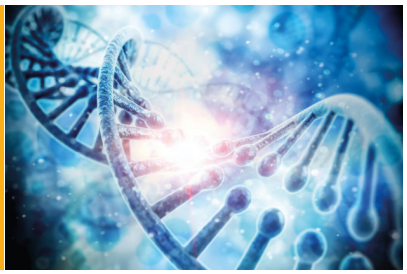
生命科学与新药探索
LIFE SCIENCES AND
NEW DRUG DISCOVERY



阿尔茨海默病所致痴呆的行为和精神症状及其在转基因小鼠模型中的研究进展

唐天，韩燕慧，杭太俊，宋敏*

（中国药科大学药学院药物分析系，江苏 南京 210009）

[摘要] 阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是一种进行性神经系统退行性疾病，其主要特征为记忆力减退、认知功能显著下降。临床研究表明，AD 患者除认知功能衰退外，常伴随痴呆的行为和精神症状（behavioral and psychological symptoms of dementia，BPSD），且 BPSD 贯穿疾病全程。在 AD 机制研究与药物筛选过程中，AD 转基因小鼠模型被广泛采用。近年来，科学界对 AD 转基因小鼠所展现的 BPSD 愈发重视，但现阶段对于 AD 病理进程与 BPSD 发生发展的内在关联机制仍缺乏系统、深入的阐释。综述 AD 转基因小鼠所表现的激越、抑郁、焦虑及淡漠等典型 BPSD，重点梳理 BPSD 随 AD 病理进展的动态演变规律，探析各类神经递质在 BPSD 发生发展过程中的关键调控作用，以期为 AD 的临床诊断与治疗提供理论参考与思路。

[关键词] 阿尔茨海默病；转基因小鼠；痴呆的行为精神症状；神经递质

[中图分类号] R749.16 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）08-0722-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250074

Research Advances in Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease

TANG Tian, HAN Yanhui, HANG Taijun, SONG Min

(Department of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease mainly characterized by memory loss and significant cognitive decline. Clinical studies have shown that in addition to cognitive deterioration, patients with AD often present behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), which runs through the whole course of the disease. Transgenic mouse models of AD have been widely applied in AD mechanism research and drug screening. In recent years, increasing attention has been paid to BPSD manifested in AD transgenic mice. Nevertheless, the intrinsic mechanistic link between the pathological process of AD and the occurrence and development of BPSD still lacks systematic and in-depth elucidation. This paper reviews typical BPSD in AD transgenic mice, including agitation, depression, anxiety and apathy, and focuses on the dynamic evolution of BPSD along with AD pathological progression. Furthermore, it explores the key regulatory effects of various neurotransmitters on the development of BPSD, so as to provide some theoretical reference and new insights for the clinical diagnosis and treatment of AD.

[Key words] Alzheimer's disease; transgenic mouse; behavioral and psychological symptoms of dementia; neurotransmitter

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是痴呆症中最为常见的神经退行性疾病，受全球老年人口增长加速的影响，患病人数正迅速攀升。据世界卫生组织统计，全球痴呆症患者人数预计将从 2019 年的 5 500 万激增至 2050 年的 1.39 亿[1]。为深入探究 AD 的病理机制及其与认知、行为改变之间的复杂关联，科研人员已广泛采用多种动物模型，尤以啮齿类动物模型应用较多。其中，携带淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein，*APP*）和早老素（presenilin，*PSEN*）基因突变的 β 淀粉样蛋白（β-amyloid protein，Aβ）转基因小鼠，以及携带编码 τ 蛋白的 *MAPT*（microtubule-associated protein tau）基因突变的 τ 蛋白转基因小鼠，是 AD 研究中较为常用的模型[2]。目前，该类小鼠模型因其高度模拟人类 AD 病理特征的优势，仍在全球范围内被广泛用于 AD 发病机制研究，是解析认知功能障碍、行

接受日期：2025-04-28
*通信作者：宋敏，教授
研究方向：阿尔茨海默病发病机制
E-mail：songmin@cpu.edu.cn

为异常及神经病理学特征的重要工具。

除认知功能的衰退外，AD 患者常伴随一系列复杂的精神类症状，即痴呆的行为和精神症状[3]（behavioral and psychological symptoms of dementia，BPSD）。调查数据显示，在临床医疗机构及长期护理机构内，BPSD 在 AD 患者中的发生率高达 91%～96%；上述症状不仅会加速患者认知功能衰退和躯体功能损伤，还会给痴呆症照护者带来较重的心理负担和护理压力[4]。BPSD 具体表型可划分为 3 类：情绪型、精神病型及行为型[5]。其中，情绪型占比最高，包含抑郁、焦虑、情感淡漠、易激惹等表现；精神病型以妄想和幻觉为主要特征；行为型则包括徘徊、多动等运动相关症状。一项荟萃分析表明，情感淡漠、抑郁、激越和焦虑是 AD 患者发生率最高的 4 种 BPSD[6]。

AD 相关病理转基因小鼠模型可在一定程度上模拟人类 AD 患者的部分 BPSD 特征，越来越多证据提示 BPSD 与 AD 病理进程存在密切关联。但当前针对 AD 转基因小鼠的研究多围绕认知、运动缺陷开展，针对 BPSD 的系统性研究较为有限。因此，加强对转基因小鼠模型中 BPSD 的研究，将有助于更加完整地认识 AD 的病理演变过程，也可为 AD 的诊断与治疗提供新的思路。

