

# 秀丽隐杆线虫模型在阿尔茨海默病研究中的应用

李鑫玉<sup>1</sup>, 李子航<sup>2</sup>, 邹志远<sup>2</sup>, 邹伟<sup>1\*</sup>

- 昆明医科大学 公共卫生学院, 云南 昆明 650500;
- 昆明医科大学 基础医学院, 云南 昆明 650500)

**摘要:** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种与年龄相关的神经退行性疾病,该疾病的病理特征为老年斑(SPs)和神经原纤维缠结(NFTs)的存在。目前,阿尔茨海默病患者率呈现逐年上升的趋势,寻找完全治愈或延缓阿尔茨海默症发展的有效疗法和药物迫在眉睫。秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)的基因和神经元功能与人类具有高度同源性,可作为研究阿尔茨海默病发病机制研究的较好模型。本文综述AD的发病机制假说、秀丽隐杆线虫AD模型以及线虫模型在AD治疗中的应用进展,旨在为后续研究AD提供理论参考。

**关键词:** 阿尔茨海默病;秀丽隐杆线虫;转基因模型

中图分类号: R749

文献标志码: A

文章编号: 2096-3491(2023)02-0147-06

## Application of *Caenorhabditis elegans* model in the study of Alzheimer's disease

LI Xinyu<sup>1</sup>, LI Zihang<sup>2</sup>, ZOU Zhiyuan<sup>2</sup>, ZOU Wei<sup>1\*</sup>

- School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan, China;
- Faculty of Basic Medical Sciences, Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan, China)

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is an age-related neurodegenerative disease characterized by the presence of senile plaques (SPs) and neurofibrillary tangles (NFTs). At present, the prevalence rate of Alzheimer's disease shows an increasing trend year by year. It is urgent to find effective therapies and drugs to completely cure or delay the development of Alzheimer's disease. The gene and neuronal function of *Caenorhabditis elegans* are highly homologous with humans, and can be used as a good model to study the pathogenesis of Alzheimer's disease. In this paper, the pathogenesis hypothesis of AD, the AD model of *Caenorhabditis elegans* and the application progress of the nematode model in the treatment of AD are reviewed, aiming to provide theoretical reference for the subsequent research on AD.

**Key words:** Alzheimer's disease(AD); *Caenorhabditis elegans*; transgenic model

## 0 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种最常见的老年性痴呆形式的神经退行性疾病,主要表现为智力衰退、记忆丧失和认知恶化。其中, $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )的聚集和Tau蛋白异常过度磷酸化是该病的主要病理特征<sup>[1]</sup>。AD是世界上引起死

亡的第六大疾病,据统计,到2050年全球阿尔茨海默病患者将达到1.3亿<sup>[2]</sup>。随着人口老龄化程度的提高,AD患病率呈现逐年上升趋势,但目前仍缺乏完全治愈或延缓其发展的有效药物和疗法<sup>[3]</sup>。因此,有必要进一步研究阿尔茨海默病的发病机制,探寻有效治疗方法。秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)是一种真核多器官的模式生物,在医学研究

收稿日期: 2022-12-12 修回日期: 2023-03-25 接受日期: 2023-04-26

作者简介: 李鑫玉(1998-),女,硕士生,研究方向:公共卫生与预防医学。E-mail: xinyuliyx@163.com

\* 通讯联系人: 邹伟(1988-),男,博士,副教授,研究方向:生物分析与检测。E-mail: zouwei@kmmu.edu.cn

基金项目: 云南省基础研究计划(昆医联合专项)(2018FE001-309);云南省教育厅科学研究基金(2023Y0614)

引用格式: 李鑫玉,李子航,邹志远,等. 秀丽隐杆线虫模型在阿尔茨海默病研究中的应用[J]. 生物资源, 2023, 45(2): 147-152.

Li X Y, Li Z H, Zou Z Y, et al. Application of *Caenorhabditis elegans* model in the study of Alzheimer's disease [J]. Biotic Resources, 2023, 45(2): 147-152.

