神经病学 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001126

SAM-P8小鼠痕迹性眨眼条件反射的获得及其PFC-ERP变化

杨 艺[1],姚 娟[1],李 轩[1],吴广延[1],吴 冰[1],刘树雷[1],隋建峰[2]
(第三军医大学基础医学部 1. 基础医学教学实验中心;2. 生理学教研室,重庆 400038)

【摘 要】**目的**:研究快速老化 P8 小鼠(senescence accelerated mouse-prone/8,SAM-P8)痕迹性眨眼条件反射(trace eyeblink conditioning,TEBC)的获得及其前额叶(prefrontal cortex,PFC)事件相关电位(event related potential,ERP)的变化。**方法**:实验动物为 SAM-P8 组(n=11)与对照小鼠 SAM-R1(senescence accelerated mouse-resistant/1,SAM-R1)组(n=11);对 2 组小鼠进行条件刺激(conditioned stimulus,CS)与非条件刺激(unconditioned stimulus,US)配对的经典 TEBC 训练,其中 CS 为 250 ms、3 kHz、85 dB 的纯音,US 为强度为 3 Psi、持续时间 100 ms 的束状氧气对动物角膜进行给气。观察 2 组动物的经典 TEBC 的条件反应(conditioned response,CR)的习得及其 PFC-ERP 的变化。**结果**:行为学结果方面,SAM-P8 可以获得有限的经典 TEBC(CS:250 ms 85 dB 的纯音),SAM-R1 的条件反应发生率(incidence rate of conditioned response,CR%)明显高于 SAM-P8(P<0.05)。PFC-ERP 结果方面:在 CR 期,无论是峰峰幅度和峰潜伏期未见 SAM-P8 与 SAM-R1 2 组间有明显差别,且 2 组组内训练各期之间没有统计学差异(P>0.05);在 CR 前期,SAM-P8 的 PFC-ERP 的峰峰幅度显著低于 SAM-R1(P<0.01),SAM-R1 行为习得中期 PFC-ERP 的峰峰幅度明显高于其行为习得早期(P<0.05),但 SAM-P8 未见此显著变化。**结论**:SAM-P8 小鼠对经典 TEBC 的学习能力有损伤但并不完全;在 TEBC 建立过程中,SAM-P8 小鼠其前额叶的参与程度低于 SAM-R1 小鼠,PFC 可能更多参与 TEBC 的中期获得过程,但这一时间特征对于 SAM-P8 似乎并不明显。

【关键词】快速老化 P8 小鼠;痕迹性眨眼条件反射;前额叶;事件相关电位
【中图分类号】R338.8;R338.61;R339.34 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-04-28

Changes in learning of TEBC and PFC's event-related potential in SAM-P8 mice

Yang Yi[1], Yao Juan[1], Li Xuan[1], Wu Guangyan[1], Wu Bing[1], Liu Shulei[1], Sui Jianfeng[2]
(1. Experimental Center of Basic Medicine; 2. Department of Physiology, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University)

【Abstract】***Objective***: To investigate the changes of the learning of trace eyeblink conditioning(TEBC) and prefrontal cortex(PFC)'s event-related potential in senescence accelerated mouse-prone/8(SAM-P8) mice. ***Methods***: Experimental animals were divided into SAM-P8 group(n=11) and SAM-R1 control group(n=11); two groups received conditioned stimulus(CS) and unconditioned stimulus(US) paired training, in which, CS is a 250 ms, 3 kHz, 85 dB tone and US is a 3.0 Psi, 100 ms corneal air puff. Then the CR acquirement of TEBC in the two groups were observed, and changes of PFC's event-related potential during this process were compared between the two groups. ***Results***: Results behavioral results: SAM-P8 mice acquired limited classical TEBC with optimal CS(250 ms, 3 kHz, 85 dB tone); the CR% of SAM-R1 was higher than that of SAM-P8(P<0.05). In PFC-ERP: there are no significant difference in peak-peak amplitude or latency of peak between SAM-P8 group and SAM-R1 group, and there was also no significant difference in training periods between two groups(P>0.05) in CR period. In pre-CR period: peak-peak amplitude of PFC-ERP in SAM-P8 mice reduced observably compared with that of SAM-R1(P<0.05); peak-peak amplitude of PFC-ERP in medium-term of behavior training was much higher than that in early period of training in SAM-R1 mice(P<0.05), but no related changes in SAM-P8 were observed(P>0.05). ***Conclusion***: SAM-P8's learning capability of TEBC has been impaired but the impairment is incomplete. During the establishment of TEBC, PFC involvement of SAM-P8 mice is less than that of SAM-R1 mice; PFC may be more involved during the medium-term of behavior training, but this time characteristic is not obvious in SAM-P8.