1 AD 转基因小鼠模型

AD 可分为家族性 AD（familial Alzheimer's disease，FAD）与散发性 AD（sporadic Alzheimer's disease，SAD）；FAD 占 AD 患者比例小于 1%，发病年龄小于 65 岁，SAD 占 AD 患者比例大于 99%，发病年龄大于 65 岁[7]。其主要病理特征是脑实质内 Aβ 病理性聚集形成斑块，以及神经元内异常磷酸化 τ 蛋白聚集形成神经原纤维缠结（neurofibrillary tangle，NFT）[8]。Aβ 是 APP 蛋白的裂解产物，APP 经 β-位点淀粉样前体蛋白切割酶 1 切割，再经 γ-分泌酶切割，释放单体 Aβ。AD 研究使用的多数动物模型为 FAD 转基因小鼠，该类小鼠过表达人源 APP 及 PSEN1 蛋白（见表 1[9–17]）。尽管 FAD 转基因小鼠 Aβ 生成增加，但无法持续重现 AD 典型神经病理改变[18]。绝大多数 AD 转基因小鼠的病理改变依赖 FAD 突变的表达，而绝大多数 AD 临床试验受试者为 SAD 患者，SAD 与 FAD 发病机制存在显著差异，这一现实在较大程度上制约 AD 小鼠模型研究成果向临床转化，但 FAD 转基因小鼠在 AD 研究中仍具有重要作用。近年来，为满足临床转化需求，SAD 小鼠模型在临床前研究中得到日益广泛的应用。与 FAD 相比，SAD 的病因更为复杂，涉及性别差异、遗传因素及多种环境因素的相互作用[19]。因此，将全部 SAD 相关影响因素整合到单一动物模型中以模拟其发病过程存在较大难度；在上述 SAD 因素中，载脂蛋白 E4（apolipoprotein E4，ApoE4）和髓系细胞触发受体 2（triggering receptor expressed on myeloid cells 2，TREM2）被认为是作用最强的风险因素，同时也被视为潜在的治疗靶点[20]。

1.1 表达人源 *APP* 和 *PSEN1/PSEN2* 的转基因小鼠模型

早期开发的转基因小鼠模型多为仅表达 APP 蛋白的单基因突变模型。以 PDAPP（血小板衍生生长因子 β 启动子驱动人源 *APP*）小鼠为例，该模型携带 APP^{V717F} 突变，Aβ 沉积主要富集于海马区和大脑皮质区域。通过年龄对照分析可见，18 月龄老年小鼠海马区和皮质中的 Aβ 水平较 4 月龄青年小鼠显著升高，增幅分别可达 400 倍和 500 倍[21]。

随后有研究发现，引入更多 FAD 突变，可使转基因小鼠在更早年龄出现更为严重的病理表型。例如 APP/PS1 转基因小鼠，携带 $APP^{K670N,\ M671L}$ 和 $PSEN1^{L166P}$ 突变，小鼠 3 月龄时即可在皮层观察到 Aβ 斑块沉积[22]。5xFAD 模型携带的 FAD 突变数量最多，该模型共表达 5 种 FAD 突变，小鼠 2 月龄即可出现 Aβ 沉积，脑内可见明显神经元变性损伤[23]。

1.2 表达 τ 蛋白相关突变的转基因小鼠模型

用于构建 NFT 的小鼠模型中，应用最广泛的为携带 $τ^{P301L}$ 或 $τ^{P301S}$ 突变的品系；该类小鼠可出现神经炎症、神经退行性改变、脑萎缩和运动障碍[14]。但上述突变并非人类 AD 致病突变；同时，τ 蛋白的过表达及突变会诱发小鼠运动功能缺陷，该表型并非 AD 患者的特征病理表现[24]。

1.3 同时表达 *APP*、*PSEN1*/*PSEN2* 以及 *MAPT* 突变的小鼠模型

针对 FAD 小鼠模型的研究表明，只有同时表达 *APP*、*PSEN1*/*PSEN2* 以及 *MAPT* 突变的复合转基因小鼠，才可同时形成 Aβ 斑块和 NFT[25]。现有已报道模型中，3xTg 小鼠应用较多，可复现较为完整的 AD 病理特征。3xTg 小鼠 3 月龄时皮层可首次检出 Aβ；约 6 月龄时，皮质和海马出现弥漫性斑块；NFT 约在 12 月龄形成，最先出现于 CA1 区，之后累及皮层；水迷宫检测提示，小鼠 6 月龄时起出现认知功能缺陷[26]。但运动协调功能测试结果显示，3xTg 转基因小鼠模型的部分表型与 AD 患者临床症状存在一定差异；同时该模型病理进展时序与人类

