

# A $\beta$ 1-42 寡聚体对 AD 大鼠大脑皮质 Bcl-2、Caspase-3 表达的影响

陈 雪<sup>1</sup>, 孙婧霞<sup>1</sup>, 曹翠丽<sup>2</sup>, 蒋常文<sup>1</sup>

**摘要** 目的 探讨 A $\beta$ 1-42 寡聚体侧脑室灌注对大鼠大脑皮质 Bcl-2、Caspase-3 表达的影响。方法 采用 Morris 水迷宫法筛选出逃避潜伏期少于 60 s 的 60 只雄性大鼠随机均分为 4 组: 正常组、PBS 对照组、A $\beta$ 1-42 纤维组、A $\beta$ 1-42 寡聚体组。右侧脑室注射 A $\beta$ 1-42 纤维体或 A $\beta$ 1-42 寡聚体复制阿尔茨海默病(AD)模型; PBS 对照组注射等量的 PBS; 正常组不作任何处理。模型建立后第 4 周, 采用 Morris 水迷宫测试大鼠学习记忆能力的变化, 用 RT-PCR 法检测大鼠皮质 Bcl-2、Caspase-3 mRNA 的表达, 用 Western blot 法检测 AD 大鼠皮质 Bcl-2 蛋白表达以及 Caspase-3 活性。结果 造模后, 与正常组和 PBS 对照组相比, A $\beta$ 1-42 纤维组、A $\beta$ 1-42 寡聚体组逃避潜伏期较造模前均延长 ( $P < 0.05$ ), A $\beta$ 1-42 寡聚体组大鼠逃避潜伏期长于 A $\beta$ 1-42 纤维组大鼠的逃避潜伏期; A $\beta$ 1-42 纤维组及 A $\beta$ 1-42 寡聚体组脑组织中 Bcl-2 表达均下调 ( $P < 0.05$ ), Caspase-3 表达均上调 ( $P < 0.05$ ), 以 A $\beta$ 1-42 寡聚体组较为显著。结论 A $\beta$ 1-42 纤维、A $\beta$ 1-42 寡聚体均可导致大鼠认知功能障碍, 抑制大鼠皮质 Bcl-2 mRNA 表达, 上调 Caspase-3 mRNA 表达, 活化 Caspase-3, 其中 A $\beta$ 1-42 寡聚体对 Bcl-2 mRNA 和 Caspase-3 mRNA 表达影响较大。

**关键词** 阿尔茨海默病; A $\beta$ 1-42 纤维体; A $\beta$ 1-42 寡聚体; Bcl-2; Caspase-3

中图分类号 R 741.02

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)03-0291-05

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种多发于老年人, 病理改变主要发生在大脑皮质和海马, 以  $\beta$  淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid peptide, A $\beta$ ) 沉积形成老年斑、神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)、神经元丢失为主要病理特征。目前普遍认同 AD 的主要发病机制: 具有神经毒性的 A $\beta$  在脑实质沉积, 启动病理级联反应, 形成 NFT, 导致广泛的神

经元丢失<sup>[1]</sup>。A $\beta$  是由 39~43 个氨基酸构成, 其中, A $\beta$ 1-42 肽具有较高聚集倾向, 是老年斑中最主要的淀粉样物质<sup>[2-3]</sup>, 而且 A $\beta$ 1-42 可能参与了突触改变、细胞凋亡以及由轻度认知功能障碍发展到 AD 的进程<sup>[4]</sup>。目前, 转基因 AD 动物模型是研究 AD 的一大热点, 但该模型缺少衰老过程, 不能完全复制人类 AD 的所有特征, 而且操作技术复杂, 费用昂贵, 因此还不能广泛应用。该研究模拟 A $\beta$  沉积, 将 A $\beta$ 1-42 少量多次灌注于大鼠侧脑室制备 AD 模型, 利用 Morris 水迷宫法观察大鼠学习记忆能力的改变, 用 RT-PCR 法和 Western blot 法检测大鼠皮质 Bcl-2、Caspase-3 的 mRNA 表达以及 Bcl-2 蛋白表达、Caspase-3 活性。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 健康雄性 SD 大鼠 65 只, SPF 级, 250~300 g, 2~3 月龄, 由桂林医学院实验动物中心提供。