【Key words】senescence accelerated mouse-prone/8; trace eyeblink conditioning; prefrontal cortex; event related potential

作者介绍:杨 艺,Email:yyxkw66323@163.com,
研究方向:学习记忆的神经生物学机制。
通信作者:隋建峰,Email:jfsui2003@163.com。
基金项目:重庆市自然科学基金计划资助项目(编号:cstc2014jcyjA10127)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170103.1553.004.html(2017-01-03)

随着人口老龄化的加剧，由于脑老化而引起的学习记忆的缺失也逐渐增多。快速老化小鼠（senescence accelerated mouse，SAM）是近年来颇受重视的一种动物老化模型，其中，P8 品系即快速老化 P8 小鼠（senescence accelerated mouse-prone/8，SAM-P8）表现为年龄相关性的学习记忆缺失，其对照组则是对照小鼠 SAM-R1（senescence accelerated mouse-resistant/1，SAM-R1）。众多研究结果显示，SAM-P8 小鼠在场景性恐惧条件反射、被动回避实验、空间学习记忆（水迷宫）、目标识别学习是有缺失的[1-4]，而很少有学者关注其联想学习功能的损伤情况。经典的眨眼条件反射（eyeblink conditioning，EBC）是联想学习行为中最简单的一种学习模型，广泛应用于运动学习及其调节机制的研究，痕迹性眨眼条件反射（trace eyeblink conditioning，TEBC）是其中的一种模式。前额叶（prefrontal cortex，PFC）是大脑皮质发育最晚结构上也最晚成熟的一个脑区，已有研究指出老化对 PFC 的功能易造成损伤且不明其具体机制[5]。

此外，脑电活动与脑功能密切相关。其中，事件相关电位（event related potential，ERP）是一种与认知功能有关的内源性电变化，通过同步记录反映神经元活动水平及局部神经活动的同步程度，即反映认知过程中大脑神经电生理的同步性变化[6-7]。目前，伴随老化过程发生的联想学习记忆行为衰退及其 PFC-ERP 的变化研究几乎没有涉及。为了明确老化后联想学习功能及 PFC-ERP 的变化情况，本研究采用行为学以及行为电生理方法检测了 SAM-P8 和 SAM-R1 小鼠在经典 TEBC 学习任务中的学习能力，并同步记录其 PFC-ERP 变化，分析比较 2 组的条件性眨眼反应（conditioned response，CR）的发生率（CR%）以及小鼠的同步 PFC-ERP 活动情况，以探讨 SAM-P8 的联想学习行为及 PFC-ERP 的相关变化。

1 材料与方法

1.1 实验动物

实验动物由天津中医药大学第一附属医院实验动物中心提供，按照动物品系配对设计，分为 SAM-P8（n=11）组和 SAM-R1（n=11）组，8 月龄，均为雄性，共 22 只。实验期间，饲养环境恒温在（21 ± 1）℃，动物均采用单笼饲养，给予动物自由进食和饮水。