AD实际病程也存在明显差异，提示该模型在模拟人类AD部分关键病理机制方面存在局限性[27]。

表1 AD相关转基因小鼠的特征

模型	位点	Aβ斑块出现	NFT	突触损伤	认知缺陷	文献来源
APP/PS1	*APP*$^{K670N, M671L}$ *PSEN1*^{L166P}	3月龄：皮层、海马； 3～5月龄：丘脑、脑干、纹状体		3～4月龄：斑块相关树突棘损伤； 8月龄：LTP减弱	MWM检测提示7月龄小鼠存在认知缺陷	[9−10]
5xFAD	*APP*$^{K670N, M671L}$ *APP*^{V717I} *APP*^{I716V} *PSEN1*^{M146L} *PSEN1*^{L286V}	2月龄：皮层； 6月龄：海马，随月龄增长，斑块面积逐渐增大		4月龄：SYN表达下调； 6月龄：LTP减弱，PSD95表达下调； 9月龄：PSD95和SYN表达均下调	Y-Maze检测提示4～5月龄小鼠存在认知缺陷；MWM检测提示6月龄小鼠存在认知缺陷	[11−12]
rTg(P301L)4510	*MAPT*^{P301L}		2.5月龄：出现前缠结； 5.5月龄：出现NFT	5.5月龄：CA1海马神经元总数减少60%； 8.5月龄：CA1锥体细胞仅剩余23%	MWM检测提示6月龄以下小鼠无明显空间记忆缺陷；6月龄后，其空间记忆保持能力随月龄增加急剧下降	[13]
3xTg	*APP*$^{K670N, M671L}$ *PSEN1*^{M146V} *MAPT*^{P301L}	6～12月龄：皮层、海马出现弥漫性斑块沉积	12月龄：首先出现在CA1区，之后逐步蔓延至皮层	6月龄：LTP减弱； 8月龄：CA3、DG和皮层SYN表达下调，CA1、DG和皮层MAP2表达下调	MWM检测提示6月龄小鼠存在认知缺陷	[14]
APP$^{NL-F/NL-F}$ knock-in	*APP*$^{K670N, M671L}$ *APP*^{I716F}	4～6月龄：皮层、海马出现弥漫性斑块沉积		9月龄：LTP减弱	Y-Maze检测提示6月龄小鼠出现认知缺陷	[15]
APOE TR/ τ^{P301S}	人源*APOE* *MAPT*^{P301S}	与普通τ蛋白病理小鼠相比，*APOE4*基因敲入小鼠的Aβ病理程度加重	与*APOE2*、*APOE3*小鼠相比，*APOE4*小鼠的磷酸化τ蛋白水平最高	与普通τ蛋白病理小鼠相比，3、9月龄*APOE4*小鼠脑内兴奋性神经元占比下降，9.5月龄*APOE4*小鼠海马和内嗅皮层出现显著的神经退行性改变	Barnes Maze检测提示6月龄小鼠出现认知缺陷	[16−17]

Aβ：β淀粉样蛋白；NFT：神经原纤维缠结；*APP*：淀粉样前体蛋白基因；*PSEN1*：早老素1基因；*MAPT*：微管相关蛋白tau基因；LTP：长时程增强；MWM：莫里斯水迷宫；Y-Maze：Y迷宫；SYN：突触素；PSD95：突触后密度蛋白95；CA：阿蒙角；DG：齿状回；MAP2：微管相关蛋白2；APOE：载脂蛋白E；Barnes Maze：巴恩斯迷宫

1.4 表达SAD风险因素的小鼠模型

如前所述，ApoE4和TREM2是作用最强的SAD风险因素。人体内*APOE*存在*APOE2*、*APOE3*和*APOE4*共3种等位基因，不同等位基因对AD发病风险存在显著影响。其中，*APOE4*可显著升高AD患病风险；*APOE4*提升AD风险的主要机制包括促进淀粉样蛋白沉积、加重τ蛋白病理，以及诱导神经元、小胶质细胞和突触功能异常[28]。与人类不同，野生型小鼠仅表达单一ApoE亚型。基于该物种差异，研究人员构建了多种携带人源*APOE*基因的小鼠模型；该类模型可单独使用，也可与FAD转基因小鼠杂交联用[29]，实现人源ApoE4在神经元或星形胶质细胞中的特异性表达。

TREM2属于跨膜受体，主要表达于小胶质细胞；TREM2可结合ApoE、Aβ等多种配体，激活下游信号通路，进而调控小胶质细胞吞噬功能、炎症反应、胆固醇转运与代谢等多项生物学过程[30]。全基因组关联分析结果显示，*TREM2*基因R47H和R62H两处罕见突变可显著升高SAD患病风险；上述突变主要通过改变小胶质细胞对淀粉样蛋白沉积、τ蛋白病理及神经变性的应答效应发挥致病作用[31]。

尽管*APOE4*和*TREM2*相关小鼠模型对AD研究具有重要价值，但该类模型仍存在一定局限。其一，模型无法完全模拟生理状态下*APOE*和*TREM2*的表达模式；其二，上述遗传变异虽可提升患病风险，但部分模型中并不会出现AD典型病理改变。例如*TREM2*基因修饰小鼠仅可观察到小胶质细胞功能缺陷，无AD特征性病理损伤[32]。因此通常将SAD相关小鼠模型与FAD转基因小鼠杂交，构建更贴合临床特征的复合模型，代表性品系包括APOE TR/τ^{P301S}和TREM2/5xFAD小鼠[16, 33]。

2 AD转基因小鼠模型的BPSD以及神经递质的变化

在小鼠模型中，模拟人类情绪相关BPSD的行为学表型可通过行为学实验进行量化评估（见表2[34−45]），且与AD病理进展密切相关。同时，该类表型的波动变化对治疗药物具有较高敏感性，上述

特征使其在病理机制探索及治疗药物的筛选中发挥重要作用。Thompson 等[46]的研究证实，AD 患者与血管性痴呆患者的 BPSD 严重程度差异无统计学意义。该研究结果提示，不同基础痴呆疾病可诱发相同的 BPSD 表型，其发病过程可能存在相似的分子机制，神经递质功能紊乱是其中关键共性诱因。