中具有很多优势,如体积小、寿命短、易于培养、具有一个完全测序和注释良好的基因组,拥有编码超过65%的人类疾病同源基因<sup>[4]</sup>。因此,秀丽隐杆线虫已逐渐成为AD研究的理想模型。本文综述了AD的发病机制假说、秀丽隐杆线虫AD模型以及线虫模型在AD治疗中的应用进展,旨在为后续研究AD提供理论参考。

## 1 阿尔茨海默病的发病机制

### 1.1 病理变化

脑组织的正常衰老是以脑室为中心而改变的,AD特有的变化则位于颞叶和海马区,其特点包括患者大脑内侧颞叶系统萎缩和海马体体积缩小,并伴随脑沟扩大和脑回狭窄。尽管AD的病因尚未完全阐明,但病理特征已被确定:主要表现为老年斑(senile plaques, SPs)和神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)的形成<sup>[5]</sup>。这些异常蛋白聚集体可能通过阻断细胞间通讯,破坏正常细胞周期而导致神经细胞死亡,从而引起AD症状<sup>[6]</sup>。SPs的主要成分是神经元外部的A $\beta$ 片段。A $\beta$ 是通过蛋白水解途径从淀粉样前体蛋白(APP)裂解而来的不溶性肽,由40~43个氨基酸组成<sup>[7]</sup>。在哺乳动物中存在淀粉样和非淀粉样两种不同APP加工的蛋白水解途径。在非淀粉样途径中,APP被 $\alpha$ -分泌酶切割为可溶性sAPP- $\alpha$ 并释放到细胞外,同时在膜中留下83个残基的COOH片段(CTFs)。而在淀粉样途径中,未被 $\alpha$ -分泌酶切割的APP通过 $\beta$ -分泌酶切割为可溶性sAPP- $\beta$ 和CTF片段。之后CTF片段通过 $\gamma$ -分泌酶继续进行再切割,从而生成了具有神经毒性的A $\beta$ 释放到细胞外<sup>[8]</sup>。大量体外实验研究表明,A $\beta$ 聚集形成原纤维或低聚物均比单体结构具有更强的神经毒性<sup>[9]</sup>。神经原纤维缠结(NFTs)是由Tau蛋白聚集形成的,Tau蛋白属于微管相关蛋白家族,是一种在神经元中表达的高度可溶性的蛋白,其功能是通过调节微管的磷酸化水平来促进微管的稳定和组装。在AD患者的神经组织中,Tau蛋白异常过度磷酸化,导致可溶性Tau聚集形成极难溶解的原纤维沉积物,失去稳定微管功能,从而导致神经元变性<sup>[10]</sup>。

### 1.2 发病机制

#### 1.2.1 A $\beta$ 沉积

目前在AD患者脑内分离出了两种类型的A $\beta$ ,分别是含40个氨基酸的A $\beta_{40}$ 和含42个氨基酸的A $\beta_{42}$ ,其中A $\beta_{42}$ 的毒性作用较强。A $\beta$ 的分泌过多或清除过慢都会诱导A $\beta$ 肽链堆积形成A $\beta$ 斑块,沉积

的斑块会激活大脑中的小胶质细胞,使其吞噬功能受损,并释放多种炎症因子,使得大脑代谢葡萄糖的能力下降<sup>[11]</sup>。除此以外,A $\beta$ 的聚集还会阻塞离子通道,改变钙稳态、增加线粒体氧化应激,从而破坏健康神经元,导致神经元凋亡<sup>[12]</sup>。

#### 1.2.2 Tau蛋白过度磷酸化

在正常生理状态下,Tau蛋白能促进微管组装并增强微管稳定性,且因其特殊回形针样构象而不易自聚集。但在AD患者体内,Tau蛋白会与微管分离,自聚集为成对的螺旋丝,并重新组装成神经原纤维缠结(NFTs),造成神经元之间的通信异常,进而破坏神经元的可塑性,导致神经退行性病变<sup>[13]</sup>。