1.2 手术

麻醉小鼠采用 1%戊巴比妥钠进行腹腔麻醉，剂量为 55 mg/kg，小鼠麻醉成功后将其头置于脑立体定向仪上，常规消毒后进行颅脑手术，从动物眼后至耳间沿颅骨中线切开皮肤以及皮下组织，暴露颅骨。在颅骨上分别钻直径约 0.5 mm 的 3 个小孔，孔 1 为前额叶记录电极位置，坐标为矢状缝右侧旁开 0.30~0.35 mm，前囟前 1.9~2.0 mm，术前将前额叶记录电极消毒，利用颅骨钻钻透此坐标位置露骨后，再垂直颅骨表面将记录电极植入 3 mm，固定。孔 2、3 分别为接地、参考电极位置，坐标为矢状缝双侧旁开 3.0~4.0 mm，前囟后 3.5~4.0 mm。用不锈钢螺丝钉（质量：0.1 g，螺距：300 μm；直径：1.6 mm）均与接地和参考电极相连接且消毒，将两电极分别反旋入 2、3 号小孔。在记录电极和后面 2 个螺丝钉之间水平嵌合一硬质空心头部固定支架（材料：塑料；质量：0.3 g；长度：8.0 mm；直径：0.25 cm），然后采用牙科水泥混合物覆盖并固定。术后抗感染处理，大约 1 周待动物恢复良好后进行实验。

1.3 行为训练

经典 TEBC 训练周期包括适应期 1 d、训练期 10 d（连续）和消退期 1 d，行为训练全程均在隔音、避光的屏蔽柜里进行。训练期为 CS-US 配对训练，CS 是一个 3 kHz、250 ms、85 dB 的纯音，CS 出现同时触发“SBO-1 眨眼条件反射和识别学习行为自动训练系统”，于 CS 开始后 500 ms 给予小鼠左侧眼角膜一个压强为 3 Psi、持续时间为 100 ms 的束状干燥氧气流（US），每次 CS-US 配对训练的间隔时间为（30 ± 5）s，每个训练期共计 100 次配对训练，具体模式如图 1 所示。同步记录动物的 PFC-ERP 情况，利用 RM6280C 型八道生理信号采集处理仪进行数据采集。在适应期和消退期不给予 US，仅仅只有 CS 出现。小鼠在整个行为训练过程中身体均被置于直径 3 cm、长 12 cm 的塑料圆柱形固定筒内，其头颈部露在筒外。用脑立体定位仪前端嘴固定器夹住小鼠嘴鼻部，并将脑立体定位仪两根侧梁上的耳杆顶住小鼠头颅固定支架，以减少小鼠身体晃动从而引起的实验数据的偏差。

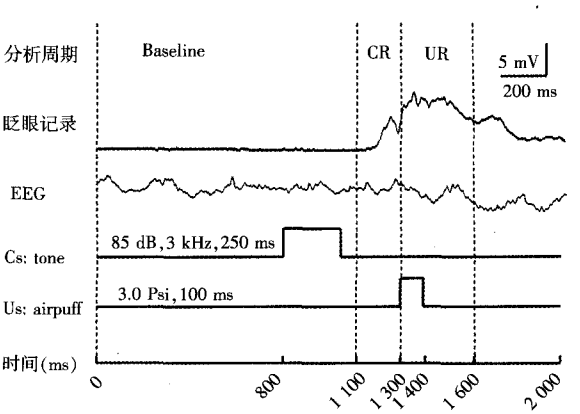


图 1 实验设计

Fig.1 Experimental design

1.4 眨眼活动测量

眨眼活动的记录采用高灵敏度的肌肉张力换能器进行测量，换能器一端连接尼龙细线，尼龙细线另一端拴上蛙心夹，将此蛙心夹夹住小鼠左侧上眼睑使其刚好紧绷。左侧上眼睑的活动情况通过换能器所测到的张力变化转换为电位波动予以反映。记录数据的八道电生理生物信号记录仪参数设置为：16~3 kHz(CS 及 US 信号)，带通：DC~100 Hz(张力信号，传感器信号)；500 mV(CS 及 US 信号)，灵敏度 5 mV(张力信号)，采样频率 10 kHz。使用 VC++软件编制的专用程序离线分析储于计算机中的眨眼行为数据。

1.5 数据分析

CR 定义为 US 开始前 200 ms 这一阶段发生的显著眨眼活动。满足以下标准则判定为显著的眨眼活动：上眼睑活动值(时刻 t)≥眼睑活动基线值 0.5 mV，且连续时间总和超过 15 ms。眨眼反应的特征参数定义如下：基线期(baseline period)：定义为 CS 开始前 1~800 ms 这一阶段；分析的时间窗为 CR 期(声音起点之后 300~500 ms)和 CR 前期(声音起点之后 100~300 ms)。ERP 的变化分 3 个阶段进行统计，即早期、中期、晚期。训练 1~3 d 为早期，训练 5~7 d 为中期，训练 9~10 d 为晚期。

