

王婵,杨根梦,刘柳,等. HIV 动物模型在毒品滥用研究中的应用 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(5): 653-659.

Wang C, Yang GM, Liu L, et al. Application of a HIV animal model in drug abuse research [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(5): 653-659.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.05.012

HIV 动物模型在毒品滥用研究中的应用

王婵^{1#}, 杨根梦^{1,3#}, 刘柳¹, 王浩伟¹, 苗霖¹, 李怡¹, 李娟^{2,3*}, 曾晓锋^{1,3*}

(1. 昆明医科大学法医学院法医学系, 昆明 650500; 2. 昆明医科大学基础医学院病原生物学与免疫学系, 昆明 650500; 3. 国家卫健委毒品依赖和戒治重点实验室, 昆明 650500)

【摘要】 目前, 毒品滥用及人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染的共病问题备受关注。毒品滥用是 HIV 传播的促发因素之一, 其同样可加重 HIV 感染者中枢神经系统的病毒载量水平和加速 HIV 相关神经认知障碍 (HIV-associated neurocognitive disorders, HAND) 的疾病进展速度。本文着重介绍了目前常用的 HIV 感染相关动物模型, 如非人灵长类动物、啮齿类动物及猫科动物, 分析了其局限性和优势性, 并对 HIV 感染相关动物模型在毒品滥用研究中的应用进行了综述。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒; 毒品滥用; 非人灵长类动物模型; HIV 感染相关啮齿类动物模型; FIV/家猫动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 05-0653-07

Application of a HIV animal model in drug abuse research

WANG Chan^{1#}, YANG Genmeng^{1,3#}, LIU Liu¹, WANG Haowei¹, MIAO Lin¹, LI Yi¹,
LI Juan^{2,3*}, ZENG Xiaofeng^{1,3*}

(1. Department of Forensic Medicine, School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650500, China. 2. Department of Pathogen Biology and Immunology, Faculty of Basic Medical Science, Kunming Medical University, Kunming 650500. 3. NHC Key Laboratory of Drug Addiction Medicine, Kunming 650500)

Corresponding author: LI Juan. E-mail: 121093258@qq.com; ZENG Xiaofeng. E-mail: zxf2004033@163.com

【Abstract】 The comorbidity of drug abuse and human immunodeficiency virus (HIV) infection has attracted much attention. Drug abuse is a promoter of HIV transmission. It also aggravates the viral load in the central nervous system and accelerates the progression of HIV-associated neurocognitive disorders. This article focuses on the commonly used animal models related to HIV infection, such as non-human primates, rodents, and felines, analyzes their limitations and advantages, and summarizes the latest research progress of animal models related to HIV infection in drug abuse.

【Keywords】 human immunodeficiency virus; drug abuse; non-human primate model; rodent model associated with HIV infection; FIV/feline model

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

【基金项目】 国家自然科学基金 (82160325, 82060382, 82202081), 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项 (重点项目) (202201AY070001-020)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (82160325, 82060382, 82202081), Yunnan Provincial Department of Science and Technology-Kunming Medical University Applied Basic Research Joint project (Key Project) (202201AY070001-020).

【作者简介】 王婵 (1996—), 女, 在读博士研究生, 研究方向: 毒品滥用与艾滋病协同神经系统损害及干预机制。Email: 231060597@qq.com;
杨根梦 (1992—), 女, 博士, 讲师, 研究方向: 毒品滥用与艾滋病协同神经系统损害及干预机制。Email: 1223984885@qq.com。
#共同第一作者

【通信作者】 李娟 (1980—), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 毒品滥用与艾滋病协同神经系统损害及干预机制。Email: 121093258@qq.com;
曾晓锋 (1977—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 毒品滥用与艾滋病协同神经系统损害及干预机制。Email: zxf2004033@163.com。

* 共同通信作者

迄今为止,全球约有 38 万人感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV),并且艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)成为主要的公共卫生问题^[1]。HIV 在感染早期进入中枢神经系统(central nervous system, CNS),其本身不会直接损伤神经元,而是通过 HIV 相关蛋白,如 Tat、Gp120、Nef 和 Vpr 蛋白等,改变神经元结构和功能,引起 HIV 相关神经认知障碍(HIV-associated neurocognitive disorders, HAND)^[2]。目前,抗逆转录病毒疗法(anti-retroviral therapies, ART)的治疗使得 HIV 感染者(people with HIV, PWH)的生存时间延长和生存质量提高,事实上 ART 在大脑中的渗透率相对较低,导致 PWH 仍然出现 HAND^[3]。另外,根据联合国艾滋病规划署统计^[1],注射毒品的人员感染 HIV 的可能性是不注射毒品的人员的 35 倍。近些年研究发现,长期吸食毒品还会造成 PWH 脑部结构和功能的不可逆的损伤,并且可增加 HIV 在 PWH 大脑中的病毒载量水平和炎症因子的释放量,进而加快 PWH 的 HAND 疾病进程^[4-5]。但遗憾的是,目前对于毒品滥用合并 HIV 感染的致病机制仍未阐明并且缺乏有效的治疗手段。因此, HIV 相关动物模型的开发,有助于进一步了解 HIV 感染合并毒品滥用的具体发病机制。鉴于此,本文针对 HIV 动物模型构建、优缺点以及其在毒品滥用研究中的应用进行简单综述,以期为 HIV 感染合并毒品滥用的研究提供参考。