**1.1.2 试剂** A $\beta$ 1-42 和六氟异丙醇(美国 Sigma 公司); mRNA 提取试剂盒和 PCR 反应体系(北京艾德莱公司); 逆转录试剂盒和引物(Invitrogen 公司); DNA Marker(广州东盛生物科技有限公司); WIP 组织裂解液(北京博奥森公司); BCA 蛋白浓度测定试剂盒(碧云天公司); 兔抗 Caspase-3 (Active) 一抗(上海蓝基公司); 兔抗 Bcl-2 一抗(武汉博士德公司); 鼠抗  $\beta$ -actin 一抗、山羊抗小鼠 IgG 二抗、山羊抗兔 IgG 二抗、ECL 发光液(北京中杉金桥公司); PageRuler™ 预染蛋白梯度(上海麦约尔公司); 微量给药系统(深圳瑞沃德公司); 实验所需的仪器由桂林医学院科学实验中心和解剖教研室提供。

### 1.2 方法

**1.2.1 A $\beta$ 1-42 寡聚体和 A $\beta$ 1-42 纤维的制备** ① A $\beta$ 1-42 寡聚体制备: 将 1 mg A $\beta$ 1-42 单体溶于六氟异丙醇至浓度为 4.5 mg/ml, 室温孵育 60 min, 真空冷冻蒸发六氟异丙醇后, 加入二甲基亚砜至浓度为 22.5 mg/ml, 超声浴处理 10 min, 加入含有 0.2%

2013-08-26 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81260174); 2012 年广西研究生创新项目(编号: YCSW2012108)

作者单位: <sup>1</sup>桂林医学院解剖学教研室, 桂林 541004

<sup>2</sup>河北医科大学神经生物研究室, 石家庄 050017

作者简介: 陈 雪, 女, 硕士研究生;

蒋常文, 男, 教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: jiangchangwen\_gl@163.com

SDS 的 PBS 稀释浓度至 2.5 mg/ml 4 °C 孵育 24 h 后,用 PBS 稀释至终浓度 1 mg/ml 4 °C 孵育 2 周。

② Aβ1-42 纤维的制备: Aβ1-42 溶于 PBS 中,浓度为 1 mg/ml,37 °C 孵育 7 d,转变为聚集态的 Aβ1-42 4 °C 保存。

**1.2.2 AD 动物模型的制备** 通过 Morris 水迷宫试验,将逃避潜伏期少于 60 s 的健康雄性 SD 大鼠 60 只随机分成 4 组 (n = 15): 正常组、PBS 对照组、Aβ1-42 纤维组、Aβ1-42 寡聚体组。用 10% 水合氯醛 (300 ~ 350 mg/kg) 腹腔注射麻醉大鼠,头顶部备皮。将大鼠头部固定于脑立体定位仪上,手术区消毒,在颅顶中间部作一纵切口,暴露颅骨,参照《大鼠脑立体定位图谱》前囟后 0.8 mm,中线旁开 1.5 mm,用牙科钻钻开颅骨,垂直插入微量给药导管 (长度 3.5 mm),用牙托粉和义齿基托树脂将给药导管固定于颅骨表面,缝合皮肤,肌肉注射青霉素 8 万单位/只,预防感染。通过微量注射内管,每天给予 Aβ1-42 纤维或 Aβ1-42 寡聚体 5 μg,连续给药 5 d。PBS 对照组采用同样的方法给予等量的 PBS,正常组不作任何处理。

**1.2.3 Morris 水迷宫测试大鼠行为学习记忆能力的变化** Morris 水迷宫实验系统包括一不锈钢圆形水池、一可调节位置的圆形透明的有机玻璃平台,电脑以及连接电脑的摄像机。Morris 水迷宫圆形水池等分为 4 个象限,平台置于第 4 象限中央位置,平台低于水面 2 cm。在各象限中间标记入水点,将大鼠面向池壁分别从 3 个入水点 (不包括第 4 象限入水点) 放入水中,若大鼠入水后 60 s 未能找到平台,则把大鼠从水中拖上平台,并停留 10 s,接着进行下一次训练。每组大鼠在造模前均进行水迷宫实验,从训练的第 3 天开始,记录大鼠从入水寻找并爬上平台所需要的时间 (即逃避潜伏期),连续测试 5 d,每天测试 2 次,两次平均值为当天逃避潜伏期。造模结束后的第 4 周采用同样的方法对大鼠进行水迷宫实验,连续测试 5 d,每天 2 次。根据每组大鼠造模前后逃避潜伏期的长短判断各组大鼠记忆能力的变化情况。水迷宫实验环境安静,周围参照物不变,室内日光灯照明,水温 25 °C,时间一般选在 10:00 ~ 12:00,15:00 ~ 17:00。