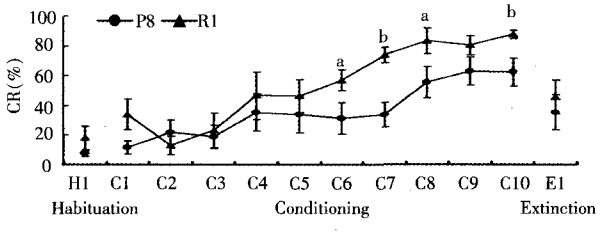
1.6 统计学方法

统计分析采用 SPSS 18.0 统计软件，使用 Excel 软件制作数据图表，实验数据均以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多组均数比较采用重复测量方差分析，组间多重比较采用 LSD-t 法，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 经典联想学习记忆(TEBC 任务)行为结果

SAM-P8 小鼠训练过程中死亡 1 只，不纳入统计分析。训练后 SAM-P8(n=10)和 SAM-R1(n=11)小鼠行为学结果统计学分析如下：CR%(图 2)：SAM-P8 和 SAM-R1 小鼠的 CR%都随着训练时间的增加而增加($F_{(9,171)}$=21.553，P=0.000)；SAM-P8 小鼠可以获得有限的经典 TEBC[在训练第10 天平均 CR%：(62.6 ± 9.52)%]；且组间比较显示，SAM-P8 小鼠的 CR%明显低于 SAM-R1 小鼠，差异有统计学意义($F_{(1,19)}$=12.972，P=0.000)。



SAM-P8 与 SAM-R1 小鼠 2 组间比较，a：P < 0.05；b：P <0.01

图 2 SAM-P8(n=10)与 SAM-R1(n=11)在经典 TEBC 训练学习曲线图($\bar{x} \pm s$)

Fig.2 Learning curves for SAM-P8 and SAM-R1 groups in classical TEBC($\bar{x} \pm s$)

2.2 同步 PFC-ERP 的结果

2.2.1 CR 期 PFC-ERP 比较 PFC-ERP 峰峰幅度统计结果：PFC-ERP 峰峰幅度随着训练期的增加而改变($F_{(2,24)}$=3.706，P<0.05)，但是 SAM-P8 和 SAM-R1 小鼠 2 组间的峰峰幅度无统计学差异($F_{(1,12)}$=0.999，P>0.05)，且无论 SAM-P8 还是 SAM-R1 小鼠，训练各期之间均无统计学差异($F_{(2,10)}$=4.781，P>0.05；$F_{(2,14)}$=4.254，P>0.05)，如图 3 所示。

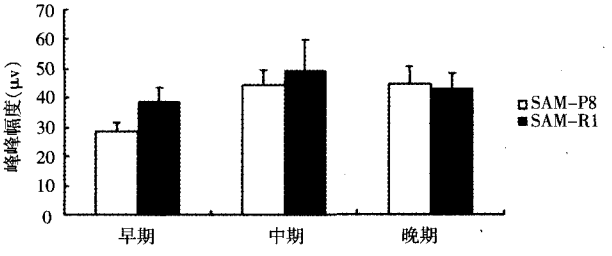


图 3 CR 期 SAM-P8 与 SAM-R1 PFC-ERP 峰峰幅度比较($\bar{x} \pm s$)

Fig.3 Comparisons of peak-peak magnitude of PFC-ERP between SAM-P8 and SAM-R1 groups in CR period($\bar{x} \pm s$)

PFC-ERP 峰潜伏期结果：SAM-P8 和 SAM-R1 小鼠 2 组间的峰潜伏期无统计学差异($F_{(1,12)}$=1.833，P>0.05)，且无论 SAM-P8 还是 SAM-R1 小鼠，训练各期之间也均无统计学差异($F_{(2,10)}$=3.781，P>0.05；$F_{(2,14)}$=3.963，P>0.05)，如图 4 所示。

