

赵长城,丁华明,鹿伦山,等. SHIV KU-1 感染恒河猴颞叶皮层中 IMPDH2 的表达 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(7): 34-40.

Zhao CC, Ding HM, Lu LS, et al. IMPDH2 expression in the temporal cortex in a rhesus macaque with chronic SHIV KU-1 infection [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(7): 34-40.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.07.005

SHIV KU-1 感染恒河猴颞叶皮层中 IMPDH2 的表达

赵长城¹,丁华明¹,鹿伦山¹,张 千¹,杨 静¹,董 颖¹,薛群山¹,庄 柯^{2*}

(1.中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)感染病院,合肥 230022;
2.武汉大学动物实验中心/ABSL-III 实验室,武汉 430071)

【摘要】 目的 探讨 HIV 对大脑颞叶皮层神经元中次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 II (inosine monophosphate dehydrogenase 2, IMPDH2) 蛋白表达的影响。**方法** 应用 MoCA 分数和磁共振成像手段评估 HIV 感染者轻度认知障碍情况。利用中国恒河猴 SHIV KU-1 神经艾滋病模型,HE 染色观察猴颞叶皮层细胞结构的变化;采用免疫组化方法和 Western blot 方法检测 IMPDH2 在猴颞叶皮层神经元内的表达;以及借助在线数据库预测 IMPDH2 相关信号通路的关键信号分子。**结果** HIV 感染者颞叶皮质较健康对照萎缩。与健康对照相比,SHIV KU-1 感染恒河猴颞叶皮层神经元中 IMPDH2 蛋白表达显著降低 ($P<0.0001$)。HNRNPA1 等 8 个基因与 IMPDH2 有潜在的相互作用。**结论** IMPDH2 在 HIV 患者颞叶皮层神经元中的表达下调,其可能参与了 HIV 相关神经认知障碍发生。

【关键词】 HIV 相关神经认知障碍;IMPDH2;颞叶皮层;SHIV KU-1 感染;恒河猴

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 07-0034-07

IMPDH2 expression in the temporal cortex in a rhesus macaque with chronic SHIV KU-1 infection

ZHAO Changcheng¹, DING Huaming¹, LU Lunshan¹, ZHANG Qian¹, YANG Jing¹, DONG Ying¹,
XUE Qunshan¹, ZHUANG Ke^{2*}

(1. Infectious Disease Hospital, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230022, China.
2. Center for Animal Experiment, Wuhan University, Wuhan 430071)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of HIV infection on inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2 (IMPDH2) expression in the cerebral temporal cortex. **Methods** Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores and magnetic resonance imaging were used to assess mild cognitive impairment in HIV-infected patients. In addition, the histologic structure of the temporal cortex in a rhesus macaque with chronic simian-human immunodeficiency virus (SHIV) KU-1 infection was examined using hematoxylin and eosin staining. Moreover, IMPDH2 protein expression levels in paired healthy and infected temporal cortex were examined using immunohistochemistry and Western blot. Finally, putative genes associated with IMPDH2 expression were investigated using protein-protein interaction network analysis. **Results** HIV-positive individuals had a thinner temporal cortex compared with healthy controls. In addition, the numbers of neurons in the temporal cortex were decreased and IMPDH2 protein levels were significantly lower in the infected monkey compared

[基金项目] 全国公共卫生临床联盟课题 (GWLM202007);深圳市第三人民医院开放性课题 (#13)。

[作者简介] 赵长城 (1974—),男,助理研究员,博士,研究方向:艾滋病致病机制。E-mail: zccand@163.com

[通信作者] 庄柯 (1973—),女,博士,研究方向:艾滋病致病机制和动物模型。E-mail: zhuangk@whu.edu.cn

with healthy controls. Eight genes interacting with the IMPDH2 gene were identified. **Conclusions** Downregulation of IMPDH2 protein in the temporal cortex might be involved in the pathogenesis of HIV-related neurocognitive disease.