1 HIV 动物模型的建立

1.1 HIV 相关非人灵长类动物模型的建立

1983 年,在恒河猴群中出现了与 PWH 相似的机会性感染。研究者们根据病毒基因核苷酸序列发现非洲非人灵长类动物携带的猿猴类免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)与 HIV 整体结构具有一定的同源性,同时 HIV-1 源自野生黑猩猩的 SIVcpz 和野生大猩猩的 SIVgor,而 HIV-2 源自非洲乌黑白眉猴 SIVsmm,由此认为,人类的 HIV 起源是来自非洲非人灵长类动物的 SIV 向人类的跨物种传播^[6]。截至目前,非人灵长类动物也被称为“SIV 天然宿主”,而在长期的 SIV 病毒-非人灵长类宿主动物协同进化中通过刺激先天免疫反应和抑制全身免疫激活,使其具备感染 SIV 但不出现 AIDS 相关综合征的特点,但某些 SIV 病毒株易感染亚洲猕猴——恒河猴、食蟹猴、猪尾猕猴,并在数月内猕

猴出现消瘦、淋巴结肿大、外周 CD4⁺ T 细胞减少、高病毒血症、适应性免疫和固有免疫异常激活以及肠道屏障功能障碍等症状^[7]。但由于两者 *Env* 基因不同以及 SIV 缺乏 HIV 的 *Vpu* 基因,为克服 SIV 的差异性,以 SIVmac239 病毒为骨架,通过基因工程手段将 HIV-1 HCBc2 的 *Rev*、*Tat*、*Env* 以及 *Vpu* 基因与 SIV 进行基因重组,构建出以 CCR5 和 CXCR4 为共受体的人猴免疫缺陷嵌合病毒(simian-human immunodeficiency virus, SHIV)^[8]。SHIV 病毒通过静脉注射、直肠或者阴道途径感染猕猴后,猕猴体内出现感染症状与 HIV 感染较为接近。

SIV、SHIV 通过趋化因子感染淋巴细胞和单核细胞透过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),一旦进入大脑,就会在小胶质细胞中进行复制,这些细胞也成为病毒储存库。另外,过多激活小胶质细胞会引起中枢炎症反应,从而导致神经元变性,并在 150 d 内迅速发展为猴免疫缺陷病毒脑炎(simian immunodeficiency virus encephalitis, SIVE)^[9]。一项针对患有 SIVE 猕猴的研究表明,猕猴的下丘脑出现小胶质细胞活化以及高病毒载量,进而引起猕猴昼夜节律出现异常。另外,在感染早期阶段,猕猴出现异常的皮层诱发电位、严重的认知功能障碍以及共济失调等症状^[10-11]。

基于非人灵长类动物拥有与人类相似的遗传物质、病理生理学特性以及脑部结构,同时具有易感 HIV 病毒的优势,其在 HIV 感染研究中有不可替代的作用,以该模型为研究基础,可以实现从科研实验室到临床治疗的成功转化。然而,该模型动物具有认知和情感能力,这就使得动物伦理审查更为严格。再者,动物资源不容易获得,普通实验室难以达到饲养管理条件,并且动物个体差异、本身质量以及猴类常见疾病等因素容易影响研究结果。此外,以非人灵长类动物为研究对象,存在实验周期长、缺乏可重复性、成本昂贵等缺点。

1.2 HIV 相关猫科动物模型的建立

猫免疫缺陷病毒(feline immunodeficiency virus, FIV)是一种逆转录病毒科慢病毒,其主要宿主为猫科动物。FIV 病毒颗粒包含囊膜、衣壳及核芯,其中有 3 个开放阅读框(open reading frame, ORF)与病毒的成熟、反转录、整合和基因组修复相关,分别为 *Gag*、*Pol* 和 *Env*,还有 3 个辅助 ORFs 与病毒基因的表达、复制相关,分别为 *Vif*、*Orf-A* 和 *Rev*^[12]。FIV 与 CD4⁺ T 淋巴细胞表面的 CD134 发生特异性结