#### 1.2.3 胆碱能神经元受损

在大脑认知过程中,胆碱能系统发挥着至关重要的作用,而AD患者主要受影响的神经递质是乙酰胆碱。据报道,乙酰胆碱含量会随着年龄增长而降低,且AD患者下降幅度更高<sup>[14]</sup>。进一步研究表明,AD患者体内乙酰胆碱转移酶和乙酰胆碱酯酶活性下降,使得脑组织中胆碱能神经元数量减少,受体密度也随之降低从而导致乙酰胆碱含量降低<sup>[14]</sup>。

#### 1.2.4 线粒体功能障碍与氧化应激

神经元与线粒体功能密切相关,线粒体功能障碍会导致细胞抗氧化活性降低、活性氧水平升高,从而产生氧自由基对神经元造成损伤。研究发现,AD患者大脑皮质区的线粒体细胞色素氧化酶活性显著降低,该酶缺乏会导致线粒体能量储存减少,最终造成神经退化<sup>[15]</sup>。同时线粒体的基础功能和线粒体的损伤速度会不同程度地影响AD的发病时间和疾病持续时间,即线粒体基础功能越低下、线粒体衰竭速度越快,AD个体的症状病理变化出现得越早<sup>[16]</sup>。

除上述提到的发病机制假说,还有诸如基因突变、ApoE异常表达、免疫炎症反应假说和金属离子紊乱等其他假说,但是各种假说都还不能独立对AD的病因做出全面的解释。

## 2 阿尔茨海默病的线虫模型

秀丽隐杆线虫成虫长约1 mm,体型微小,全身透明,因此可通过特异神经元中表达绿色荧光蛋白(GFP)追踪神经元结构和形态,利用GFP标记蛋白质实现细胞定位可视化<sup>[17]</sup>。尽管线虫组织结构相对简单,但仍具有与哺乳动物复杂功能同源的相关细胞<sup>[18]</sup>。秀丽隐杆线虫分为雌雄同体和雄性两种性别,雌雄同体线虫通过自我受精可获得基因相同的后代,而雄性与雌雄同体交配则有利于突变株的分离、维持和转移。自受精的雌雄同体在其整个生命

周期中可以产生大约300个后代(由99.9%雌雄同体组成),通过与雄性交配,其后代可增加到1200~1400个<sup>[19]</sup>。秀丽隐杆线虫的生命周期包括四个幼虫期(L1~L4)和成年期,L1阶段生长发育约为16h,其他阶段约为12h<sup>[20]</sup>,可见其生命周期短,野生型幼虫大约在3天内就可完成发育。1988年,线虫的基因组全序列测序的工作已经完成,包含超过2000个位点的精确遗传图谱,且大部分人类疾病的同源基因均可在秀丽隐杆线虫中检索到。

除上述优势之外,秀丽隐杆线虫用于阿尔茨海默病研究的最显著特点是它不会自然形成老年斑和异常的Tau聚集体。尽管在秀丽隐杆线虫基因组中存在一个名为*apl-1*的APP同源物<sup>[21]</sup>,但它不包含A $\beta$ 序列,也没有 $\beta$ -分泌酶<sup>[22]</sup>,因此并不会自然形成A $\beta$ 。另一方面,基因*ptl-1*编码秀丽隐杆线虫中唯一的Tau同源蛋白<sup>[23]</sup>,丧失*ptl-1*功能的突变体线虫虽可正常发育,但其后代存活率和触摸敏感性均会降低<sup>[24]</sup>。此外,也有研究发现*ptl-1/tau*能调节线虫的寿命和完整性<sup>[25]</sup>。尽管不能完全利用秀丽隐杆线虫模型模拟出AD的病理,但仍有几种线虫模型可用于评估A $\beta$ 和Tau诱导的毒性。