**1.2.4 RT-PCR 法检测 AD 大鼠皮质 Bcl-2 mRNA、Caspase-3 mRNA 的表达** PCR 反应体系 (参考 PCR 说明书): Taq Master Mix 12.5 μl,上下游引物各 1

μl (10 μm) 模板 DNA 4 μg,加 DEPC 水补至 25 μl。PCR 反应条件:预变性 94 °C 2 min,变性 94 °C 30 s,退火 50 ~ 60 °C 30 s,延伸 72 °C 1 min (30 个循环),终延伸 72 °C 5 min。Bcl-2 引物序列:上游为 5'-GCCTTCTTTGAGTTCGGT-3',下游为 5'-TCAAACA-GAGGTTCGCAT-3',扩增产物片段长 188 bp; Caspase-3 引物序列:上游为 5'-CAGAGCTGGACTGCGG-TATT-3',下游为 5'-CCATGACCCGTCCCTTGAAT-3',扩增产物片段长 146 bp; β-actin 引物序列:上游为 5'-CCTTCTTGCAGCTCCTCCGTC-3',下游为 5'-TCTCCATATCGTCCCAGTTGGTG-3',扩增产物片段长 299 bp。PCR 反应产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳检测,用 LeicaQ5100W 型全自动图像分析仪分析电泳结果。

**1.2.5 Western blot 检测 AD 大鼠皮质 Bcl-2 蛋白表达及 Caspase-3 活性** 造模后水迷宫试验后,从各组中随机选取 5 只大鼠断头取脑,分离皮质,依照 WIP 组织细胞裂解液说明书提取蛋白,用 BCA 法检测样本蛋白浓度。样品的上样体积为 30 μl (总蛋白量为 30 μg),用 12% 的凝胶进行 SDS-PAGE 电泳;转膜后以 5% 的脱脂奶封闭液封闭;一抗 (1:300) 孵育 2 h;用 TBST 洗膜 3 次 (10 min/次);加入二抗 (1:6000) 孵育 1 h;洗膜。用 Western blot 发光试剂盒发光、显影、定影。用全自动数码成像分析系统对结果进行分析。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析。

**2 结果**

**2.1 学习记忆能力的变化 (逃避潜伏期)** 造模前各组大鼠的逃避潜伏期差异无统计学意义。造模后, Aβ1-42 纤维组、Aβ1-42 寡聚体组大鼠逃避潜伏期与正常组和 PBS 对照组相比均延长 (P < 0.05),以 Aβ1-42 寡聚体组变化更显著。见表 1。

表 1 逃避潜伏期的变化 (s, n = 15,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	造模前	造模后
正常	24.000 ± 4.809	26.200 ± 3.985 <sup>#</sup>
PBS 对照	25.400 ± 5.220	28.000 ± 7.906 <sup>#</sup>
Aβ1-42 纤维	24.600 ± 4.227	37.200 ± 5.937* <sup>#Δ</sup>
Aβ1-42 寡聚体	22.800 ± 6.586	49.200 ± 7.517* <sup>Δ</sup>

与正常组比较: \* P < 0.05; 与 Aβ1-42 寡聚体组比较: <sup>#</sup>P < 0.05; 与造模前比较: <sup>Δ</sup>P < 0.05

**2.2 皮质 Bcl-2 mRNA、Caspase-3 mRNA 表达水平** 与正常组相比, Aβ1-42 纤维组、Aβ1-42 寡聚体组的 Bcl-2 mRNA 表达降低 ( $P < 0.05$ ), 而 Caspase-3 mRNA 的表达增高 ( $P < 0.05$ ); 与 Aβ1-42 纤维组比较, Aβ1-42 寡聚体组变化更明显。见图 1。