合^[13]。这种相互作用诱导 SU 蛋白的构象变化,然后 Env 蛋白的 V3 环中暴露出与共受体 CXCR4 紧密结合的表位。随后, FIV 与宿主细胞膜发生融合,其核芯进入宿主细胞进行转录表达。FIV 感染有 3 个“经典”阶段:第一阶段为急性感染期,持续时间约 4 ~ 8 周,在此期间动物出现短暂发热,出现 CD4⁺ T 淋巴细胞急剧增加,伴有 FIV 病毒 RNA 和前病毒的高表达;第二阶段为无症状感染期,持续时间较长,动物体内出现 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值倒置,同时表达 FIV 抗体,此时血液中病毒受到抑制,PCR 检测呈假阴性;第三阶段为继发性感染期,动物表现为慢性口腔炎、机会性感染诱发的皮炎和呼吸道疾病等一系列的免疫缺陷和机会性感染^[14]。

受感染的单核-巨噬细胞携带 FIV 透过脉络丛的 BBB 和/或血脑脊液屏障进入 CNS,引起大脑结构和功能的广泛改变,如血管周围淋巴细胞和巨噬细胞的浸润和蓄积、小胶质细胞和星形胶质细胞的活化以及神经元变性。另外,炎症细胞的浸润和免疫异常激活会导致 CNS 功能异常,动物出现异常的刻板运动行为、攻击性增加、脑干诱发电位的潜伏期延长、矫正和瞳孔反射延迟、神经传导速度降低以及认知运动功能缺陷等症状^[15]。

另外, FIV/家猫动物模型是唯一自然发生并引起免疫缺陷综合症的非灵长类慢病毒动物模型,且因价格便宜、体型小、数量多,近些年来该模型已被用于研究 HIV-1 发病机制、抗逆转录病毒药物的开发和测试。除此之外, FIV/家猫动物模型也可用于探索宿主限制因子的潜力,这对于解析 FIV 的复制机制以及改进 HIV 研究的 FIV/家猫动物模型具有重要意义。但是, FIV/家猫动物模型也有自身的局限性:CD134 是 FIV 主要的结合受体,从而使 FIV 能够感染 T 细胞和巨噬细胞。因此, FIV 与 HIV、SIV 的靶受体是不同的,为此 HIV 相关猫科动物模型在 HIV 治疗研究中的适用性可能受到限制。

1.3 HIV 相关啮齿类转基因动物模型的建立

1.3.1 HIV 全病毒基因转基因大鼠模型的建立

HIV 全病毒基因转基因大鼠模型也称 HIV-1 转基因大鼠,主要由前病毒质粒(pNLS-3)克隆体发展而来,因其删除 *Gag* 和 *Pol* 基因,为此 HIV-1 转基因大鼠不具备传染性,但是其体内仍然能编码 *Env*、*Tat*、*Rev*、*Vif*、*Vpr*、*Nef* 和 *Vpu* 基因^[16]。此外, HIV-1 转基因大鼠不仅会出现严重的免疫缺陷、不透明性

白内障、消瘦、皮肤损伤、呼吸疾病和肾病等症状,还会出现严重的神经系统功能障碍,主要表现为认知障碍、执行功能障碍和听觉系统功能障碍^[17]。

1.3.2 HIV 病毒蛋白转基因小鼠的建立

HIV Tat 转基因小鼠模型的建立方法主要是依赖于四环素调控基因表达系统来控制 *Tat* 基因表达。首先,构建 *TRE-Tat86* 转基因小鼠和 *GFAP-rtTA* 转基因小鼠,再将两种转基因小鼠进行杂交后,可获得含有 *TRE-Tat 86* 和 *GFAP-rtTA* 基因的小鼠。这种转基因小鼠通过体内是否存在四环素来特异性调控脑内 *Tat* 蛋白基因的表达^[18]。用四环素诱导的 HIV Tat 转基因小鼠早期会出现发育迟缓、驼背、震颤、共济失调、癫痫发作以及认知障碍等行为改变,同时模型鼠大脑中出现反应性星形胶质细胞增生、神经元树突数量减少、神经元死亡以及胶质细胞形态改变等神经病理学变化^[18-19]。