### 2.1 A $\beta$ 模型

A $\beta$ 转基因线虫能在一定程度上呈现出A $\beta$ 毒性及其氧化应激反应,还可观察到线虫细胞膜损伤。1995年成功获得了CL2006(*Punc-54::A $\beta$ <sub>1-42</sub>*)品系转基因线虫(表1),*unc-54*启动子为肌肉细胞特异性启动子,能将A $\beta$ 特异性表达于线虫肌肉细胞中。研究发现,在肌肉细胞中表达A $\beta$ 会使线虫出现渐进式麻痹,该模型可广泛用于A $\beta$ 沉积机制的研究<sup>[26]</sup>。随后,CL4176(*Pmyo-3::A $\beta$ <sub>1-42</sub>*)品系线虫也被成功建立(表1)。该线虫是通过激活启动子*myo-3*驱动人源A $\beta$ 基因在线虫肌肉中异源表达,诱导淀粉样蛋白沉淀形成,从而模拟生物体内A $\beta$ 沉积等病理机制<sup>[27]</sup>。为消除由线虫自然衰老造成麻痹的影响,CL4176诱导的A $\beta$ 表达具有温度限制,A $\beta$ 在成年期的特定时间点进行表达,当线虫处于容许温度(25℃)时,A $\beta$ 水平迅速升高,24h后出现麻痹。在其他研究中,建立了CL2337(*Pmyo-3::GFP::degron*)线虫品系(表1),通过融合GFP蛋白可视化A $\beta$ 聚集,显示人A $\beta$ 在线虫肌肉中的表达和诱导后的快速麻痹表型<sup>[28]</sup>。此外,仍存在一些为研究AD构建但使用较少的其他品系,包括:CL2010(*Punc-54::A $\beta$ <sub>1-40</sub>*);CL2109(*Punc-54::A $\beta$ 二聚体*)和CL3115(*Punc-54::A $\beta$ Met<sup>35</sup>Cys*)<sup>[29]</sup>,但上述模型的明显局限性是A $\beta$ 表达仅限于肌肉细胞,因此不能直

接观察到AD中的神经变性。转基因秀丽隐杆线虫CL2355(*Psnb-1::A $\beta$ <sub>1-42</sub>*)通过在泛神经元启动子*snb-1*下表达信号肽A $\beta$ <sub>1-42</sub>而实现A $\beta$ 的神经元表达(表1)。该品系线虫在趋化性方面变得不敏感,且丧失保留联想记忆的能力<sup>[30]</sup>。较之肌肉中表达A $\beta$ <sub>1-42</sub>品系线虫,神经元中表达A $\beta$ <sub>1-42</sub>品系麻痹表型减弱,但其或许更准确地代表了AD中淀粉样蛋白诱导的毒性的后果<sup>[31]</sup>。

### 2.2 Tau模型

在神经元中特异性表达野生型Tau(P301L)和FTDP-17突变型Tau(V337M)成功构建不同类型的Tau转基因线虫模型(表1)。与非转基因线虫相比,随着虫龄增加Tau转基因线虫表现出更为严重的不协调性和神经元细胞显著减少的表型<sup>[32]</sup>。此外,在触觉神经元中特异性表达野生型Tau(P301L)和FTDP-17突变型Tau(R406W)的Tau转基因线虫模型也被成功建立(表1)。表达正常Tau的线虫对触摸的反应略有降低,而表达突变Tau的线虫表现出更为迟钝的反应,在胞体和许多变性的神经元中也观察到神经元突起<sup>[33]</sup>。此后,还开发了其他转基因线虫(表1),其在泛神经元*rgef-1*启动子启动表达人假过度磷酸化Tau蛋白(PHP Tau),使得线虫在抑制性运动神经元中表现出轴突异常,因此该株系被认为是AD中Tau突变的更具代表性模型<sup>[34]</sup>(表1)。有研究还建立了一种具有清晰病理表型的线虫Tau模型,并用RNAi方法对其进行修饰<sup>[35]</sup>。以前的模型都在神经元中表达Tau,而常规的RNAi方法对神经元进行干扰没有效果,这限制了RNAi筛选方法在这些疾病模型中的有效运用。而该模型利用*myo-3*启动子在体壁肌肉中表达Tau,并在相关的表位上进行磷酸化。转基因线虫的健康指标显著降低,包括产卵、生长速度、瘫痪、摆动频率、爬行速度和寿命。该线虫模型可应用于RNAi筛选人Tau过度磷酸化及毒性机制的研究。MAP2和Tau是丰富的神经元微管相关蛋白,这两种蛋白都具有高度同源的羧基末端序列,可作为微管结合结构域。虽然Tau被广泛接受为AD的病理病因,但尚不清楚MAP2与AD之间是否存在关系。因此有研究建立了另一个模型(表1),通过泛神经过度表达人MAP2和Tau蛋白。在该模型线虫中,Tau和MAP2都诱导了神经毒性,但都未形成聚集物<sup>[36]</sup>。