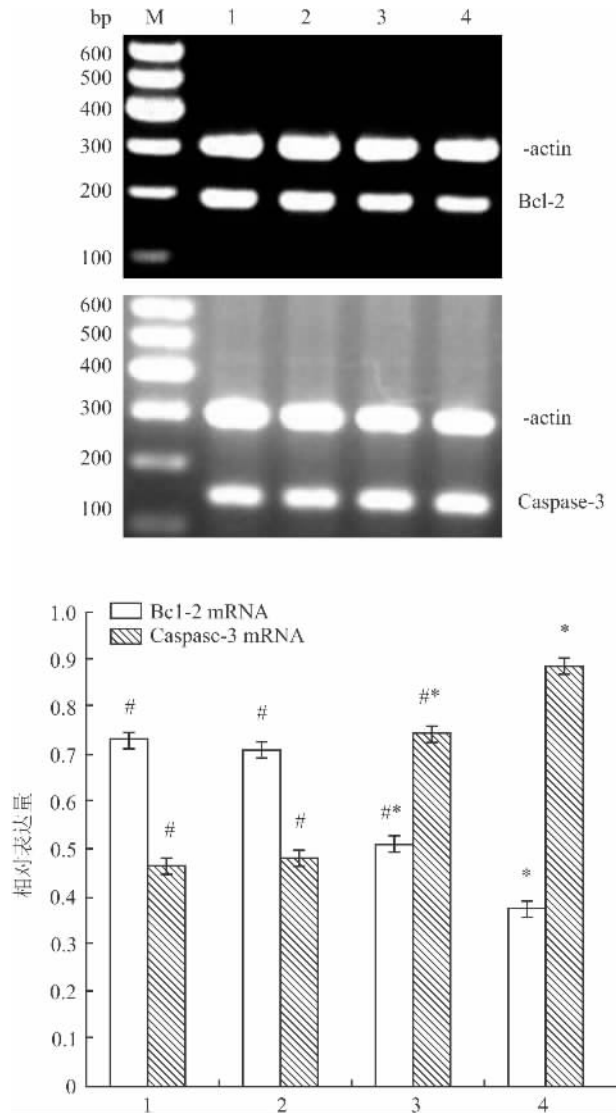


图1 各组大鼠皮质区 Bcl-2 mRNA、Caspase-3 mRNA 的相对表达量 ( $n = 5, \bar{x} \pm s$ )

M: Marker; 1: 正常组; 2: PBS 对照组; 3: Aβ1-42 纤维组; 4: Aβ1-42 寡聚体组; 与正常组相比: \*  $P < 0.05$ ; 与 Aβ1-42 寡聚体组比较: #  $P < 0.05$

**2.3 皮质 Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达水平** Aβ1-42 纤维组和 Aβ1-42 寡聚体组大鼠皮质 Bcl-2 蛋白表达比正常组低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而有活性的 Caspase-3 在 Aβ1-42 纤维组和 Aβ1-42 寡聚体组表达增高 ( $P < 0.05$ )。见图 2。

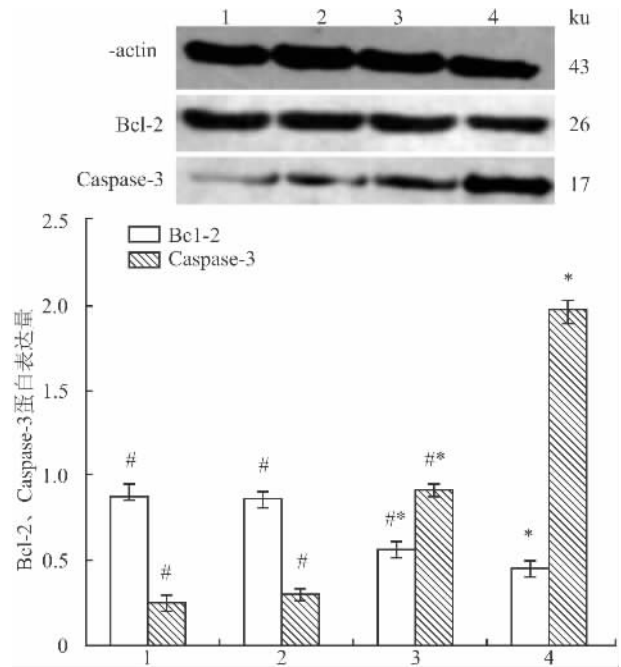


图2 各组大鼠皮质 Bcl-2、Caspase-3 蛋白的表达水平 ( $n = 5, \bar{x} \pm s$ )