HIV gp120 转基因小鼠模型是在 *GFAP* 启动子的下游插入 HIV *Env* 基因,进而形成 HIV gp120 转基因小鼠。gp120 蛋白在转基因小鼠的新皮层、嗅球、海马体、顶盖、特定的白质束以及其他与星形胶质细胞相关的脑区中表达最高^[20]。虽然 gp120 转基因小鼠仅表达 gp120 蛋白,但体内与 HAND 有着相似的神经理病理学特征。3 月龄的模型鼠大脑皮层中会出现突触缺失和树突密度降低、小胶质细胞过度活化、反应性星形胶质细胞增生以及神经元死亡^[21-22]。在学习记忆方面,6 月龄的模型鼠出现游泳速度降低、空间学习受损、焦虑样行为和记忆缺陷等行为缺陷,并且电生理学实验检测到模型鼠的海马 CA5 区域出现长时程增强效应的波动幅度降低^[21]。

然而,目前最常见的模拟 HIV 感染动物模型仍然是啮齿类动物,该类动物体型小、较易饲养、繁殖力强、自身有清晰遗传背景。为此采用基因工程技术特异性插入突变基因,有利于特定基因在疾病进展中机制研究和防治药物的筛选。尽管使用啮齿类转基因动物模型围绕 HIV 致病机制、药物治疗、疾病防控机制和疫苗研发等方面开展了卓有成效的研究工作,但由于啮齿类动物与人的种属和个体之间存在较大的生物学差异,导致该模型无法完全复制 HIV 感染某些复杂症状如成瘾相关记忆、HAND 等。同时,基于某一病毒蛋白构建的动物模型存在抗病性差、生存率低,且只能呈现特定的表型,不能诠释多种病毒蛋白的联合作用引起的病理

效应。该模型还需要在特定组织或者细胞内才能稳定表达目的基因,因而需要先构建稳定表达的单转基因小鼠,再通过杂交、回交等方式才能获得所需的多转基因小鼠,同时这也就意味着需要耗费大量的人力、物力、财力进行饲养和维护。根据现有文献,本文总结了 HIV 相关动物模型的构建方法、优缺点以及主要疾病症状(见表 1)。

2 HIV 动物模型在毒品滥用研究中的应用

2.1 HIV 相关非人灵长类动物模型在毒品滥用研究中的应用

对于 PWH 来说,毒品滥用可能会增加 PWH 脑内 HIV 病毒载量,加快 HIV 的疾病进展以及艾滋病相关死亡率等风险,而目前常见的毒品主要有可卡因、阿片类药物和苯丙胺类药物等。

在吗啡给药的 SIV/猕猴动物模型中观察到猕猴体重下降、CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞数量减少、死亡率增加,同时血浆和脑脊液中检测到 SIV 病毒载量显著增加^[23]。在长期吗啡给药伴 SIV 感染的猕猴体内,Acharya 等^[24]发现猕猴淋巴结的 SIV 病毒载量出现下降,同时观察到 CNS 中小胶质细胞数量增多以及 SIV 病毒载量显著增高。由此可见吗啡可以增加 SIV 在受感染动物大脑中的病毒载量。另外,吗啡和 SIV 能协同上调猕猴纹状体中突触小体的 HSPA5 蛋白表达水平,导致突触小体功能障碍,进而加速 HAND 恶化速度^[25]。一项研究表明,与吗啡单独处理组或者 SIV 组相比,慢性吗啡给药伴 SIV 感染的猕猴出现运动技能任务显著下降,出现显著的行为障碍^[11]。甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)同样会增加 SIV 感染的猕猴大脑中平均病毒载量水平,但不会改变血浆中平均病毒载量水平。Najera 等^[26]进一步发现 METH 给药后会显著增加恒河猴脑中 CCR5 受体的表达含量,这可能是猕猴脑中病毒载量水平增加的原因。此外,在 SIV 感染条件下 METH 可增加星形胶质细胞的 IL15 表达水平,并诱导 T 细胞过度增殖,进而加重猕猴的神经炎症^[27]。与吗啡、METH 不同,可卡因并不会改变猕猴脑脊液、血浆中 SIV 的病毒载量水平。Weed 等^[28]也发现相似的研究结果,可卡因处理后并未增加 SIV 感染后猕猴脑中炎症因子表达水平以及对猕猴的执行性功能并没有任何影响,这表明可卡因并不会加重 SIV 感染所致认知障碍的症状。