表 2 AD病理转基因小鼠模型中的BPSD

BPSD	模型	月龄	性别	行为学改变	文献来源
激越	APP/PS1	2、5、10	雄性＋雌性	resident intruder test：2、5月龄小鼠攻击性不变，10月龄小鼠攻击性↑ EPM：移动距离基本不变	[34]
	APP23	6、12	雄性	resident intruder test：攻击性↑	[35]
	3xTg	6、12	雌性	EPM：移动距离基本不变 OFT、EPM：中心和开臂停留时间↓	[36]
抑郁	3xTg	4、8	雄性	TST、FST、SPT：不动时间↑，8月龄小鼠蔗糖消耗量↓	[37]
	5xFAD	6	雄性＋雌性	FST：不动时间↑	[38]
	APP23	1.5、4、7	雌性	SPT：不动时间↑	[39]
焦虑	APP/PS1	24	雄性	OFT、EPM：中心和开臂停留时间↓	[40]
	3xTg	3、6、9、12	雄性＋雌性	OFT：9、12月龄雄性小鼠移动距离↓ EPM：3、6、9月龄小鼠开臂停留时间均↑	[41]
	3xTg	15	雄性＋雌性	light-dark box test：交替次数和在光亮箱停留时间均↓	[42]
淡漠	5xFAD	8	雄性	NOR：新物体探索时间↓	[43]
	3xTg	7	雄性	NOR：新物体探索时间不变	[44]
	APP/PS1	3、6	雌性	three-chambered social test：总探索时间不变，社交时间↓	[45]

BPSD：痴呆的行为精神症状；resident intruder test：居住者-入侵者测试；EPM：高架十字迷宫；OFT：旷场实验；TST：悬尾实验；FST：强迫游泳实验；SPT：糖水偏好实验；light-dark box test：明暗箱实验；NOR：新物体识别实验；three-chambered social test：三箱社交实验

2.1 激越

小鼠激越样行为的评估主要涵盖攻击性、多动样行为两个维度。攻击性检测多采用居住者-入侵者实验，实验过程中，受试小鼠单笼饲养适应环境并建立领地意识后，向笼内引入同品系、同性别陌生小鼠，通过观测、统计居住小鼠对入侵者的攻击行为，量化其攻击水平。过表达人类 *APP* 的转基因小鼠可表现出攻击行为增加，其中 5xFAD 雄性小鼠的攻击性显著强于其他品系雄性小鼠[47]。多动样行为研究常采用旷场实验和高架十字迷宫实验评估小鼠活动水平，两项实验亦可用于评估焦虑样行为[48]。

研究表明，小鼠激越样行为的发生与前额叶皮层、杏仁核等脑区功能损伤密切相关，以去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）和 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）的功能异常为主要病理特征[49]。蓝斑核（locus coeruleus，LC）作为中枢神经系统 NE 能神经元的主要来源，可通过广泛的神经纤维投射与前额叶皮层形成稳定神经环路。该神经环路参与调控多种高级认知相关行为（包括记忆编码与提取、执行功能及决策规划），并介导激越样、焦虑样等情感相关行为应答[50]。AD 病程进展过程中，LC 神经元数量减少，但脑脊液中 NE 及其代谢物 3-甲氧基-4-羟基苯乙二醇浓度无显著下降，甚至轻度升高[51]。这可能是剩余的 LC 神经元通过增强代偿功能，提升了 NE 的合成水平所致。5-HT 的合成主要集中于脑干中缝核。据报道，伴激越症状的 AD 患者，其脑脊液及前额皮质、杏仁核、海马和颞叶皮质等多个脑区的 5-HT 及其代谢物 5-羟基吲哚乙酸水平均有所下降[52]。相较于其他神经递质系统，多巴胺（dopamine，DA）系统在 AD 相关激越症状中表现出较高的稳定性，其神经递质功能受损程度相对较轻，但临床研究显示，DA 受体部分激动剂布瑞哌唑（brexpiprazole）可通过调控中脑边缘多巴胺通路，有效缓解 AD 患者的攻击性行为[53]。

2.2 抑郁

小鼠抑郁样行为主要通过行为绝望和快感缺失两类指标进行评估。行为绝望模型通过设置无法逃脱的应激环境使小鼠产生绝望样状态，通过记录小鼠的静止不动行为进行评价，常用方法包括强迫游泳测试和悬尾测试，以静止总时长评估小鼠抑郁水平[54]。快感缺失是指个体丧失对常规奖赏刺激的愉悦感知能力，可通过蔗糖摄取实验的蔗糖消耗量进行量化检测。针对 AD 淀粉样变性和携带 *MAPT* 突变的转基因小鼠模型的研究表明，随着 AD 病理进展，小鼠的行为绝望和快感缺失程度会加重。Pfeffer 等[39]的研究显示，随着 APP/PS1 小鼠周龄从