【**Keywords**】 HIV-associated neurocognitive disorder; IMPDH2; temporal cortex; SHIV KU-1 infection; rhesus macaque

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

HIV (human immunodeficiency virus) 相关神经认知障碍 (HIV-associated neurocognitive disorder, HAND) 是一种影响 HIV 感染者的神经综合征,主要表现为认知功能的障碍、运动能力的障碍及行为的改变等。目前,关于 HAND 的发病机制众说纷纭,对其神经损伤机制及早期诊断标志物的探索是该领域亟待解决的重大问题之一。众所周知,大脑颞叶皮层具有复杂的认知功能,人类多种认知障碍均与颞叶功能不足有关。神经影像学研究证实,HIV 感染者的颞叶皮层会萎缩^[1-2]。

次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 II (inosine monophosphate dehydrogenase 2, IMPDH2) 基因编码嘌呤核苷酸合成的关键限速酶蛋白。最近的一项研究,应用比较蛋白质组学技术鉴定了 HIV 感染者脑组织的差异蛋白表达谱,其中 IMPDH2 在 HIV⁺ 颞叶组织的表达显著下调^[3],但迄今仍缺乏直接证据。而且,研究证实,阿尔茨海默病小鼠表现出的认知能力下降和学习障碍,与 IMPDH2 蛋白的功能和表达改变存在关联^[4-5]。由此推测 IMPDH2 参与 HAND 的发病机制。本研究借助 SHIV KU-1 感染中国恒河猴模型,模拟研究 IMPDH2 在 HIV 患者颞叶皮层神经元内的表达变化,以期 HAND 发病机制提供新的参考,为后续寻找早期诊断标志物和新药开发提供新思路。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 研究对象

本研究受试者包括 36 名伴 ($n=10$) 或不伴 ($n=26$) 认知障碍的 HIV 阳性受试者和 18 名年龄和性别匹配的 HIV 阴性对照,均来自安徽省立医院感染病院。对受试者伴或不伴认知障碍的判定依据蒙特利尔认知评估 (montreal cognitive assessment, MoCA) 量表测试,包括执行/视空间、命名、记忆、注意、语言、抽象和定向力等,总分为 30 分。MoCA ≥ 24 判为认知障碍患者。本研究的内容得到了中国科学技术大学生物医学伦理委员会的批准 (2021-N (H)-236)。

1.1.2 实验动物

4~5 岁、清洁级中国恒河猴 2 只,雌性,体重 5~6 kg,均购自湖北天勤生物科技有限公司 [SCXK (鄂)2021-0010],饲养于武汉大学实验动物中心 [SYXK (鄂)2019-0013]。普通环境条件为 12 h/12 h 昼夜周期,温度 (23 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,湿度 45%~60%。每天饲喂特制猴饲料 3 次,中间 1 次给予适量水果。实验前经体检无异常,经血清学间接免疫荧光抗体检查法检查排除猴免疫缺陷病毒 (SIV)、猴逆转录 D 型病毒 (SRV-1, 2, 5) 和猴 T 淋巴细胞性 I 型病毒 (STLV-1) 的感染。在本研究中所涉及的动物实验均经过中国科学技术大学动物实验中心动物管理和使用委员会的批准 (2021-N (A)-349)。实验过程严格遵循 3R 原则和实验动物福利伦理要求。

1.1.3 病毒株

实验毒株为 SHIV KU-1,由美国国立卫生研究院惠赠,在武汉大学 ABSL-III 实验室扩增和滴定^[6]。

1.2 主要试剂与仪器

兔抗 IMPDH2 多克隆抗体 (abclonal, A15626); 兔抗 GAPDH 单克隆抗体 (cell signaling, 118); 生物素标记山羊抗兔 IgG 二抗 (ZF-0311, 北京中杉金桥生物公司); SABC 试剂 (北京索莱宝, SA1022); DAB 显色试剂盒 (武汉博士德公司, AR1022); PAGE 凝胶快速制备试剂盒 (PG111)、快速封闭液 (PS108P)、ECL 曝光液 (SQ201) 购自上海雅酶生物公司; RIPA 裂解液 (P0013C) 和 BCA 蛋白浓度检测试剂盒 (P0010S) 购自上海碧云天生物公司。Achieva 3.0 T 磁共振系统 (Philips, 比利时); 蛋白电泳及转膜系统、凝胶成像仪 (Bio-Rad, 美国)。