2.2 HIV 相关猫科动物模型在毒品滥用研究中的应用

早期研究中发现急性吗啡处理可以延缓早期 FIV 感染家猫的病程进展,并且在 FIV 感染家猫的血浆中检测到其病毒载量降低,同时延迟淋巴结肿大出现的时间。2003 年,Barr 等^[29]以感染 FIV 的家猫为研究对象,静脉注射吗啡后发现吗啡具有拮抗 FIV 诱导家猫脑干听觉诱发电位潜伏期延长的作用,这表明在 FIV/家猫动物模型中吗啡具有保护作用。与吗啡不同,METH 暴露可增加 CNS 中的 FIV 病毒复制程度^[30]。研究表明,METH 给药后,家猫纹状体内多巴胺(dopamine, DA)和多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)的含量显著减少,同时 5-HIAA/5-HT 比率显著增加,由此可见,METH 合并 FIV 不仅能够改变神经递质浓度和神经递质特异性蛋白的含量,同时还会造成家猫的脑干听觉诱发电位延迟^[11]。上述结果表明了 METH 滥用极大地加重了 FIV 诱导 CNS 功能障碍的程度,同时 FIV 可增加了 METH 的神经毒性作用。

2.3 HIV 相关啮齿类转基因动物模型在毒品滥用研究中的应用

毒品滥用会加剧 HIV 感染对神经系统损害作用,可导致行为和认知障碍以及记忆力受损,加重 HAND 的病情进展,最终加速 HIV 感染患者的死亡。HIV 相关啮齿类转基因动物已广泛应用于 HIV 相关神经认知功能及行为研究。在老年雄性 gp120 转基因小鼠身上观察到,METH 给药后小鼠的前脉冲抑制出现缺失,使大脑不能准确去除干扰信息,导致重要认知信息无法被大脑正常加工处理,表现出认知缺陷^[31]。研究表明,HIV Tat 转基因小鼠海马 CA1 区的锥体神经元树突棘数量减少且出现树突棘脱落、扩张和萎缩等形态变化,巴恩斯迷宫测试可观察到 HIV Tat 转基因小鼠的空间记忆出现受损,同时吗啡可放大上述效应^[32]。研究表明,可卡因暴露通过阻断 HIV Tat 转基因小鼠脑内 DAT,进而诱导 DA 再摄取障碍,加强 DA 自氧化的神经毒性作用,导致小鼠出现识别记忆障碍^[33]。

除此之外,反复间歇性 METH、可卡因给药,HIV 相关啮齿类转基因动物会产生持续的行为致敏作用,具体表现为自主活动增加、出现刻板行为等^[11,16,34-35]。此外,Soontornniyomkij 等^[36]证实给予低剂量 METH 后,HIV gp120 转基因小鼠脑内“奖赏效应”更为明显。通过吗啡连续给药成功建立

表 1 HIV 动物模型的构建方法、优越性、局限性以及临床症状

Table 1 Construction method, advantages, limitations and clinical symptoms of HIV animal models

感染物种 Species of infection		构建方法 Construction method	优越性 Advantages	局限性 Limitations	临床症状 Clinical symptoms	参考文献 References	
非人灵长类动物 Non-human primates	SIV 感染非人灵长类动物 SIV infects Non-human primates	-	从非人灵长类动物体内分离出来 Isolated from non-human primates	实验动物数量少、个体差异大、实验成本高、动物伦理审查要求严格 The number of experimental animals is small, the individual variation is large, the experimental cost is high, and the ethical review of animals is strict	淋巴结肿大、高病毒血症、猴免疫缺陷病毒脑炎 Lymphadenopathy, high viremia, simian immunodeficiency virus encephalitis	[8]	
	SHIV 感染非人灵长类动物 SHIV infects Non-human primates	-	以 SIVmac239 病毒为骨架,插入 HIV-1 的 <i>Rev</i> 、 <i>Tat</i> 、 <i>Env</i> 以及 <i>Vpu</i> 基因 SIVmac239 virus was used as skeleton to insert <i>Rev</i> , <i>Tat</i> , <i>Env</i> and <i>Vpu</i> genes of HIV-1	接近人类的病理生理学 Close to the pathophysiology of humans			
猫科动物 Felines	-	-	唯一自然发生的 HIV 跨物种感染的动物、实验动物数量多 The only naturally occurring cross-species HIV infection in animals, the number of experimental animals is large	FIV 感染细胞的靶受体不同,不能完全模拟人类 AIDS The target receptors of FIV-infected cells are different, which cannot completely simulate human AIDS	发热、外周淋巴结肿大、慢性口腔炎、皮炎、呼吸道疾病、中枢神经系统疾病 Fever, peripheral lymphadenopathy, chronic stomatitis, dermatitis, respiratory disease, central nervous system disease	[14]	
啮齿类动物 Rodent	HIV-1 转基因大鼠 HIV-1 transgenic rats	-	删除 <i>Gag</i> 和 <i>Pol</i> 基因的 pNLS-3 克隆体 pNLS-3 clones with deletion of <i>Gag</i> and <i>Pol</i> genes	繁殖力强、易饲养、发病原因和症状明确,有利于特定基因在疾病进展中机制研究 Strong fecundity, easy feeding, clear etiology and symptoms of disease, which is conducive to the mechanism research of specific genes in disease progression	无传染性,无法模拟 HIV 病毒复制 Non-infectious, it is unable to simulate HIV replication	严重的神经系统功能障碍、免疫缺陷、不透明性白内障、消瘦、皮肤损伤、呼吸疾病和肾病 Severe neurological dysfunction, immunodeficiency, opaque cataracts, wasting, skin lesions, respiratory disorders, and nephropathy	[16]
	HIV Tat 转基因小鼠 HIV Tat transgenic mice		基于四环素调控系统构建含 <i>TRE-Tat</i> 86 和 <i>GFAP-rtTA</i> 基因的小鼠 Mice containing <i>TRE-Tat</i> 86 and <i>GFAP-rtTA</i> genes were constructed based on the tetracycline regulatory system	抗病性差,不能说明多种病毒蛋白共同引起的病理效应 Poor disease resistance, it is unable to explain the pathological effect caused by multiple viral proteins	发育迟缓、驼背、震颤、共济失调、缓慢的认知和运动、癫痫发作、过早死亡以及认知障碍 Developmental retardation, hunchback, tremor, ataxia, slow cognition and movement, seizures, premature death, and cognitive impairment	[18]	
	HIV 病毒蛋白转基因小鼠 Transgenic mice with HIV viral proteins		HIV gp120 转基因小鼠 HIV gp120 transgenic mice				
				在 GFAP 启动子的下游插入 HIV <i>Env</i> 基因 The HIV <i>Env</i> gene was inserted downstream of the GFAP promoter			[21]

