海春旭, 柏桦, 等. 辐射致急性小鼠衰老模型的建立[J]. 癌变・畸变・突变, 2007, 19(7): 491-493.
[16] 董晓华, 张丹参, 武海霞. 衰老动物模型的研究进展及评价[J]. 河北北方学院学报, 2004, 21(6): 41-43.
[17] 彭宗根, 陈紫榕. 胸腺素在神经内分泌系统中的延缓衰老作用[J]. 国外医学: 老年医学分册, 2003, 24(4): 178-180.
[18] 张雪竹, 彭应梅, 刘存志, 等. 骨质疏松小鼠 SAMP6 主动脉病变特点的实验研究[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(8): 1588-1590.
[19] 褚芹, 于建春, 潘建明, 等. 快速老化模型小鼠 SAMP8 行为学的增龄性变化[J]. 现代生物医学进展, 2008, 10(8): 1801-1804.
[20] 王洋, 雷燕, 刘剑刚, 等. 人参三七川芎提取物对自然衰老大鼠血管外膜重构的干预机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(12): 1474-1481.
[21] 张小毅, 李生莹, 詹合琴, 等. 丹黄通络胶囊对自然衰老大鼠学习记忆能力的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(2): 435-437.
[22] 段贤春, 倘余乐, 萧伟, 等. 紫参胶囊对自然衰老大鼠单胺类神经递质含量影响[J]. 安徽医学, 2014, 35(6): 711-713.
[23] 吴君, 韩芸, 刘波, 等. 缩泉丸对自然衰老大鼠皮质醇、T_3、T_4 及肾上腺系数的影响[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(12): 2838-2839.
[24] 韩芸, 吴君, 刘波, 等. 缩泉丸对自然衰老大鼠逼尿肌 β_3-ARmRNA 定位表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(3): 594-596.
[25] 朱庆磊, 薛桥, 王士雯, 等. 人工致衰老和自然衰老小鼠抗氧化能力改变的对比研究[J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(7): 448-450.
[26] 赵彩红. 小鼠自然衰老模型的血脂水平及抗氧化能力的评价[J]. 医学理论与实践, 2007, 20(3): 745-746.
[27] 郭妍, 卢妙, 程蕴琳, 等. 自然衰老与半乳糖衰老模型大鼠心肌与非酶糖基化相关性研究[J]. 实用老年医学, 2007, 21(3): 165-167.
[28] 赵彩红, 王钦富. 小鼠自然衰老模型的评价[J]. 中国行为医学科学, 2003, 12(5): 588-589.
[29] 梁华, 李巨峰. 四类补益剂对老龄雄性大鼠外周血性激素调节作用的对比研究[J]. 中国临床保健杂志, 2010, 13(3): 281-282.
[30] 梁华, 肖洪彬, 段富津, 等. 天真驻颜丹对老龄大鼠血清和皮肤 SOD、MDA 的影响[J]. 黑龙江中医药大学学报, 2002, 30(2): 58-59.
[31] 姚建平, 李亚敏, 冯银曼. 衰老的中医药研究概述[J]. 光明中医, 2015, 30(7): 1598-1601.
[32] 张伟. 五脏为本的中医衰老学说研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
[33] 梁治学, 胡燕. 中医学对衰老过程、表现和机制的认识[J]. 中医研究, 2015, 28(6): 4-6.
[34] 关徐涛, 高萍, 王冰, 等. 五脏与衰老关系初探[J]. 中医学报, 2015, 30(10): 1433-1435.
[35] 段成竹, 任国华, 贾青, 等. 健脾补肾活血方对亚急性衰老大鼠慢性脑缺血模型中脑源性神经营养因子及血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32 (2): 758-760.
[36] 刘同林. 自然衰老 SD 大鼠肾阳虚模型的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2005.
[37] 任汉阳, 王玉英, 张瑜, 等. 老年脾虚动物模型的建立及脾虚与衰老相关性研究[J]. 河南中医, 2006, 26(7): 31-33.
[38] 尹德辉. 脾阴虚证衰老大鼠心肌、脑组织 mtDNA 缺失及滋补脾阴方药调节机制的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医学院, 2004.
[39] 何华, 王桂香, 李钰铭, 等. 试用自然衰老大鼠建立中风后遗症肾虚痰瘀病证模型[J]. 中国行为医学科学, 2006, 15(12): 1072-1075.

(收稿日期: 2017-02-09)

《中国临床保健杂志》新网站正式启用

《中国临床保健杂志》新网站(www.zglcbjzz.com)自 2017 年 1 月起正式启用, 原网站(http://bjzz.ahbj.cn)停用。

本刊同时启用了远程稿件处理系统, 通过新网站可实现不限时在线投稿、查稿、审稿、编辑等功能。

欢迎广大作者、读者和编者使用本系统。

《中国临床保健杂志》编辑部