## 3 线虫模型在AD治疗中的运用

目前已建立了多种表达正常或突变的A $\beta$ 和Tau基因的转基因线虫模型,这些模型被用于防治

表1 主要的秀丽隐杆线虫 AD 模型  
Table 1 Main AD models of *C. elegans*

表达蛋白	线虫模型	启动子	表达位点	表型	参考文献
A $\beta_{1-42}$	CL2006	<i>unc-54</i>	结构型肌肉	渐进式麻痹	[26]
A $\beta_{1-42}$	CL4176	<i>myo-3</i>	诱导型肌肉	快速麻痹	[27]
A $\beta_{1-42}$	CL2337	<i>myo-3</i>	诱导型肌肉	快速麻痹	[28]
A $\beta_{1-42}$	CL2355	<i>snb-1</i>	泛神经元	表型不明显	[30]
FTDP 突变 Tau	V337M	<i>axe-3</i>	神经细胞	神经元异常,运动不协调	[32]
	R406W	<i>mec-7</i>	触觉神经	神经元异常,触觉反应下降	[33]
PHP Tau	Undefined1	<i>rgef-1</i>	运动神经	神经元异常,运动不协调	[34]
Tau RNAi	Undefined2	<i>myo-3</i>	体壁肌肉	生长速度减缓,出现麻痹	[35]
MAP2 和 Tau	Undefined3	<i>unc-119</i>	泛神经元	神经元异常	[36]

AD 的药物研究。国内外抗 AD 的研究热点聚焦在天然提取物上,但 AD 病理复杂,并未发现某种单一药物具有良好的治疗效果。目前批准的对症治疗 AD 的药物主要以神经递质为基础,如 NMDAR 拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂 (AChEI) 等,但这些药物都会不同程度地引起恶心、呕吐、食欲减退和体重减轻等不良反应<sup>[37]</sup>,因此,寻找具有发展前景的天然提取物作为治疗剂受到广泛关注。天然产物对 AD 治疗的主要贡献在于它们具有抗炎、抗氧化、免疫调节、保护神经和改善预防神经变性的作用<sup>[38]</sup>。通过转基因线虫模型已发现了一些具有神经保护作用的天然提取物,包括自然产物银杏内酯、大豆异黄酮、儿茶素和咖啡提取物,也包括一些姜黄素和阿魏酸等多酚类化合物<sup>[39]</sup>。

银杏提取物 EGb761 掀起了植物提取物研究的热潮,银杏提取物可能通过清除脂质自由基,保护膜蛋白对中枢神经系统起到保护作用<sup>[40]</sup>。银杏提取物 EGb761 和银杏内酯减轻了 A $\beta$  诱导的病理行为,并降低了转基因秀丽隐杆线虫的趋化行为,该研究显示 EGb761 和银杏内酯 A 抑制了线虫中的 A $\beta$  寡聚体聚集和沉积,但不是通过减少氧化应激来发挥其作用<sup>[41]</sup>。姜黄素具有抗氧化和抗炎等多种药理性作用,能有效抑制氧化应激及炎症的发生,研究显示姜黄素减少了 R406W 线虫的神经元异常,但它并没有抑制 Tau 磷酸化或聚集,却保护线虫免受神经炎和细胞骨架异常的影响<sup>[42]</sup>。阿魏酸是水果的主要成分,具有强大的抗氧化和抗炎活性,它可以使糖尿病、心脏病和癌症等严重疾病的风险降低。阿魏酸在 CL2006 线虫中能显著延长线虫存活的能力,对有效抑制 A $\beta$  原纤维和寡聚体具有相当大的潜力,可作为 AD 治疗的候选药物<sup>[43]</sup>。橄榄苦苷元 (OLE) 是特级初榨橄榄油中最丰富的多酚,有研究证明在组成型和诱导型 A $\beta_{1-42}$  模型中其具有抗淀粉样毒性