1.3 实验方法

1.3.1 磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查

使用磁共振系统行脑部常规 MRI 数据采集。包括扫描 T1 (T1 weighted image, T1WI)、T2 加权图像 (T2 weighted image, T2WI)、弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 和液体衰减反转恢复序列 (fluid-attenuated inversion recovery,

FLAIR)。每位受试者在检查前被告知本次检查的目的、过程和注意事项,签订知情同意书。

1.3.2 SHIV KU-1 动物感染

感染时,将一次性 5 mL 注射器针管轻轻插入实验猴阴道内,缓慢注入 3.15×10^8 TCID₅₀ SHIV KU-1 病毒液,让针管在阴道内停留 5 min,后轻轻拔出。接种后 1 周采集该猴静脉血,测定病毒载量以确定感染是否成功。每周攻毒 1 次,但由于持续攻毒多次后仍不能建立病毒感染,随之改用相同剂量的病毒液进行静脉感染。在成功感染的最初 2~3 周,检测到病毒载量均为 $10^7\sim10^8$ copies/mL^[7]。

1.3.3 颞叶皮层 HE 染色病理观察

切取实验猴颞叶皮层组织块约 0.5 cm³,在 4% 中性甲醛溶液中室温固定过夜。依次进行梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡浸蜡、包埋等步骤。切片厚度为 4 μm/张。粘片、脱蜡、水化,苏木精中浸染 5 min,1% 盐酸乙醇分化 3 s,0.5% 氨水返蓝,滴加 0.5% 伊红数滴复染 10 s,脱水、透明、封片。

1.3.4 免疫组化染色检测 IMPDH2 蛋白表达

颞叶皮层组织切片常规脱蜡、水洗后放入柠檬酸缓冲液,微波热修复 20 min,室温冷却;滴加 3% 过氧化氢,37℃ 孵育 10 min,PBS 浸泡 2 次×5 min;滴加 10% 山羊血清,封闭 30 min;一抗(浓度 1:100) 4℃ 孵育过夜;PBS 漂洗 3 次×5 min,滴加生物素标记山羊抗兔 IgG(工作浓度为 1:400)室温孵育 1 h;PBS 漂洗 3 次×5 min,滴加 SABC 试剂数滴,37℃ 孵育 15 min,PBS 漂洗 3 次×5 min,DAB 显色试剂盒显色 2 min;再用苏木精复染;常规脱水、透明,中性树胶封片。镜下观察。

1.3.5 Western blot 检测 IMPDH2 蛋白表达

切取颞叶皮层组织约 0.5 cm³,置于 RIPA 裂解

液中,在冰浴中匀浆,4℃、12 000 r/min 离心 30 min,收集上清。采用 BCA 法测定蛋白浓度。加入 Loading Buffer,煮沸 10 min。上样 30 μg 蛋白样品,经 12% SDS-PAGE 电泳分离,电流 200 mA、恒流湿法转膜 1.5 h,5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h。分别加入一抗(浓度均为 1:1000),4℃ 过夜。次日,TBST 漂洗 3 次×5 min。把膜条放入二抗(浓度 1:2000),室温孵育 2 h,TBST 漂洗 3 次×5 min。膜上滴加 ECL 发光液,曝片。Image Pro Plus 6.0 软件分析各目的条带 OD 值。

1.3.6 预测 IMPDH2 表达相关基因

采用器官特异性的蛋白相互作用数据库 iid (<http://iid.ophid.utoronto.ca/SearchPPIs/protein/>),结合蛋白相互作用数据库 string(<https://string-db.org>),分析已证实的和可以预测的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)的生物数据库和网络资源。

1.4 统计学方法

数据以平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,应用 GraphPad Prism 5.0 统计软件进行分析。各组间指标差异性比较用 *t* 检验,*P*<0.05 为差异具有显著性差异。

2 结果

2.1 认知功能比较

健康对照组和 HIV 感染者的 MoCA 评分分别为(28.3±1.4)和(25.8±2.6),差异有统计学意义(*P*<0.05),表明 HIV 感染对认知功能产生了影响。依据 MoCA 的评分,把 HIV 感染者分为伴认知障碍组和无认知障碍组,具体的统计信息和临床信息见表 1。