1: 正常组; 2: PBS 对照组; 3: Aβ1-42 纤维组; 4: Aβ1-42 寡聚体组; 与正常组相比: \*  $P < 0.05$ ; 与 Aβ1-42 寡聚体组比较: #  $P < 0.05$

### 3 讨论

**3.1 Aβ1-42 寡聚体神经毒性对学习记忆能力的影响** AD 患者脑内老年斑的 Aβ 主要是以纤维体的形式存在, Aβ 寡聚体是纤维体的一种过渡形式, 是目前认为具有较大神经毒性的 Aβ 存在形式。Aβ 对神经元有毒性作用, 在体内外均可引起神经元凋亡, 其异常代谢将会导致各种病理改变, 在 AD 发生和发展过程中起关键作用<sup>[5]</sup>。

利用 Morris 水迷宫试验检测大鼠学习记忆能力的变化。大脑额叶皮质和海马在学习记忆中起着重要作用。当大脑皮质和海马病变时, 其学习记忆能力会受到影响, 而具有神经毒性的 Aβ 寡聚体主要沉积在皮质和海马中, 从而影响学习记忆能力。本研究在造模前进行的水迷宫试验主要是观察大鼠的学习能力, 而给药后再次使用水迷宫试验是对记忆的提取和再巩固, 根据造模前后两次逃避潜伏期长短的变化来判断 Aβ 寡聚体对大鼠学习记忆能力的影响。从实验结果可知, 造模前各组大鼠学习记忆能力无明显差异, 造模 4 周后, Aβ1-42 纤维组、Aβ1-42 寡聚体组逃避潜伏期较造模前均延长, 但以 Aβ1-42 寡聚体组变化更显著, 正常组和 PBS 对照组无明显变化, 由此可知 Aβ1-42 寡聚体比 Aβ1-42 纤维毒性更大, 更易损害 AD 大鼠学习记忆功能。当

寡聚体 A $\beta$  转化成纤维化 A $\beta$ , 其神经毒性会降低。成年动物大脑皮质神经元在正常情况下不具有分裂增殖能力, 但在一定诱导条件下可分裂再生。Varvel et al<sup>[6]</sup> 发现在体外制备的 A $\beta$  寡聚体, 在皮质神经元分裂的过程中可诱导 DNA 的合成, 但这一过程可被特定的 A $\beta$  寡聚体抗体阻止, 低分子量的 A $\beta$  寡聚体可诱导 AD 模型小鼠的神经元细胞进入细胞分裂周期。

### 3.2 Caspase-3 与 A $\beta$ 1-42 寡聚体的细胞毒性

Caspase-3 在细胞凋亡中扮演重要角色。有研究<sup>[7]</sup> 表明 Caspase-3 首先定位于 AD 患者突触后密集区, 并在这一区域表达升高, 其在突触变性疾病进展过程中起重要作用。本研究检测各组 AD 大鼠皮质的 Caspase-3 mRNA 的表达及 Caspase-3 活性, 与正常组及 PBS 对照组比较发现, A $\beta$ 1-42 纤维组和 A $\beta$ 1-42 寡聚体组皮质 Caspase-3 mRNA 表达上调, Caspase-3 活性增高, 其在 A $\beta$ 1-42 寡聚体组中变化更显著, 故可知 A $\beta$ 1-42 寡聚体能诱导 Caspase-3 mRNA 表达, 激活 Caspase-3, 更容易诱导细胞凋亡。有活性的 Caspase-3 会引发广泛的神经元破坏和退化, 但不引起神经元细胞急性死亡<sup>[8]</sup>。

3.3 Bcl-2 与 Caspase-3 的关系 Bcl-2 是一个抑制凋亡基因, 作为 Caspase 上游调控机制, 其过度表达能抑制各种因素诱发的 Caspase 激活和凋亡, 可能通过抑制细胞色素 C 等从线粒体的释放调控着线粒体渗透性转换孔的开启, 从而抑制 Caspase-3 活化。另外, Bcl-2 还可阻止线粒体释放 Caspase-3, 并抑制其合成<sup>[9]</sup>。Bcl-2 又是 Caspase-3 的直接底物, Bcl-2 蛋白的环区可被 Caspase-3 在 Asp34 处剪切<sup>[10]</sup>。如果 Bcl-2 表达水平改变的同时伴随着天门冬氨酸受体的改变, 可导致钙离子失衡, 从而激活 Caspase-3, 诱导细胞凋亡<sup>[4]</sup>。