作用,但是 OLE 不会改变 A $\beta$  的产生和沉积速率,也不会作为抗氧化剂,它直接干扰 A $\beta$  聚集过程,抑制可溶性有毒的寡聚体和淀粉样原纤维的形成<sup>[44]</sup>。研究还发现低剂量尼古丁可以减轻 CL4176 线虫 AD 模型的瘫痪症状,尼古丁抑制 A $\beta$  沉积,减少 A $\beta$  寡聚体,以减轻 A $\beta$  过度表达引起的毒性,并且发现该种作用是由 SKN-1 途径介导,该途径调节解毒过程和抵抗氧化应激<sup>[45]</sup>。抗癫痫药物乙琥胺能改善 Tau V337 M 线虫 FTDP-17 模型的运动功能受损和寿命表型减少,其发挥作用与 DAF-16 信号途径密不可分<sup>[46]</sup>。上述研究证实利用秀丽隐杆线虫模型筛选抗 AD 药物具有较强可行性,在 AD 治疗药物的研发中具有不可替代的作用。

#### 4 结 论

虽然秀丽隐杆线虫在 AD 研究方面仍存在一些局限性,如线虫缺乏类似于哺乳动物的器官、神经系统简单、无法模拟人类神经系统的复杂性、双转基因模型寿命较短、后代活力较低等问题<sup>[47]</sup>。但线虫饲养方便、遗传学操作简单、与哺乳动物基因组高度同源等特点使得其成为 AD 研究的高效模型。现如今,秀丽隐杆线虫 A $\beta$  和 Tau 的转基因模型已被广泛用于 AD 的病理机制初始研究及防治药物的批量筛选。虽然人类和秀丽隐杆线虫之间存在差异,但基于秀丽隐杆线虫的研究应该是互补的,而不是使用哺乳动物模型进行替代。从线虫中获得证据,并在哺乳动物系统中进行验证是较为可行的方案。

#### 参考文献

[1] Soria Lopez J A, González H M, Léger G C. Alzheimer's disease [J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 167: 231-255.  
[2] 2019 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheim-*