表 1 伴/不伴认知障碍的 HIV 感染者的人口统计信息和临床信息

Table 1 Demographic and clinical information of HIV-infected patients with or without cognitive impairment

项目 Items	HIV 感染者 HIV-infected patients		健康对照 (<i>n</i> = 40) Healthy control
	伴认知障碍 (<i>n</i> = 32) With cognitive impairment	无认知障碍 (<i>n</i> = 56) Without cognitive impairment	
年龄 (岁) Age (years)	48. 5±9. 8	36. 9±10. 2	41. 8±14. 7
性别 (男/女) Gender (male/female)	28/4	50/6	36/4
最低 CD4 细胞计数 (cells/mm ³) Minimum CD4 cell counts	92. 7±113. 6	335. 4±131. 4	753±93
治疗时长 (月) Treatment duration (months)	18. 3±26. 9	4. 1±8. 7	N/A
MoCA 评分 (分) MoCA (scores)	20. 3±3. 5	27. 7±1. 6	28. 3±1. 4

2.2 HIV 感染者颞叶皮层功能性 MRI 检查

根据 MoCA 量表的评分,将 HIV 感染者分为不伴认知障碍组和伴认知障碍组。MRI 平扫及增强扫描示:与健康对照(图 1A)相比,伴认知障碍的 HIV-1 感染者颞叶皮层普遍变薄,且右颞叶见多发斑片状、团片状稍长 T1 信号,边界欠清,DWI 序列呈高信号,ADC 图呈低信号。占位效应明显,双侧侧脑室前角受压变窄(图 1C);而不伴认知障碍的 HIV-1 感染者脑实质未见明显异常强化(图 1B)。结果表明,大脑颞叶皮层结构和功能慢性损伤参与了 HIV 感染者认知功能下降的发病过程。

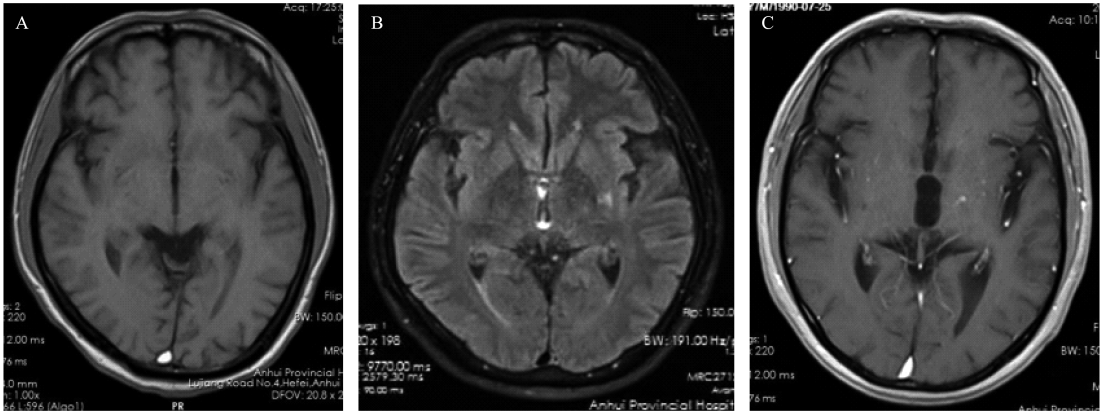
2.3 SHIV KU-1 感染中国恒河猴神经艾滋病临床症状

利用 SHIV KU-1 毒株感染健康中国恒河猴模拟 HIV 感染所致的神经认知障碍。实验猴的病程进展较慢,于感染后 72 周执行安乐死。该猴在疾病后期表现出典型的神经艾滋病症状,表现为精神萎

靡、嗜睡、食欲减退和站立困难、头部倾斜、共济失调、左半身控制能力丧失等运动和行为方面的功能障碍,以及反应迟钝、表情淡漠、意识障碍等临床特征。

2.4 HE 染色检测 SHIV KU-1 感染中国恒河猴颞叶皮层病理学改变

HE 染色显示,健康对照猴神经细胞排列紧密有序,胞体较大,突起丰富,细胞呈圆形、椭圆形或锥形,核浆比值大,细胞核为圆形或椭圆形,着色均匀为浅蓝紫色,核仁明显数量众多(图 2A、2C)。而 SHIV KU-1 感染猴脑组织表现为艾滋病合并化脓性脑膜炎,镜下可见多核巨细胞和单个核细胞的聚集。感染猴颞叶皮层神经元数量丢失,细胞排列无序,极性消失和胶质增生等病理改变;残留锥体神经元树突、轴突萎缩,胞体缩小,胞浆染色加深,尼氏体减少;神经细胞轮廓与周围组织分解欠清晰(图 2B、2D)。