12 周增至 24 周，小鼠蔗糖消耗量逐渐降低，抑郁样行为逐渐加重。

研究发现，抑郁模型小鼠脑部突触间隙及突触后膜的 5-HT 和 DA 受体数量呈明显降低趋势[55]。机制研究进一步表明，抑郁模型小鼠血清吲哚胺 2, 3-双加氧酶活性异常升高，可加速色氨酸分解代谢，抑制色氨酸向 5-HT 的生物转化，造成突触间隙 5-HT 神经递质水平大幅下降，最终诱发并加重抑郁样行为[56]。DA 是调控行为动机和正向奖赏反馈的重要神经递质。Zaaijer 等[57]研究发现，抑郁模型小鼠中多巴胺转运蛋白（dopamine transporter，DAT）表达水平显著升高，DAT 表达上调可加速突触末梢对 DA 的再摄取，进一步降低突触间隙的 DA 水平。

2.3 焦虑

焦虑样行为评估实验设置可激发小鼠探究欲的新场景，使其探究冲动与趋暗避害的本能产生矛盾，进而表现出焦虑样行为。最常用的测量方法为旷场实验、高架十字迷宫以及明暗箱实验，可依据小鼠在上述实验中的运动能力、探究与回避的时间和次数，评价其焦虑样行为[58]。目前焦虑样行为与 AD 模型、AD 疾病进展之间的关联尚不明确；即便采用相同的转基因 AD 模型（如 3xTg 小鼠）以及相同的疾病病理阶段，不同研究团队报道的行为学结果仍表现出明显的异质性[59]。

中缝核与中枢 5-HT 能神经系统的神经投射在焦虑样行为调控中发挥关键而复杂的作用。背侧中缝核向杏仁核发出兴奋性投射，参与介导恐惧、焦虑样行为的产生；内侧中缝核向海马发出兴奋性投射，提高机体对不良刺激的耐受性，进而缓解焦虑样行为；在反复不可控应激条件下，背侧中缝核对杏仁核的投射作用增强，进而加剧焦虑样行为[60]。此外，杏仁核反应性升高，同时海马对下丘脑-垂体 - 肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal，HPA）轴的负反馈抑制减弱，二者可协同促使 HPA 轴过度激活，造成糖皮质激素合成与释放增多，进一步加重焦虑样行为[61]。

2.4 淡漠

评估小鼠的淡漠样行为，通常以探索行为和社交退缩作为评价指标。探索行为主要通过新物体识别实验进行衡量，该实验根据小鼠对新旧物体的探索兴趣差异评价其探索欲望。有研究表明，AD 模型小鼠的探索行为并未发生改变，在新物体识别实验中的探索欲望无明显变化[62]。对于社交退缩，可通过三箱社交实验的社交偏好指数和社交记忆指数进行量化。研究显示，5xFAD、APP/PS1 和 Tg2576 小鼠社交行为减少，且 5xFAD 和 Tg2576 雌性小鼠表现出随年龄增长的社交行为下降[47]。

情感淡漠的出现可能与大脑奖励系统功能异常密切相关。奖励系统是依靠正性强化机制调控个体动机行为的神经生物学基础，该系统功能完整性对抑制 AD 患者淡漠症状具有关键调节作用。大脑腹侧被盖区为奖励回路的核心组分，AD 模型小鼠中该脑区与纹状体的连接受损，影响了奖励机制的正常运作，进而造成小鼠出现淡漠样行为[63]。

2.5 AD 转基因小鼠模型的临床转化价值

AD 转基因小鼠除存在典型的 Aβ 病理沉积特征外，其大脑皮层可出现单胺类神经递质耗竭现象，以 5-HT 含量降低最为显著。相关机制研究证实，5-HT 系统激活可阻断 Aβ 寡聚体介导的神经炎症反应[64]。药理学实验显示，5-HT_4R 部分激动剂 RS6733 可通过调控内嗅皮层 Aβ 生成代谢通路，显著改善 AD 模型小鼠的认知功能[65]。尽管 5-HT 受体亚型众多且广泛分布于大脑各区域，但人类与小鼠 5-HT 受体的脑内分布具有高度相似性[66]，这一发现为小鼠模型研究向临床转化提供了重要的理论依据。

除单胺能神经递质的作用外，胆碱能系统在 AD 病理进程中也扮演关键角色。神经药理学研究显示，增强胆碱能信号是 AD 治疗的重要策略；胆碱能缺陷甚至与淀粉样蛋白沉积一同被视为 AD 的病理标志[67]。进一步研究证实，胆碱能拮抗剂可造成记忆功能损伤，胆碱能激动剂则可发挥认知改善效应，这些发现为 AD 胆碱能功能障碍理论提供了有力支持[68]。在美国食品药品监督管理局批准用于改善 AD 患者认知和日常功能的 4 种药物中，胆碱酯酶抑制剂占 3 种，分别为多奈哌齐、利斯的明和加兰他敏，上述事实表明胆碱能系统作为治疗靶点仍具有重要的临床价值。

3 结语与展望

AD 是一种病理机制复杂的慢性进展神经退行性疾病，BPSD 贯穿于整个病理过程。在 AD 转基因小鼠的 BPSD 相关研究中，模拟人类 BPSD 的行为学表型最为常见，可通过多种行为学实验进行评估；该类表型对神经精神类药物（如 5-HT 再摄取抑制剂、抗精神病药）具有较高敏感性，在病理机制探索与治疗药物筛选过程中发挥着重要作用。本文综述了近年关于 AD 转基因小鼠 4 类 BPSD 相关行为——激越、抑郁、焦虑、淡漠的研究进展。总的来说，AD 转基因小鼠的攻击性相较野生型有所增强；同时随着 AD 相关病理逐步进展，社交退缩