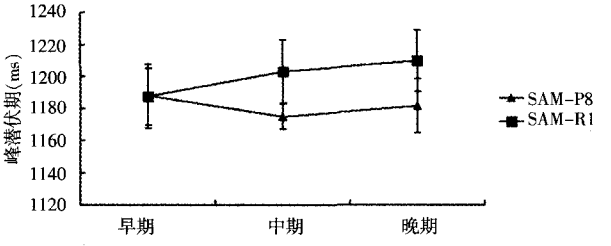
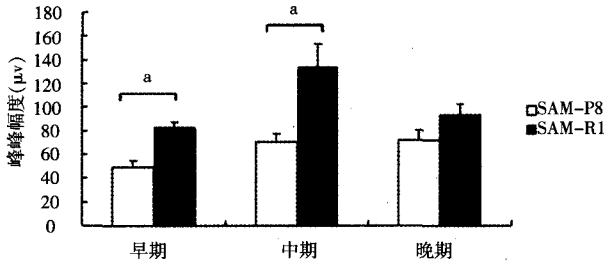


图 4 CR 期 SAM-P8 与 SAM-R1 PFC-ERP 峰潜伏期比较($\bar{x} \pm s$)

Fig.4 Comparison of peak latency of PFC-ERP between SAM-P8 and SAM-R1 groups in CR period($\bar{x} \pm s$)

2.2.2 CR 前期 PFC-ERP 比较 PFC-ERP 峰峰幅度结果：PFC-ERP 峰峰幅度随着训练期的增加而改变($F_{(2,24)}$=6.546，P<0.05)，SAM-P8 的 PFC-ERP 的峰峰幅度明显低于 SAM-R1($F_{(1,15)}$=30.539，P<0.01)；SAM-R1 行为习得中期 PFC-ERP 的峰峰幅度显著高于其行为习得早期($F_{(2,14)}$=5.238，P<0.05)，但 SAM-P8 小鼠各训练期未见此显著变化($F_{(2,10)}$=3.624，P>0.05)，如图 5 所示。

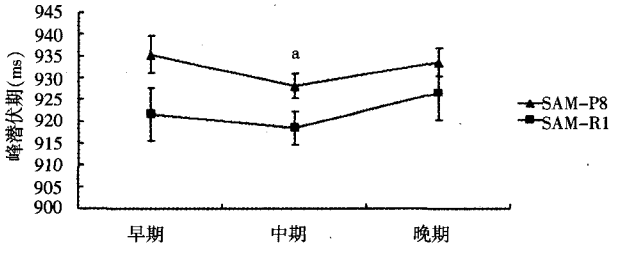
PFC-ERP 峰潜伏期结果：在行为训练中期 SAM-P8 和 SAM-R1 小鼠 2 组间 PFC-ERP 峰潜伏期有统计学差异($F_{(1,12)}$=6.080，P<0.05)，如图 6 所示。



SAM-P8与 SAM-R1 小鼠 2 组间比较，a：$P<0.05$

图 5　CR 前期 SAM-P8 与 SAM-R1 PFC-ERP 峰峰幅度比较（$\bar{x}\pm s$）

Fig.5　Comparison of peak-peak magnitude of PFC-ERP between SAM-P8 and SAM-R1 groups in pre-CR period（$\bar{x}\pm s$）



SAM-P8与 SAM-R1 小鼠两组间比较，a：$P<0.05$

图 6　CR 前期 SAM-P8 与 SAM-R1 PFC-ERP 峰潜伏期比较（$\bar{x}\pm s$）

Fig.6　Comparison of peak latency of PFC-ERP between SAM-P8 and SAM-R1 groups in pre-CR period（$\bar{x}\pm s$）

3　讨　论

本研究结果归纳为：①SAM-P8 可以获得有限的经典 TEBC（CS：250 ms、85 dB 的纯音），SAM-R1 的 CR%明显高于 SAM-P8，提示 SAM-P8 小鼠对于经典 TEBC 的联想学习能力受损但不完全。②在 CR 期，无论是峰峰幅度和峰潜伏期未见SAM-P8与 SAM-R1 两组间有明显差别，且 2 组组内训练各期之间没有统计学差异。③在 CR 前期，SAM-P8 的 PFC-ERP 峰峰幅度明显低于SAM-R1，提示 SAM-P8 小鼠在 TEBC 建立过程中其前额叶的参与程度低于 SAM-R1 小鼠。④SAM-R1 行为习得中期的 PFC-ERP 峰峰幅度明显高于其行为习得早期，但 SAM-P8 未见此明显变化，提示正常动物的前额叶在 CR 快速习得过程中更多参与信息加工，但脑老化后这一现象似乎不存在。