注:A:健康对照;B:未伴认知障碍的 HIV-1 感染者;C:伴认知障碍的 HIV-1 感染者。
Note. A, Healthy control. B, HIV without cognitive impairment. C, HIV-associated cognitive impairment.

Figure 1 MRI findings of temporal cortex in HIV-infected patients

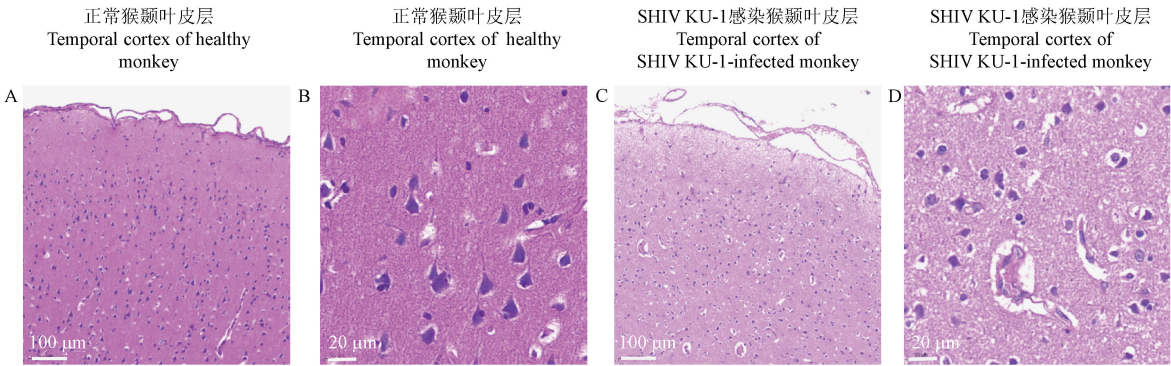
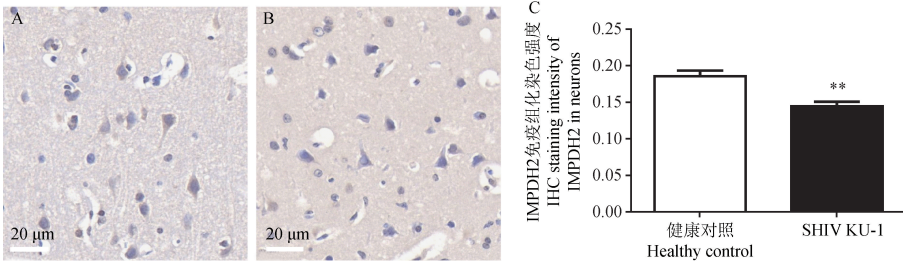


图 2 正常猴颞叶皮层与 SHIV KU-1 感染恒河猴颞叶皮层组织(HE 染色)

Figure 2 Pathological changes in cerebral temporal lobe of SHIV KU-1-infected-rhesus macaque (HE staining)

2.5 IHC 检测颞叶组织神经元内 IMPDH2 蛋白表达

IHC 检测结果显示:IMPDH2 蛋白在颞叶组织神经元中表达,绝大部分表达在胞质和胞膜,少部分表达在胞核。与正常猴颞叶皮层 (0.1864 ± 0.0068) 相比,IMPDH2 蛋白在 SHIV KU-1 感染猴颞叶组织神经元 (0.1447 ± 0.0066) 中呈现显著低表达 ($P=0.0061$) (图 3)。