HIV-1 转基因大鼠的条件位置偏爱, Vigorito 等^[16]证明了啡在 HIV-1 转基因大鼠 CPP 实验中的增强作用,且对于啡啡相关的记忆至少可持续 344 d。Zhu 等^[33]则通过 HIV Tat 转基因小鼠可卡因给药模

型进行成瘾机制研究,发现可卡因可显著增强 HIV Tat 转基因小鼠条件位置偏爱,但提前给予 DAT 的新型变构剂——SRI-32743 可显著降低可卡因诱导的条件位置偏爱。根据现有文献,本文总结了 HIV 动物模型在毒品滥用研究中的应用、不同点以及优缺点(见表 2)。

表 2 HIV 动物模型在毒品滥用研究中的应用、不同点以及优缺点

Table 2 Application, differences, advantages and disadvantages of HIV animal models in drug abuse research				
动物模型 Animal models	应用 Application	不同点 Differences	优缺点 Advantages and disadvantages	参考文献 References
HIV 相关非人灵长类动物模型 HIV-associated nonhuman primate models	①学习、记忆和认知障碍研究 ②病毒感染及复制机制研究 ① Researches of learning, memory, and cognitive disorders ②Researches of viral infection and replication mechanism	可卡因不会增加 SIV 感染后的病毒载量水平以及认知障碍。 Cocaine does not increase viral load levels or cognitive impairment after SIV infection.	优点:最为接近人类 HIV 感染合并毒品滥用情况下的病理表征。 缺点:实验周期长;个体差异大等。 Advantages: It is the closest pathological characterization of human HIV infection with drug abuse. Disadvantages: The experimental period is long and the individual variation is large.	[11,23,28]
HIV 相关猫科动物模型 HIV-associated feline models	神经损伤研究 Researches of nerve injury	吗啡对感染 FIV 的家猫具有神经保护作用。 Morphine has a neuroprotective effect in domestic cats infected with FIV.	优点:可以为 HIV 感染合并毒品滥用提供理论支持。 缺点:FIV 感染细胞的靶受体不同。 Advantages: It can provide theoretical support for HIV infection combined with drug abuse. Disadvantages: The target receptors of FIV infected cells are different.	[11,29-30]
HIV 相关啮齿类转基因动物模型 HIV-associated rodent transgenic animal models	①学习、记忆和认知障碍研究 ②毒品成瘾性研究 ③HIV 相关病毒蛋白具体病理机制研究 ① Researches of learning, memory, and cognitive disorder s ②Researches of drug addiction ③ Researches of the specific pathological mechanisms of HIV-associated viral proteins	吗啡、可卡因均能加重 HIV 相关啮齿类转基因动物学习、记忆和认知障碍。 Morphine and cocaine can aggravate learning, memory and cognitive impairment in HIV-related transgenic rodents.	优点:在 HIV 感染合并毒品滥用研究中应用最多以及较为成熟的动物模型。 缺点:无法用于毒品滥用合并 HIV 感染后病毒感染及复制的机制研究。 Advantages: The most widely used and mature animal model has been used in the study of HIV infection combined with drug abuse. Disadvantages: It cannot be used to study the mechanism of HIV infection and replication in drug abuse patients with HIV infection.	[32-33,36]