本研究显示, 与正常组和 PBS 对照组相比, A $\beta$ 1-42 纤维组及 A $\beta$ 1-42 寡聚体组皮质中 Bcl-2

mRNA 及 Bcl-2 蛋白表达均降低, 其中 A $\beta$ 1-42 寡聚体组的 Bcl-2 变化更明显。由此可知当 A $\beta$ 1-42 激活 Caspase 酶原后, Bcl-2 表达减少, 细胞抑制凋亡的能力减弱, 促凋亡的作用增强。

### 参考文献

- [1] 吴思缈, 周黎明. 阿尔茨海默病的发病机制及药物治疗的进展 [J]. 四川生理科学杂志 2009, 31(1): 36-9.
- [2] Bitan G, Kirkitadze M D, Lomakin A, et al. Amyloid beta-protein (A $\beta$ ) assembly: A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42 oligomerize through distinct pathways [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(1): 330-5.
- [3] Portelius E, Dean R A, Gustavsson M K, et al. A novel A $\beta$  isoform pattern in CSF reflects  $\gamma$ -secretase inhibition in Alzheimer disease [J]. Alzheimer Res Ther 2010, 2(2): 7.
- [4] Sultana R, Banks W A, Butterfield D A. Decreased levels of PSD95 and two associated proteins and increased levels of BCL2 and caspase 3 in hippocampus from subjects with amnesic mild cognitive impairment: Insights into their potential roles for loss of synapses and memory, accumulation of A $\beta$  and neurodegeneration in a prodromal stage of Alzheimer's disease [J]. J Neurosci Res 2010, 88(3): 469-77.
- [5] 廉洁, 张海燕, 刘天宝, 等. 复方地黄汤对老年性痴呆大鼠海马神经元细胞凋亡和 Cyt-C 的影响 [J]. 医学研究杂志 2011, (4): 86-8.
- [6] Varvel N H, Bhaskar K, Patil A R, et al. A $\beta$  oligomers induce neuronal cell cycle events in Alzheimer's disease [J]. J Neurosci, 2008, 28(43): 10786-93.
- [7] Louneva N, Cohen J W, Han L Y, et al. Caspase-3 is enriched in postsynaptic densities and increased in Alzheimer's disease [J]. Am J Pathol 2008, 173(5): 1488-95.
- [8] Snigdha S, Smith E D, Prieto G A, et al. Caspase-3 activation as a bifurcation point between plasticity and cell death [J]. Neurosci Bull 2012, 28(1): 14-24.
- [9] 兴桂华, 李雪岩, 林春荣, 等. 老年性痴呆模型大鼠海马区 Bcl-2、Bax 的表达及七福饮的干预作用 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(10): 1389-91.
- [10] 张雪梅, 李景亮, 吕德华. Caspase-3、Bcl-2 与皮肤病 [J]. 中国麻风皮肤病杂志 2008, 24(4): 291-4.

## Effects of A $\beta$ 1-42 oligomer on cerebral cortical Bcl-2 and Caspase-3 expressions in AD rats

Chen Xue<sup>1</sup>, Sun Jingxia<sup>1</sup>, Cao Cuili<sup>2</sup>, et al

<sup>1</sup>Dept of Anatomy, Guilin Medical University, Guilin 541004;

<sup>2</sup>Dept of Neurobiology Laboratory, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017)

**Abstract Objective** To investigate the changes in cortical Bcl-2 and Caspase-3 expression after microinfusion

# LY294002 靶向抑制 PI3K/Akt 信号通路 干预 K562 细胞增殖的研究

耿英华<sup>1,2</sup>, 武文娟<sup>3</sup>, 于北凯<sup>4</sup>, 夏瑞祥<sup>1</sup>

**摘要** 目的 探讨 PI3K/Akt 抑制剂 LY294002 对慢性髓系白血病细胞株 K562 的增殖抑制作用及相关机制。方法 MTT 法检测 LY294002 对 K562 细胞增殖的抑制作用; 10、20  $\mu\text{mol/L}$  LY294002 作用 K562 细胞 36 h, 流式细胞术观察细胞周期的变化, RT-PCR 法测定 LY294002 对 K562 细胞 Skp2 基因表达的影响, Western blot 法检测 Skp2 蛋白表达的变化。结果 LY294002 能够抑制 K562 细胞的生长, 该抑制作用具有浓度及时间依赖性 ( $P < 0.05$ )。LY294002 作用