与抑郁样行为呈增加趋势，但探索行为、焦虑样行为未出现显著变化。

目前，BPSD 的诊断与治疗领域仍存在诸多亟待解决的问题。BPSD 潜在的神经生物学决定因素至今尚未明确，尚缺乏可靠的生物标志物用于辅助诊断及精准临床治疗。尽管神经递质在 BPSD 发病机制中的作用日益受到重视，抗精神病药物用于 BPSD 治疗也取得一定进展，但仍存在不少现实问题：现阶段临床可用的抗精神病药可干预多个神经递质系统，在发挥疗效的同时会引发诸多不良反应[69]；此外，不同 BPSD 患者对同一种抗精神病药物的治疗反应存在显著个体差异[70]；更为关键的是，抗精神病药物的使用会升高多种不良事件的发生风险，包括死亡、脑血管不良事件、帕金森综合征、步态障碍、认知功能减退和肺炎等[71]。鉴于此，深入解析人体神经递质参与 BPSD 发病与治疗的相关机制，发掘 BPSD 的可靠生物标志物，将是未来研究的重要方向。开展上述研究时，阐明神经递质之间复杂的相互作用规律、认识不同神经环路内神经递质系统的协同效应，才能够更有效地干预 BPSD，最大限度降低药物不良反应。与此同时，AD 病理进程中 BPSD 与认知功能损害存在密切的相互作用，BPSD 的发生与认知障碍的病理机制高度关联。因此，开展 BPSD 诊断与干预策略研究时，应充分考虑认知障碍相关病理因素，从而制定更为全面和精准的治疗方案。

[参考文献]

[1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, *et al*. Alzheimer′s disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577−1590.

[2] Zhong M Z, Peng T, Duarte M L, *et al*. Updates on mouse models of Alzheimer′s disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2024, 19 (1): 23.

[3] Steinberg M, Shao H, Zandi P, *et al*. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23(2): 170−177.

[4] Kim B, Noh G O, Kim K. Behavioural and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer′s disease and family caregiver burden: a path analysis[J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 160.

[5] Canevelli M, Adali N, Cantet C, *et al*. Impact of behavioral subsyndromes on cognitive decline in Alzheimer′s disease: data from the ICTUS study[J]. *J Neurol*, 2013, 260(7): 1859−1865.

[6] Zhao Q F, Tan L, Wang H F, *et al*. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer′s disease: systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2016, 190: 264−271.

[7] Monteiro A R, Barbosa D J, Remião F, *et al*. Alzheimer′s disease: insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 211: 115522.

[8] Stathas S, Alvarez V E, Xia W, *et al*. Tau phosphorylation sites serine202 and serine396 are differently altered in chronic traumatic encephalopathy and Alzheimer′s disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(8): 1511−1522.

[9] Mifflin M A, Winslow W, Surendra L, *et al*. Sex differences in the IntelliCage and the Morris water maze in the APP/PS1 mouse model of amyloidosis[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 101: 130−140.

[10] Zhang S S, Zhu L, Peng Y, *et al*. Long-term running exercise improves cognitive function and promotes microglial glucose metabolism and morphological plasticity in the hippocampus of APP/PS1 mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 34.

[11] Sadleir K R, Popovic J, Vassar R. ER stress is not elevated in the 5XFAD mouse model of Alzheimer′s disease[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(48): 18434−18443.

[12] Bhuiyan P, Zhang W, Liang G, *et al*. Intranasal delivery of lithium salt suppresses inflammatory pyroptosis in the brain and ameliorates memory loss and depression-like behavior in 5XFAD mice[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2025, 20(1): 26.

[13] Jimenez H, Adrien L, Wolin A, *et al*. The impact of pimavanserin on psychotic phenotypes and tau phosphorylation in the P301L/COMT^{-} and rTg(P301L)4510 mouse models of Alzheimer′s disease[J]. *A&D Transl Res & Clin Interv*, 2022, 8: e12247.

[14] Belfiore R, Rodin A, Ferreira E, *et al*. Temporal and regional progression of Alzheimer′s disease-like pathology in 3xTg-AD mice[J]. *J Aging Cell*, 2019, 18(1): e12873.

[15] Andersson E, Schultz N, Saito T, *et al*. Cerebral Aβ deposition precedes reduced cerebrospinal fluid and serum Aβ42/Aβ40 ratios in the App$^{NL-F/NL-F}$ knock-in mouse model of Alzheimer′s disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1): 64.

[16] Litvinchuk A, Suh J H, Guo J L, *et al*. Amelioration of Tau and ApoE4-linked glial lipid accumulation and neurodegeneration with an LXR agonist[J]. *Neuron*, 2024, 112(3): 384−403.e8.

[17] Carling G K, Fan L, Foxe N R, *et al*. Alzheimer′s disease-linked risk alleles elevate microglial cGAS-associated senescence and neurodegeneration in a tauopathy model[J]. *Neuron*, 2024, 112(23): 3877−3896.e8.

[18] Prabha S, Choudhury A, Islam A, *et al*. Understanding of Alzheimer′s disease pathophysiology for therapeutic implications of natural products as neuroprotective agents[J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 105: 102680.

[19] Prabha S, Sajad M, Hasan G M, *et al*. Recent advancement in understanding of Alzheimer′s disease: risk factors, subtypes, and drug targets and potential therapeutics[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 101: 102476.