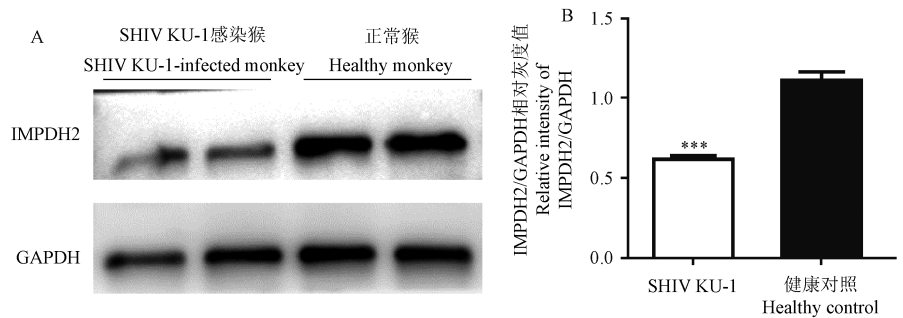


注:A;正常猴颞叶皮层;B;SHIV KU-1 感染猴颞叶皮层;C:免疫组化染色强度。与健康对照组相比, ** $P<0.01$ 。

图 3 免疫组化检测 IMPDH2 蛋白在 SHIV KU-1 感染恒河猴颞叶皮层神经元的表达

Note. A, Temporal cortex of healthy monkey. B, Temporal cortex of SHIV KU-1-infected monkey. C, Bar chart of IHC staining intensity of IMPDH2 for neurons. Compared with the healthy control group, ** $P<0.01$.

Figure 3 Immunohistochemical staining against IMPDH2 of SHIV KU-1-infected rhesus macaque temporal cortex neurons



注:A;SHIV KU-1 感染猴与正常猴大脑颞叶组织中的 IMPDH2 表达,GAPDH 为内参;B:IMPDH2/GAPDH 相对灰度值,与健康对照组相比, *** $P<0.001$ 。

图 4 SHIV KU-1 感染恒河猴大脑颞叶组织中的 IMPDH2 表达

Note. A, IMPDH2 expression in the cerebral temporal lobe of SHIV KU-1-infected monkey and healthy monkey, and GAPDH was the protein loading control. B, Relative densitometric bar graphs of ratio IMPDH2/GAPDH, compared with the healthy control group, *** $P<0.001$.

Figure 4 IMPDH2 expression in the cerebral temporal lobe of SHIV KU-1-infected rhesus macaque

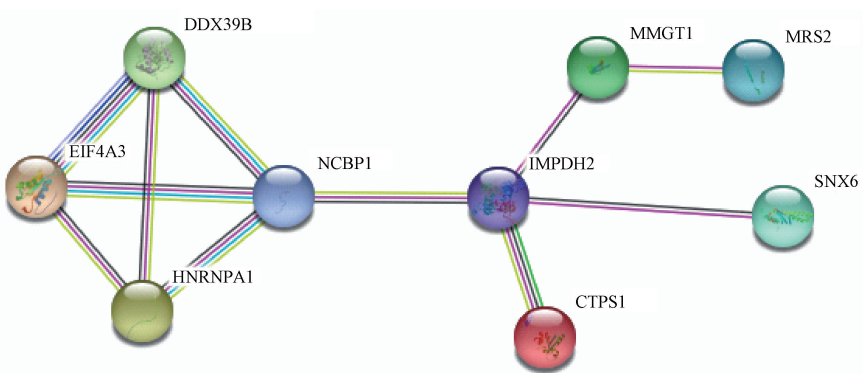


图 5 预测 IMPDH2 在脑组织中的关键信号分子
Figure 5 Prediction of key signaling molecules of IMPDH2 in brain

HNRNPA1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1)、MMGT1 (membrane magnesium transporter 1)、MRS2 (magnesium transporter MRS2 homolog)、SNX6 (sorting nexin-6)、CTPS1 (CTP synthase 1)、NCBP1 (nuclear cap-binding protein subunit 1)、EIF4A3 (eukaryotic initiation factor 4A-III) 和 DDX39B (spliceosome RNA helicase DDX39B) 等基因在 IMPDH2 表达相关调控中起重要作用。