- er's &. Dementia, 2019, 15(3): 321-387.
- [ 3 ] Fillit H M, O'connell A W, Brown W M, *et al.* Barriers to drug discovery and development for Alzheimer disease [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2002, 16 Suppl 1: S1-S8.
- [ 4 ] Dolese D A, Junot M P, Ghosh B, *et al.* Degradative tubular lysosomes link pexophagy to starvation and early aging in *C. elegans* [J]. Autophagy, 2022, 18(7): 1522-1533.
- [ 5 ] Kidd M. Alzheimer's disease—an electron microscopical study [J]. Brain, 1964, 87: 307-320.
- [ 6 ] Bloom G S. Amyloid- $\beta$  and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis [J]. JAMA Neurol, 2014, 71(4): 505-508.
- [ 7 ] Haass C, Koo E H, Mellon A, *et al.* Targeting of cell-surface beta-amyloid precursor protein to lysosomes: alternative processing into amyloid-bearing fragments [J]. Nature, 1992, 357(6378): 500-503.
- [ 8 ] Marques S C F, Oliveira C R, Outeiro T F, *et al.* Alzheimer's disease: the quest to understand complexity [J]. J Alzheimers Dis, 2010, 21(2): 373-383.
- [ 9 ] 李梵, 罗剑鸣, 刘少莉, 等. 转基因线虫在阿尔茨海默症研究中的应用[J]. 食品工业科技, 2016, 37(7): 361-367.
- Li F, Luo J M, Liu S L, *et al.* Application of transgenic *Caenorhabditis elegans* in Alzheimer's disease [J]. Science and Technology of Food Industry, 2016, 37(7): 361-367.
- [10] Alonso A C, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles microtubules [J]. Nat Med, 1996, 2(7): 783-787.
- [11] Cai Z Y, Wan C Q, Liu Z. Astrocyte and Alzheimer's disease [J]. J Neurol, 2017, 264(10): 2068-2074.
- [12] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, *et al.* Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics [J]. International Journal of Nanomedicine, 2019, 14: 5541-5554.
- [13] Gibbons G S, Lee V M Y, Trojanowski J Q. Mechanisms of cell-to-cell transmission of pathological tau: a review [J]. JAMA Neurol, 2019, 76(1): 101-108.
- [14] 邹前, 侯凯, 刁峻峰, 等. 阿尔茨海默病发病机制假说和药物治疗研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2020, 41(5): 372-374.
- Zou Q, Hou K, Diao L F, *et al.* Research progress in hypothesis of pathogenesis and drug therapy of Alzheimer's disease [J]. Journal of Jilin Medical University, 2020, 41(5): 372-374.
- [15] Agostinho P, Cunha R A, Oliveira C. Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(25): 2766-2778.
- [16] Swerdlow R H, Burns J M, Khan S M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(8): 1219-31.
- [17] Chalfie M, Tu Y, Euskirchen G, *et al.* Green fluorescent protein as a marker for gene expression [J]. Science, 1994, 263(5148): 802-805
- [18] White J G, Southgate E, Thomson J N, *et al.* The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1986, 314(1165): 1-340.
- [19] Hall D H, Lints R, Altun Z. Nematode neurons: anatomy and anatomical methods in *Caenorhabditis elegans* [J]. Int Rev Neurobiol, 2006, 69: 1-35.
- [20] Zhu Z, Yang T, Zhang L, *et al.* Inhibiting A $\beta$  toxicity in Alzheimer's disease by a pyridine amine derivative [J]. Eur J Med Chem, 2019, 168: 330-339.
- [21] Chronis F, Jeelani P G, Jacek B, *et al.* Inhibition of tau aggregation in a novel *Caenorhabditis elegans* model of tauopathy mitigates proteotoxicity [J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(16): 3587-3603.
- [22] Link C D. *C. elegans* models of age-associated neurodegenerative diseases: lessons from transgenic worm models of Alzheimer's disease [J]. Exp Gerontol, 2006, 41(10): 1007-1013.
- [23] Goedert M, Baur C P, Ahringer J, *et al.* PTL-1, a microtubule-associated protein with tau-like repeats from the nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. J Cell Sci, 1996, 109 (Pt 11): 2661-2672.
- [24] Gordon P, Hingula L, Krasny M L, *et al.* The invertebrate microtubule-associated protein PTL-1 functions in mechanosensation and development in *Caenorhabditis elegans* [J]. Dev Genes Evol, 2008, 218(10): 541-551.
- [25] Chew Y L, Fan X C, Götz J, *et al.* PTL-1 regulates neuronal integrity and lifespan in *C. elegans* [J]. J Cell Sci, 2013, 126(Pt 9): 2079-2091.
- [26] Link C D. Expression of human beta-amyloid peptide in transgenic *Caenorhabditis elegans* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(20): 9368-9372.
- [27] Link C D. Invertebrate models of Alzheimer's disease [J]. Genes Brain Behav, 2005, 4(3): 147-156.
- [28] Ochiishi T, Doi M, Yamasaki K, *et al.* Development of new fusion proteins for visualizing amyloid- $\beta$  oligomers *in vivo* [J]. Sci Rep, 2016, 6: 22712.
- [29] Alvarez J, Alvarez-Illera P, Santo-Domingo J, *et al.* Modeling Alzheimer's disease in *Caenorhabditis ele-*