[20] Kaji S, Berghoff S A, Spieth L, *et al*. Apolipoprotein E

aggregation in microglia initiates Alzheimer′s disease pathology by seeding β-amyloidosis[J]. *Immunity*, 2024, 57(11): 2651−2668.e12.

[21] De Plano L M, Saitta A, Oddo S, *et al*. Navigating Alzheimer′s disease mouse models: age-related pathology and cognitive deficits[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(11): 1405.

[22] Wang Y, Zhang X, Song Q, *et al*. Characterization of the chromatin accessibility in an Alzheimer′s disease (AD) mouse model[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 29.

[23] Matei N, Leahy S, Blair N P, *et al*. Retinal vascular physiology biomarkers in a 5XFAD mouse model of Alzheimer′s disease [J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2413.

[24] Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, *et al*. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model[J]. *Neuron*, 2007, 53(3): 337−351.

[25] Tian S, Ye T, Cheng X. The behavioral, pathological and therapeutic features of the triple transgenic Alzheimer′s disease (3×Tg-AD) mouse model strain[J]. *Exp Neurol*, 2023, 368: 114505.

[26] Oddo S, Caccamo A, Kitazawa M, *et al*. Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer′s disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(8): 1063−1070.

[27] Sonsalla M M, Lamming D W. Geroprotective interventions in the 3xTg mouse model of Alzheimer′s disease[J]. *GeroScience*, 2023, 45(3): 1343−1381.

[28] Serrano-Pozo A, Das S, Hyman B T. APOE and Alzheimer′s disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1): 68−80.

[29] Raulin A C, Doss S V, Trottier Z A, *et al*. ApoE in Alzheimer′s disease: pathophysiology and therapeutic strategies[J]. *Mol Neurodegener*, 2022, 17(1): 72.

[30] Qin Q, Teng Z, Liu C, *et al*. TREM2, microglia, and Alzheimer′s disease[J]. *Mech Ageing Dev*, 2021, 195: 111438.

[31] Li R Y, Qin Q, Yang H C, *et al*. TREM2 in the pathogenesis of AD: a lipid metabolism regulator and potential metabolic therapeutic target[J]. *Mol Neurodegener*, 2022, 17(1): 40.

[32] Rachmian N, Medina S, Cherqui U, *et al*. Identification of senescent, TREM2-expressing microglia in aging and Alzheimer′s disease model mouse brain[J]. *Nat Neurosci*, 2024, 27(6): 1116−1124.

[33] Dvir-Szternfeld R, Castellani G, Arad M, *et al*. Alzheimer′s disease modification mediated by bone marrow-derived macrophages *via* a TREM2-independent pathway in mouse model of amyloidosis[J]. *Nat Aging*, 2022, 2(1): 60−73.

[34] Pugh P L, Richardson J C, Bate S T, *et al*. Non-cognitive behaviours in an APP/PS1 transgenic model of Alzheimer′s disease[J]. *Behav Brain Res*, 2007, 178(1): 18−28.

[35] Vloeberghs E, van Dam D, Coen K, *et al*. Aggressive male APP23 mice modeling behavioral alterations in dementia[J]. *Behav Neurosci*, 2006, 120(6): 1380−1383.

[36] Pietropaolo S, Feldon J, Yee B K. Environmental enrichment eliminates the anxiety phenotypes in a triple transgenic mouse model of Alzheimer′s disease[J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2014, 14(3): 996−1008.

[37] Várkonyi D, Török B, Sipos E, *et al*. Investigation of anxiety- and depressive-like symptoms in 4- and 8-month-old male triple transgenic mouse models of Alzheimer′s disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10816.

[38] Gladen-Kolarsky N, Monestime O, Bollen M, *et al*. *Withania somnifera* (ashwagandha) improves spatial memory, anxiety and depressive-like behavior in the 5xFAD mouse model of Alzheimer′s disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(10): 1164.

[39] Pfeffer A, Munder T, Schreyer S, *et al*. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and impaired cognition reflect unsuccessful neuronal compensation in the pre-plaque stage and serve as early markers for Alzheimer′s disease in the APP23 mouse model[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 347: 300−313.

[40] Huang H, Nie S, Cao M, *et al*. Characterization of AD-like phenotype in aged APPSwe/PS1dE9 mice[J]. *Age (Dordr)*, 2016, 38(4): 303−322.

[41] Pairojana T, Phasuk S, Suresh P, *et al*. Age and gender differences for the behavioral phenotypes of 3xTg Alzheimer′s disease mice[J]. *Brain Res*, 2021, 1762: 147437.

[42] Stevens L M, Brown R E. Reference and working memory deficits in the 3xTg-AD mouse between 2 and 15-months of age: a cross-sectional study[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 278: 496−505.

[43] Braun D, Feinstein D L. The locus coeruleus neuroprotective drug vindeburnol normalizes behavior in the 5xFAD transgenic mouse model of Alzheimer′s disease[J]. *Brain Res*, 2019, 1702: 29−37.

[44] Shruster A, Offen D. Targeting neurogenesis ameliorates danger assessment in a mouse model of Alzheimer′s disease[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 261: 193−201.

[45] Pietropaolo S, Delage P, Lebreton F, *et al*. Early development of social deficits in APP and APP-PS1 mice[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(5): 1002.e17−1002.e27.

[46] Thompson C, Brodaty H, Trollor J, *et al*. Behavioral and psychological symptoms associated with dementia subtype and severity[J]. *Int Psychogeriatr*, 2010, 22(2): 300−305.