3 小结

随着越来越多的 HIV 相关动物模型的出现,大大加快了科研工作者对 HIV 合并毒品滥用的致病机制的认知进程,但现有的动物模型仅能表现 HIV 感染的部分病理表现,这也是对全面研究 HIV 致病机制的局限性之一。因此,未来将继续研究并建立更贴近 HIV 发病特征的动物模型,再探索 HIV 感染相关动物模型在毒品滥用研究中的合理性。为此,构建理想的 HIV 动物模型,要求动物能支持 HIV 病毒自主复制,具有与人类相似的发病症状和传播方式,与人类相同的靶细胞和靶器官。此外,理想的动物模型需要符合共同发病机制,以作为合适的工具用于未来治疗方式的研究。

参 考 文 献(References)

[1]UNAIDS. Global HIV statistics [EB/OL]. [2023-5-4]. https://www.unaids.org/en.

[2]Rojas-Celis V, Valiente-Echeverria F, Soto-Rifo R, et al. New challenges of HIV-1 infection: how HIV-1 attacks and resides in the central nervous system [J]. Cells, 2019, 8(10): 1245.

[3]Buckley S, Byrnes S, Cochrane C, et al. The role of oxidative stress in HIV-associated neurocognitive disorders [J]. Brain Behav Immun Health, 2021, 13: 100235.

[4]Sil S, Thangaraj A, Oladapo A, et al. Role of Autophagy in HIV-1 and drug abuse-mediated neuroinflammaging [J]. Viruses, 2022, 15(1): 44.

[5]Aung HL, Alagaratnam J, Chan P, et al. Cognitive health in persons with human immunodeficiency virus: the impact of early treatment, comorbidities, and aging [J]. J Infect Dis, 2023, 227: S38-S47.

[6]Peeters M, D' Arc M, Delaporte E. Origin and diversity of human retroviruses [J]. AIDS Rev, 2014, 16(1): 23-34.

[7]Jasinska AJ, Apetrei C, Pandrea I. Walk on the wild side: SIV infection in African non-human primate hosts-from the field to the laboratory [J]. Front Immunol, 2023(13): 1060985.