行为学结果显示，SAM-P8 小鼠通过训练可以获得有限的经典 TEBC，而在 2012 年 López-Ramos 等[2]研究指出 SAM-P8 小鼠看上去不能获得 TEBC。这样的差异本研究组认为与实验参数即时间 CS 的设置有密切联系。经典 TEBC 中，连接 CS 和 US 之间那段 trace 间隔可能需要由前脑区域将信息投射到桥脑核，然后再投射到深部核和小脑皮质[8]。对于动物习得 TEBC 而言，则需要动物有足够的注意力能够认识到有着 trace 间隔的 CS-US 的联系。常见的声音 CS 参数包括声音的时间窗和强度。在 López-Ramos 等的研究中 CS 是 20 ms、70 dB 的声音刺激，而这样的一个 CS 与之前那些对老化的眨眼条件反射的研究而言是相对弱和短[9-10]。已有研究指出，老化后最易受损的区域就是前额叶[11]，且此损伤可能会使机体注意力降低[12-13]。所以，本研究认为对于老化动物而言这样相对短而弱的声音可能不足以使动物意识到有着 trace 间隔的 CS-US 的联系，从而不能习得 TEBC。而本研究中，CS 为 250 ms、85 dB 的纯声，声音更长且强度稍大，这可能是 SAM-P8 小鼠可以获得有限的经典 TEBC 的原因所在。本研究结果与 2006 年 Ewers 等[9]对 PP + PSI 的阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）小鼠在同样 CS 条件下所得出的结果一致。因此，本研究结果提示合适的 CS 时间窗以及高强度的声音可能是 SAM-P8 小鼠获得 TEBC 所必需的，且老化对涉及联想学习记忆的脑环路功能的损害是不完全的。另一方面，众多研究已提出 TEBC 的获得高度依赖于前额叶和海马环路[14-15]的正常功能。而关于 SAM-P8 小鼠研究已指出其海马 CA1-内侧前额叶突触的长时程增强（long-term potentiation，LTP）是显著缺失的，这可能是引起 SAM-P8 小鼠学习记忆退化的原因之一[2]；另外，SAM-P8 小鼠海马蛋白水平（如胶质纤维酸性蛋白）和基因表达（如 miR-16）的异常揭示海马功能紊乱似乎促进了 SAM-P8 小鼠 TEBC 中学习记忆的退化[16-17]也是一个重要原因。

PFC-ERP 结果显示：①CS 起点之后的 300~500 ms（即 CR 期），无论是峰峰幅度和峰潜伏期未见 SAM-P8 与 SAM-R1 两组间有明显差别，且 2 组组内训练各期之间没有统计学差异。提示 2 组之间在运动执行过程的局部神经活动的同步程度在并无差异，且在不同的时间点也基本一致。这一结果本课题组认为是由于在 CR 的执行期伴随行为出现的 ERP 变化，主要体现了运动执行系统的神经元活

动，而条件反射相关信息的加工处理尤其行为编码等过程主要应该在 CR 出现的前期已经完成。②CS 起点之后的 100~300 ms（即 CR 前期），SAM-P8 的 PFC-ERP 峰峰幅度明显低于 SAM-R1，这可能是由于老化引起了 SAM-P8 小鼠的神经元功能或形态损伤，降低了与其行为关联的神经细胞的电活动所致。相关损伤可以归因于 SAM-P8 小鼠的线粒体功能异常和脑环路功能改变、微管相关 tau 蛋白的高度磷酸化以及线粒体膜电位降低等多种变化[18-19]。值得注意的是，SAM-R1 行为习得中期的 PFC-ERP 峰峰幅度明显高于其行为习得早期，但SAM-P8 未见此显著变化，这也提示正常动物的前额叶在 CR 快速习得过程更多参与信息加工。经典的 ERP 成分包括不易受刺激的物理特性影响的内源性（心理性）成分和易受刺激信号的物理特性影响的外源性成分两部分。目前本研究选取的 CR 前期分析窗口处于 CS 起点之后 100~300 ms，这一时间窗口与 CS 信号有 150 ms 时间段的重叠，即不可避免地可能有外源性成分掺杂到 CR 前期所记录到的 ERP 信号，如动物对声音本身的注意等。因此，本课题组将无 CR 存在的情况下的组内及组间的 ERP 数据进行了比较，结果各组之间并无统计学差异，这也说明此处单独外源性成分所造成的 ERP 变化并不明显。