[47] Kosel F, Hamilton J S, Harrison S L, *et al*. Reduced social investigation and increased injurious behavior in transgenic 5xFAD mice[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(1): 209−222.

[48] Rosso M, Wirz R, Loretan A V, *et al*. Reliability of common mouse behavioural tests of anxiety: a systematic review and meta-analysis on the effects of anxiolytics[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 143: 104928.

[49] Cummings J L, Brubaker M, Selzler K J, *et al*. An overview of the pathophysiology of agitation in Alzheimer′s dementia with a focus on neurotransmitters and circuits[J]. *CNS Spectr*, 2024: 1−10.

[50] Budygin E, Grinevich V, Wang Z M, *et al*. Aging disrupts locus coeruleus-driven norepinephrine transmission in the prefrontal cortex: implications for cognitive and motor decline[J]. *Aging*

Cell, 2025, 24(1): e14342.

[51] McMillan P J, White S S, Franklin A, *et al*. Differential response of the central noradrenergic nervous system to the loss of locus coeruleus neurons in Parkinson′s disease and Alzheimer′s disease[J]. *Brain Res*, 2011, 1373: 240−252.

[52] Lanctôt K L, Herrmann N, Mazzotta P. Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2001, 13(1): 5−21.

[53] Devanand D P. Management of neuropsychiatric symptoms in dementia[J]. *Curr Opin Neurol*, 2023, 36(5): 498−503.

[54] Li S, Sun Y, Song M, *et al*. NLRP3/caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis exerts a crucial role in astrocyte pathological injury in mouse model of depression[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(23): e146852.

[55] Morrissette D A, Stahl S M. Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder[J]. *CNS Spectr*, 2014, 19(S1): 54−68.

[56] Liang J, Cheng Z Y, Shan F, *et al*. Serum indoleamine 2, 3-dioxygenase and tryptophan-2, 3-dioxygenase: potential bio-markers for the diagnosis of major depressive disorder[J]. *Psychopharmacology*, 2024, 241(5): 1093−1099.

[57] Zaaijer E R, van Dijk L, de Bruin K, *et al*. Effect of extended-release naltrexone on striatal dopamine transporter availability, depression and anhedonia in heroin-dependent patients[J]. *Psychopharmacology*, 2015, 232(14): 2597−2607.

[58] Figueiredo Cerqueira M M, Castro M M L, Vieira A A, *et al*. Comparative analysis between Open Field and Elevated Plus Maze tests as a method for evaluating anxiety-like behavior in mice[J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e14522.

[59] Reyna N C, Clark B J, Hamilton D A, *et al*. Anxiety and Alzheimer′s disease pathogenesis: focus on 5-HT and CRF systems in 3xTg-AD and TgF344-AD animal models[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1251075.

[60] Tafet G E, Nemeroff C B. Pharmacological treatment of anxiety disorders: the role of the HPA axis[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 443.

[61] Nguyen E T, Selmanovic D, Maltry M, *et al*. Endocrine stress responsivity and social memory in 3xTg-AD female and male mice: a tale of two experiments[J]. *Horm Behav*, 2020, 126: 104852.

[62] Howlett D R, Richardson J C, Austin A, *et al*. Cognitive correlates of Aβ deposition in male and female mice bearing amyloid precursor protein and presenilin-1 mutant transgenes [J]. *Brain Res*, 2004, 1017(1/2): 130−136.

[63] Fox M E, Lobo M K. The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(12): 1798−1815.

[64] Yang Y, Zhang L, Yu J, *et al*. A novel 5-HT_{1B} receptor agonist of herbal compounds and one of the therapeutic uses for Alzheimer′s disease[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 735876.

[65] Smith G S, Barrett F S, Joo J H, *et al*. Molecular imaging of serotonin degeneration in mild cognitive impairment[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 105: 33−41.

[66] Chakraborty S, Lennon J C, Malkaram S A, *et al*. Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer′s disease[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 704: 36−44.

[67] Benussi A, Cantoni V, Grassi M, *et al*. Increasing brain gamma activity improves episodic memory and restores cholinergic dysfunction in Alzheimer′s disease[J]. *Ann Neurol*, 2022, 92 (2): 322−334.

[68] Zhao J, Yu L, Xue X, *et al*. Diminished α7 nicotinic acetylcholine receptor (α7nAChR) rescues amyloid-β induced atrial remodeling by oxi-CaMKII/MAPK/AP-1 axis-mediated mitochondrial oxidative stress[J]. *Redox Biol*, 2023, 59: 102594.

[69] Grinchii D, Dremencov E. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs in mood disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9532.

[70] Mo M, Abzhandadze T, Hoang M T, *et al*. Antidepressant use and cognitive decline in patients with dementia: a national cohort study[J]. *BMC Med*, 2025, 23(1): 82.

[71] Calsolaro V, Femminella G D, Rogani S, *et al*. Behavioral and psychological symptoms in dementia (BPSD) and the use of antipsychotics[J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(3): 246.



[专家介绍] 宋敏：中国药科大学教授、博士生导师。主持国家自然科学基金、江苏省自然科学基金、国家重点研发计划等项目，完成企业委托研究50余项，发表SCI期刊论文30余篇。兼任《中国药科大学学报》《沈阳药科大学学报》《药物分析杂志》等学术期刊编委，担任新药审评审核查验专家；主编、副主编及参编教材6部。

（责任编辑：邢爱敏）