[8]Hassounah SA, Mesplède T, Wainberg MA. Nonhuman primates

- and humanized mice for studies of HIV-1 integrase inhibitors: a review [J]. *Pathog Immun*, 2016, 1(1): 41–67.
- [9] Moretti S, Virtuoso S, Sernicola L, et al. Advances in SIV/SHIV non-human primate models of neuroAIDS [J]. *Pathogens*, 2021, 10(8): 1018.
- [10] Obregon-Perko V, Bricker K, Chahroudi A. The brain retains: nonhuman primate models for pediatric HIV-1 in the CNS [J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2020, 17(4): 343–353.
- [11] Sil S, Thangaraj A, Chivero ET, et al. HIV-1 and drug abuse comorbidity: Lessons learned from the animal models of NeuroHIV [J]. *Neurosci Lett*, 2021(754): 135863.
- [12] González SA, Affranchino JL. Properties and functions of feline immunodeficiency virus gag domains in virion assembly and budding [J]. *Viruses*, 2018, 10(5): 261.
- [13] Power C. Neurologic disease in feline immunodeficiency virus infection: disease mechanisms and therapeutic interventions for NeuroAIDS [J]. *J Neurovirol*, 2018, 24(2): 220–228.
- [14] Westman ME, Coggins SJ, van Dorsselaer M, et al. Feline immunodeficiency virus (FIV) infection in domestic pet cats in Australia and New Zealand: Guidelines for diagnosis, prevention and management [J]. *Aust Vet J*, 2022, 100(8): 345–359.
- [15] Meeker RB, Hudson L. Feline immunodeficiency virus neuropathogenesis: a model for HIV-induced CNS inflammation and neurodegeneration [J]. *Vet Sci*, 2017, 4(1): 14.
- [16] Vigorito M, Connaghan KP, Chang SL. The HIV-1 transgenic rat model of neuroHIV [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48: 336–349.
- [17] McLaurin KA, Booze RM, Mactutus CF. Evolution of the HIV-1 transgenic rat: utility in assessing the progression of HIV-1-associated neurocognitive disorders [J]. *J Neurovirol*, 2018, 24(2): 229–245.
- [18] Langford D, Oh Kim B, Zou W, et al. Doxycycline-inducible and astrocyte-specific HIV-1 Tat transgenic mice (iTat) as an HIV/neuroAIDS model [J]. *J Neurovirol*, 2018, 24(2): 168–179.
- [19] Fan Y, He JJ. HIV-1 Tat promotes lysosomal exocytosis in astrocytes and contributes to astrocyte-mediated Tat neurotoxicity [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(43): 22830–22840.
- [20] Toggas SM, Masliah E, Rockenstein EM, et al. Central nervous system damage produced by expression of the HIV-1 coat protein gp120 in transgenic mice [J]. *Nature*, 1994, 367(6459): 188–193.
- [21] Thaney VE, Sanchez AB, Fields JA, et al. Transgenic mice expressing HIV-1 envelope protein gp120 in the brain as an animal model in neuroAIDS research [J]. *J Neurovirol*, 2018, 24(2): 156–167.
- [22] Hoefer MM, Sanchez AB, Maung R, et al. Combination of methamphetamine and HIV-1 gp120 causes distinct long-term alterations of behavior, gene expression, and injury in the central nervous system [J]. *Exp Neurol*, 2015, 263: 221–234.
- [23] Buch S, Periyasamy P, Thangaraj A, et al. Opioid-mediated HIV-1 Immunopathogenesis [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2020, 15(4): 628–642.
- [24] Acharya A, Olwenyi OA, Thurman M, et al. Chronic morphine administration differentially modulates viral reservoirs in SIVmac251 infected rhesus macaque model [J]. *J Virol*, 2021, 95(5): e01657–20.
- [25] Pendyala G, Periyasamy P, Callen S, et al. Chronic SIV and morphine treatment increases heat shock protein 5 expression at the synapse [J]. *J Neurovirol*, 2015, 21(5): 592–598.
- [26] Najera JA, Bustamante EA, Bortell N, et al. Methamphetamine abuse affects gene expression in brain-derived microglia of SIV-infected macaques to enhance inflammation and promote virus targets [J]. *BMC Immunol*, 2016, 17(1): 7.
- [27] Bortell N, Morsey B, Basova L, et al. Phenotypic changes in the brain of SIV-infected macaques exposed to methamphetamine parallel macrophage activation patterns induced by the common gamma-chain cytokine system [J]. *Front Microbiol*, 2015(6): 900.
- [28] Weed M, Adams RJ, Hienz RD, et al. SIV/macaque model of HIV infection in cocaine users: minimal effects of cocaine on behavior, virus replication, and CNS inflammation [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2012, 7(2): 401–411.
- [29] Barr MC, Huitron-Resendiz S, Sanchez-Alavez M, et al. Escalating morphine exposures followed by withdrawal in feline immunodeficiency virus-infected cats: a model for HIV infection in chronic opiate abusers [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2003, 72(2): 141–149.
- [30] Huitron-Resendiz S, Henriksen SJ, Barr MC, et al. Methamphetamine and lentivirus interactions: reciprocal enhancement of central nervous system disease [J]. *J Neurovirol*, 2010, 16(4): 268–278.
- [31] Jordan Walter T, Minassian A, Perry W, et al. Combined prior chronic methamphetamine treatment and gp120 expression reduce PPI in aged male but not female mice [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 780: 136639.
- [32] Marks WD, Paris JJ, Barbour AJ, et al. HIV-1 tat and morphine differentially disrupt pyramidal cell structure and function and spatial learning in hippocampal area ca1: continuous versus interrupted morphine exposure [J]. *eNeuro*, 2021, 8(3): ENEURO.0547–20. 2021.
- [33] Zhu J, Quizon PM, Wang Y, et al. SRI-32743, a novel allosteric modulator, attenuates HIV-1 Tat protein-induced inhibition of the dopamine transporter and alleviates the potentiation of cocaine reward in HIV-1 Tat transgenic mice [J]. *Neuropharmacology*, 2022, 220: 109239.
- [34] Kesby JP, Najera JA, Romoli B, et al. HIV-1 TAT protein enhances sensitization to methamphetamine by affecting dopaminergic function [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 65: 210–221.
- [35] Moran LM, Booze RM, Webb KM, et al. Neurobehavioral alterations in HIV-1 transgenic rats: evidence for dopaminergic dysfunction [J]. *Exp Neurol*, 2013, 239: 139–147.
- [36] Soontornniyomkij V, Kesby JP, Morgan EE, et al. Effects of HIV and methamphetamine on brain and behavior: evidence from human studies and animal models [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2016, 11(3): 495–510.