- gans* [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 288.
- [30] Dosanjh L E, Brown M K, Rao G, *et al.* Behavioral phenotyping of a transgenic *Caenorhabditis elegans* expressing neuronal amyloid-beta [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(2): 681-690.
- [31] Lublin A L, Link C D. Alzheimer's disease drug discovery: *in vivo* screening using *Caenorhabditis elegans* as a model for  $\beta$ -amyloid peptide-induced toxicity [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2013, 10(1): e115-e119.
- [32] Kraemer B C, Zhang B, Leverenz J B, *et al.* Neurodegeneration and defective neurotransmission in a *Caenorhabditis elegans* model of tauopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(17): 9980-9985.
- [33] Miyasaka T, Ding Z, Gengyo-Ando K, *et al.* Progressive neurodegeneration in *C. elegans* model of tauopathy [J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 20(2): 372-383.
- [34] Brandt R, Gergou A, Wacker I, *et al.* A *Caenorhabditis elegans* model of tau hyperphosphorylation: induction of developmental defects by transgenic overexpression of Alzheimer's disease-like modified tau [J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(1): 22-33.
- [35] Russell J C, Lei H Y, Chaliparambil R K, *et al.* Generation and characterization of a tractable *C. elegans* model of tauopathy [J]. *GeroScience*, 2021, 43(5): 2621-2631.
- [36] Xie C, Miyasaka T, Yoshimura S, *et al.* The homologous carboxyl-terminal domains of microtubule-associated protein 2 and TAU induce neuronal dysfunction and have differential fates in the evolution of neurofibrillary tangles [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89796.
- [37] 郭佳旗, 魏颖鸿, 张慧, 等. 阿尔茨海默病发病机制及基于神经递质治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(19): 3761-3766.
- Gou J Q, Wei Y H, Zhang H, *et al.* Research progress in pathogenesis and neurotransmitter-based therapy of Alzheimer's disease [J]. *Medical Recapitulate*, 2021, 27(19): 3761-3766.
- [38] Singh A, Agarwal S, Singh S. Age related neurodegenerative Alzheimer's disease: usage of traditional herbs in therapeutics [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 717: 134679.
- [39] Chen X, Barclay J W, Burgoyne R D, *et al.* Using *C. elegans* to discover therapeutic compounds for ageing-associated neurodegenerative diseases [J]. *Chem Cent J*, 2015, 9: 65.
- [40] Boveris A D, Galleano M, Puntarulo S. *In vivo* supplementation with *Ginkgo biloba* protects membranes against lipid peroxidation [J]. *Phytother Res*, 2007, 21(8): 735-740.
- [41] Wu Y J, Wu Z X, Butko P, *et al.* Amyloid-beta-induced pathological behaviors are suppressed by *Ginkgo biloba* extract EGb 761 and ginkgolides in transgenic *Caenorhabditis elegans* [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(50): 13102-13113.
- [42] Miyasaka T, Xie C, Yoshimura S, *et al.* Curcumin improves tau-induced neuronal dysfunction of nematodes [J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 39: 69-81.
- [43] Rajadas J J. Effect of phenolic compounds against A $\beta$  aggregation and A $\beta$ -induced toxicity in transgenic *C. elegans* [J]. *Neurochemical Research*, 2012, 37(1): 40-48.
- [44] Diomede L, Rigacci S, Romeo M, *et al.* Oleuropein aglycone protects transgenic *C. elegans* strains expressing A $\beta$ 42 by reducing plaque load and motor deficit [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58893.
- [45] Lu X D, Zhang Y, Li H Y, *et al.* Nicotine prevents *in vivo* a $\beta$  toxicity in *Caenorhabditis elegans* via SKN-1 [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 761: 136114.
- [46] Chen X, McCue H V, Wong S Q, *et al.* Ethosuximide ameliorates neurodegenerative disease phenotypes by modulating DAF-16/FOXO target gene expression [J]. *Mol Neurodegener*, 2015, 10(1): 51.
- [47] Paul D, Chipurupalli S, Justin A, *et al.* *Caenorhabditis elegans* as a possible model to screen anti-Alzheimer's therapeutics [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2020, 106: 106932.

□

(编辑: 杨晓翠)