3 讨论

脑萎缩是 HIV 感染者,尤其是 HIV 相关痴呆症患者中常见的神经影像学 and 病理学表现^[8]。很多学者使用 MRI 手段研究了 HIV 感染者大脑特定区域脑容量的变化^[9-10]。本文 MRI 结果与上述结果一致。随着感染的持续和病程的进展,脑萎缩的 HIV 感染者神经认知发生改变^[11-12]。已知恒河猴颞叶结构与人颞叶结构相似^[13],故 SIV/SHIV 感染恒河猴常被用于研究神经艾滋病的动物模型^[14-15],其神经损伤的病理特征与 HIV 相关的神经病变相似。本文中 SHIV KU-1 感染猴在疾病晚期表现出明显中枢神经系统疾病症状,其颞叶皮层区神经元的数量显著减少且排列无序。本研究结果为 HIV 相关神经艾滋病中的神经损伤机制提供了类比借鉴。

IMPDH 是鸟嘌呤核苷酸从头合成中的限速酶。IMPDH2 是 IMPDH 的主要亚型之一。蛋白质组水平的变化可能是潜在的生物学标志物和治疗靶点。既往研究表明 IMPDH2 在泌尿系统肿瘤(如肾癌、膀胱癌、前列腺癌等)中过度表达,具有作为肿瘤标志物与生物靶向目标的潜在价值。近年来,IMPDH2 作为神经认知疾病和神经认知障碍的候选基因引起了人们的关注^[16-17]。本研究采用免疫组化方法和 Western blot 方法证实,中国恒河猴 SHIV KU-1 神经艾滋病模型颞叶皮层神经元中 IMPDH2 表达下降,提示与 HAND 的病理改变和临床症状的出现有关。因此,调控脑内 IMPDH2 的表达或许是一种预防和治疗 HAND 的有效策略。

基于生物信息学分析,本研究筛选出与 IMPDH2 基因存在互作关系的基因 8 个。其中 HNRNPA1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1,核不均一性核糖核蛋白 A1) 是一种多功能蛋白,并通过结合核转运蛋白 $\beta 2$ (Kap $\beta 2$) 来进行核质运输。研究发现, HNRNPA1 通过促使神经元的

RNA 代谢紊乱,导致几种神经退行性疾病发生^[18-19]。机制上其 C 端结构域在 D262 (D262V/ D262N) 处发生的自然突变导致 hnRNP A1 纤维的积累,与额颞叶变性有关^[20]。结合图 5 提示, IMPDH2-NCBP1-HNRNPA1 通路可能在 HAND 发病机制中扮演着重要角色。

参考文献:

- [1] Hassanzadeh-Behbahani S, Shattuck KF, Bronshteyn M, et al. Low CD4 nadir linked to widespread cortical thinning in adults living with HIV [J]. Neuroimage Clin, 2020, 25: 102155.
- [2] Küper M, Rabe K, Esser S, et al. Structural gray and white matter changes in patients with HIV [J]. J Neurol, 2011, 258 (6): 1066-1075.
- [3] Doke M, Ramasamy T, Sundar V, et al. Proteomics profiling with SWATH-MS quantitative analysis of changes in the human brain with HIV infection reveals a differential impact on the frontal and temporal lobes [J]. Brain Sci, 2021, 11 (11): 1438.
- [4] Neuner SM, Wilmott LA, Hoffmann BR, et al. Hippocampal proteomics defines pathways associated with memory decline and resilience in normal aging and Alzheimer's disease mouse models [J]. Behav Brain Res, 2017, 322: 288-298.
- [5] Puthiyedth N, Riveros C, Berretta R, et al. Identification of differentially expressed genes through integrated study of Alzheimer's disease affected brain regions [J]. PLoS One, 2016, 11 (4): e0152342.
- [6] 桑明, 代明, 周立, 等. 恒河猴外周血单核巨噬细胞体外培养方法的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2015, 23 (1): 18-24.
- [7] Xiao Q, Li J, Yu Q, et al. Distinct compartmentalization in the CNS of SHIVKU-1-infected Chinese Rhesus macaque is associated with severe neuropathology [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2015, 70 (5): e168-e171.
- [8] Gelbard HA, Dzenko KA, DiLoreto D, et al. Neurotoxic effects of tumor necrosis factor alpha in primary human neuronal cultures are mediated by activation of the glutamate AMPA receptor subtype: implications for AIDS neuropathogenesis [J]. Dev Neurosci, 1993, 15 (6): 417-422.
- [9] Aylward EH, Henderer JD, McArthur JC, et al. Reduced basal Ganglia volume in HIV-1-associated dementia: results from quantitative neuroimaging [J]. Neurology, 1993, 43 (10): 2099-2104.
- [10] Johann-Liang R, Lin K, Cervia J, et al. Neuroimaging findings in children perinatally infected with the human immunodeficiency virus [J]. Pediatr Infect Dis J, 1998, 17 (8): 753-754.
- [11] Arruda WO, Bordignon KC, Milano JB, et al. Creutzfeldt-Jakob disease, Heidenhain variant: case report with MRI (DWI) findings [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2004, 62 (2A): 347-352.
- [12] Nakamoto BK, Jahanshad N, McMurtray A, et al.