参 考 文 献

[1] Ikegami S, Shumiya S, Kawamura H. Age-related changes in radial-arm maze learning and basal forebrain cholinergic systems in senescence accelerated mice (SAM)[J]. Behav Brain Res, 1992, 51(1): 15-22.

[2] López-Ramos JC, Jurado-Parras MT, Sanfeliu C, et al. Learning capabilities and CA1-prefrontal synaptic plasticity in a mice model of accelerated senescence[J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(3): 627.e13-e.26.

[3] Ohta A, Akiguchi I, Seriu N, et al. Deterioration in learning and memory of fear conditioning in response to context in aged SAMP8 mice[J]. Neurobiol Aging, 2001, 22(3): 479-484.

[4] Chen GH, Wang YJ, Wang XM, et al. Accelerated senescence prone mouse-8 shows early onset of deficits in spatial learning and memory in the radial six-arm water maze[J]. Physiol Behav, 2004, 82(5): 883-890.

[5] Head E. Neurobiology of the aging dog[J]. Age, 2011, 33(3): 485-496.

[6] Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J, et al. Measuring phase synchrony in brain signals[J]. Human Brain Mapping, 1999, 8(4): 194-208.

[7] Sayers BM, Beagley HA, Henshall WR. The mechanism of auditory evoked EEG response[J]. Nature, 1974, 247: 481-483.

[8] Woodruff-Pak DS, Disterhoft JF. Where is the trace in trace conditioning?[J]. Trends Neurosci, 2008, 31(2): 105-112.

[9] Ewers M, Morgan DG, Gordon MN, et al. Associative and motor learning in 12-month-old transgenic APP + PS1 mice[J]. Neurobiol Aging, 2006, 27(8): 1118-1128.

[10] Kishimoto Y, Oku I, Nishigawa A, et al. Impaired long-trace eyeblink conditioning in a Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neurosci Lett, 2012, 506(1): 155-159.

[11] Tisserand DJ, Jolles J. On the involvement of prefrontal networks in cognitive ageing[J]. Cortex, 2003, 39(4-5): 1107-1128.

[12] Guillem K, Bloem B, Poorthuis RB, et al. Nicotinic acetylcholine receptor β2 subunits in the medial prefrontal cortex control attention[J]. Science, 2011, 333(6044): 888-891.

[13] Roelfsema PR. Attention—voluntary control of brain cells[J]. Science, 2011, 332(6037): 1512-1513.

[14] Jay TM, Burette F, Laroche S. Plasticity of the hippocampalprefrontal cortex synapses[J]. J Physiol Paris, 1996, 90(5-6): 361-366.

[15] Squire LR, Alvarez P. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective[J]. Curr Opin Neurobiol, 1995, 5(2): 169-177.

[16] Cheng XR, Zhou WX, Zhang YX, et al. Differential gene expression profiles in the hippocampus of senescence-accelerated mouse[J]. Neurobiol Aging, 2007, 28(4): 497-506.

[17] Wu Y, Zhang AQ, Yew DT. Age related changes of various markers of astrocytes in senescence-accelerated mice hippocampus[J]. Neurochem Int, 2005, 46(7): 565-574.

[18] Canudas AM, Gutierrez-Cuesta J, Rodríguez MI, et al. Hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau in senescence-accelerated mouse (SAM)[J]. Mech Ageing Dev, 2005, 126(12): 1300-1304.

[19] Alvarez-García O, Vega-Naredo I, Sierra V, et al. Elevated oxidative stress in the brain of senescence-accelerated mice at 5 months of age[J]. Biogerontology, 2006, 7(1): 43-52.

（责任编辑：张辉洁）