K562 细胞 36 h, 随着浓度的增加, G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期阻滞增强, S 期细胞减少 ( $P < 0.05$ )。Skp2 的 mRNA 表达量减少, Skp2 蛋白的表达量显著降低。结论 LY294002 能够抑制 K562 细胞的生长, 诱导细胞发生 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期阻滞, 这可能是通过 LY294002 影响了 Skp2 表达而实现的。

**关键词** LY294002; PI3K/Akt; Skp2; K562

**中图分类号** R 733.7; R 329.25

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2014)03-0295-05

2013-11-08 接收

**基金项目:** 安徽省高等学校省级自然科学基金项目(编号: KJ2011B098); 蚌埠医学院自然科学基金项目(编号: Byky1224)

**作者单位:** <sup>1</sup> 安徽医科大学第一附属医院血液内科, 合肥 230022

<sup>2</sup> 蚌埠医学院第一附属医院血液内科, 蚌埠 233004

<sup>3</sup> 蚌埠医学院生物化学与分子生物学教研室、<sup>4</sup> 临床检验诊断学实验中心, 蚌埠 233030

**作者简介:** 耿英华, 女, 副主任医师;

夏瑞祥, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: rxr2041@163.com

Akt 是一类调节细胞凋亡与存活的胞质信号转导蛋白, 生理状态下, Akt 以低活性存在于细胞质中, 当各种因素刺激时, Akt 在 PI3K 作用下发生磷酸化而激活<sup>[1]</sup>。活化的 Akt 可促进细胞的生存、增殖、转移以及血管的形成。研究<sup>[2-3]</sup>表明, Akt 在人类多种肿瘤中常被过度活化, 如在胃肠道肿瘤、胰腺癌等组织中均高表达及活化。肿瘤细胞中 Akt 的活化与肿瘤细胞增殖、凋亡密切相关。Akt 磷酸化可被 PI3K 特异性抑制剂 LY294002<sup>[4]</sup> 所抑制。该研究

A $\beta$ 1-42 oligomers into right lateral cerebral ventricle. **Methods** After screening with Morris water maze, 60 rats with escape latency less than 60 s were randomly assigned equally into four groups: the naive group, PBS control group and A $\beta$ 1-42 fiber group and A $\beta$ 1-42 oligomers group. The rats in A $\beta$  oligomers and fiber group were infused A $\beta$ 1-42 oligomers or A $\beta$ 1-42 fiber into right cerebral ventricle to establish Alzheimer's disease (AD) rat model; PBS control group received the same volume of PBS; naive group received no treatment. Four weeks after modeling, Morris water maze were performed to detect the changes in the ability of learning and memory in rats. RT-PCR assay was used to detect the expression of cortical Bcl-2 mRNA and Caspase-3 mRNA in AD rats. Western blot assay was carried out to investigate cortical Bcl-2 protein expression and activity of Caspase-3 protein. **Results** Compared with naive and PBS control group, the escape latency in A $\beta$ 1-42 fiber group and A $\beta$ 1-42 oligomers group were prolonged than before modeling ( $P < 0.05$ ), the escape latency in A $\beta$ 1-42 oligomers group was longer than in A $\beta$ 1-42 fiber group; the cortical Bcl-2 mRNA expression in A $\beta$ 1-42 fiber and oligomers group were decreased ( $P < 0.05$ ), and the Caspase-3 mRNA expression and activity were increased ( $P < 0.05$ ). The above-mentioned changes of Bcl-2 and Caspase-3 mRNA expression in A $\beta$ 1-42 oligomers group were more prominent than that in A $\beta$ 1-42 fiber group. **Conclusion** A $\beta$ 1-42 fiber, A $\beta$ 1-42 oligomers can all lead to cognitive dysfunction, up-regulating Caspase-3 mRNA expression, increasing the activity of Caspase-3 protein and inhibiting Bcl-2 expression in AD rats, but the effects of A $\beta$ 1-42 oligomers on Caspase-3 and Bcl-2 mRNA expression are greater than in A $\beta$ 1-42 fiber.

**Key words** Alzheimer's disease; A $\beta$ 1-42 fiber; A $\beta$ 1-42 oligomers; Bcl-2; Caspase-3