Cerebrovascular risk factors and brain microstructural abnormalities on diffusion tensor images in HIV-infected individuals [J]. J Neurovirol, 2012, 18(4): 303-312.

[13] Furl N, Hadj-Bouziane F, Liu N, et al. Dynamic and static facial expressions decoded from motion-sensitive areas in the macaque monkey [J]. J Neurosci, 2012, 32(45): 15952-15962.

[14] Liu D, Liu J, Xu T, et al. Longitudinal trajectories of brain volume in combined antiretroviral therapy treated and untreated Simian immunodeficiency virus-infected rhesus macaques [J]. AIDS, 2021, 35(15): 2433-2443.

[15] 刘克剑, 丛喆, 金光, 等. 表现神经症状的 SIVmac251 感染猴大脑基底节病毒 gp120 序列变异分析 [J]. 中国实验动物学报, 2012, 20(2): 37-42, 101.

[16] Liao LX, Song XM, Wang LC, et al. Highly selective inhibition of IMPDH2 provides the basis of antineuroinflammation therapy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(29): E5986

-E5994.

[17] Zech M, Jech R, Boesch S, et al. Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study [J]. Lancet Neurol, 2020, 19(11): 908-918.

[18] Levengood JD, Tolbert BS. Idiosyncrasies of hnRNP A1-RNA recognition; can binding mode influence function [J]. Semin Cell Dev Biol, 2019, 86: 150-161.

[19] King OD, Gitler AD, Shorter J. The tip of the iceberg: rna-binding proteins with prion-like domains in neurodegenerative disease [J]. Brain Res, 2012, 1462: 61-80.

[20] Kim HJ, Kim NC, Wang YD, et al. Mutations in prion-like domains in hnRNP A2B1 and hnRNP A1 cause multisystem proteinopathy and ALS [J]. Nature, 2013, 495(7442): 467-473.

[收稿日期]2022-06-20

(上接第 33 页)

[5] 曲相如, 孙景春, 卢秀花, 等. 实验性肝损伤动物模型的制备和评价 [J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(10): 1477-1479.

[6] 李龙辉, 李龙江, 汤为学, 等. 甘利欣作用前后体外酒精性脂肪肝细胞模型甘油三酯水平变化及其可能作用机制 [J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(2): 179-182.

[7] Kanuri G, Weber S, Volynets V, et al. Cinnamon extract protects against acute alcohol-induced liver steatosis in mice [J]. J Nutr, 2009, 139(3): 482-487.

[8] 吕超, 石清兰, 覃倩, 等. 小鼠实验性肝损伤模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(1): 107-113.

[9] Rua RM, Ojeda ML, Nogales F, et al. Serum selenium levels and oxidative balance as differential markers in hepatic damage caused by alcohol [J]. Life Sci, 2014, 94(2): 158-163.

[10] 赵稳兴, 杨举伦, 胡秀英. 小鼠酒精性肝损伤模型的建立及五味子提取物对其作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(5): 274-277, 254.

[11] 王睿林, 李晓娟, 白云峰, 等. 黄连解毒汤对小鼠酒精性脂肪肝的预防作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(2): 34-37, 87.

[12] 肖娟, 张瑞芬, 黄菲, 等. 两种不同的酒精摄入方式诱导的小鼠酒精性肝损伤模型比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(6): 11-17.

[13] 杨柳, 王文地, 马允, 等. 急性酒精性肝损伤模型的考察及验证 [J]. 西北药学杂志, 2020, 35(3): 391-396.

[收稿日期]2022-08-09