



小鼠胆固醇性状的核质互作 QTL 定位研究

王也, 吴方楠, 周伊婷, 鞠秀峰, 汤在祥

(苏州大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 遗传流行病学与基因组学研究中心, 苏州, 江苏 215123)

【摘要】 **目的** 研究小鼠胆固醇的核质互作效应, 定位影响小鼠胆固醇性状的 QTL。 **方法** 改进业已构建的核质互作分析模型和方法, 并对公共数据库的 DBA/2J (D2) 和 CAST/EiJ (CAST) 衍生的正反 F2 群体总胆固醇量及脂蛋白数据进行分析。 **结果** 发现了控制小鼠总胆固醇、高密度脂蛋白、非高密度脂蛋白 3 个性状的 6 个 QTL, 分别定位于基因图谱的 4 个连锁群中, 在本研究构建的模型下, 发现 1 个 QTL 与细胞质背景有显著的交互作用, 改变了前人对该数据分析的结果, 对于了解小鼠胆固醇量及脂蛋白性状的遗传构成开拓了新的思路。 **结论** 小鼠胆固醇性状是核基因与细胞质背景共同作用的结果。

【关键词】 核质互作; 胆固醇; 脂蛋白; QTL 定位; 小鼠; 遗传流行病学

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 10-0043-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2014.010.008

Nuclear-cytoplasmic interaction QTL mapping of the lipoprotein and cholesterol traits in mice

WANG Ye, WU Fang-nan, ZHOU Yi-ting, JU Xiu-feng, TANG Zai-xiang

(School of Public Health, Medical College of Soochow University, Center for Genetic Epidemiology and Genomics, Suzhou 215123, China)

【Abstract】 **Objective** To study the cholesterol nuclear-cytoplasmic interaction effect and position cholesterol traits QTL in mice. **Methods** Improving the nuclear-cytoplasmic interaction models and methods that have been constructed, and analyzing the public database of total cholesterol and lipoprotein data of F2 group that derived from DBA/2J (D2) and CAST/EiJ (CAST) mice. **Results** Six QTL that controlling total cholesterol, HDL and nonHDL were located in 4 linkage groups in the genome. In the models constructed in this study, we found a QTL has significant interaction with cytoplasmic background, which changes the previous results of data analysis, the genetic mouse cholesterol and lipoprotein components opened up new ideas. **Conclusion** Mouse cholesterol trait is the result of interaction of nuclear genes and cytoplasmic background.

【Key words】 Cholesterol; Lipoprotein; Nuclear-cytoplasmic interaction; QTL locating; Mice; Genetic epidemiology

生物性状的表达有赖于基因间的上位性作用, 上位性作用构成了复杂的网络, 调节了几乎所有的

基因表达^[1]。目前研究人员已经发展出一系列解析核内基因间上位性的统计模型和分析方法, 在实

【基金项目】 国家自然科学基金(编号:31100882); 中国博士后基金(编号:2012M521116); 江苏省博士后基金(编号:1202045C); 江苏省重点实验室开放课题(编号:k12004); 苏州大学大学生课外学术科研基金。

【作者简介】 王也(1993-), 男, 研究方向: 遗传统计学与遗传流行病学。Email: 675262474@qq.com。

【通讯作者】 汤在祥(1981-), 男, 副教授, 研究方向: 遗传流行病学。Email: tangzx@suda.edu.cn。

际研究中也检测到了具有显著上位性的基因^[2]。随着对复杂性状遗传基础研究的不断深入,细胞质环境对于基因表达的影响作用正在受到研究人员的关注。在模式生物上线粒体与细胞核间的上位性效应对性状表达有明显的影响^[3-5],核质之间的紧密联系多次得到了证实。虽然这些研究结果为深入认识复杂性状的遗传表达以及核质互作遗传机制提供了一定的依据,然而,如何在分子水平上探明核质互作的遗传学基础,仍然有待研究。长期以来,由于相关统计学方法的缺乏,核质上位性在复杂数量性状遗传中的重要性常常被研究人员忽视^[6]。尚没有将核质互作效应在分子水平上作进一步的遗传剖析,因而,无法追踪在一定细胞质背景下哪些基因表达,表达的基因所在位置,表达效应的方向和大小,以及重要的核质上位互作效应等。

Tang 等^[7]在 2007 年较早地提出核质互作的 quantitative trait locus (QTL) 分析思想,在分离群体中引入细胞质变异,即将双亲杂交衍生的正交分离群体和反交分离群体进行混合分析,有效地分解控制复杂性状的细胞质效应、核内 QTL 效应以及 QTL 和细胞质的互作效应。本研究将在前期研究工作的基础上^[7-9],拟进一步改善该模型和方法,并以公开发表的小鼠胆固醇含量等复杂性状的数据为例,展示该分析方法和模型的有效性和实用性,并在现有数据基础上发现新的遗传机制。

1 材料和方法

1.1 遗传设计

本研究采用 QTL Archive 网站上的公共数据,其遗传设计如下:取 DBA/2J (D2) 和 CAST/EiJ (CAST) 两种品系的小鼠,采用正反遗传交配设计。亲代小鼠以及 F₁ 和 F₂ 均在相同的环境条件下饲养繁殖^[10,11]。F₁ 代小鼠由 D2 和 CAST 两种品系的小鼠相互交配产生,两种杂交形式为 CAST(父本) × D2(母本) 和 D2(父本) × CAST(母本)。F₂ 代由 F₁ 代个体随机组合交配产生。遗传设计如图 1 所示。

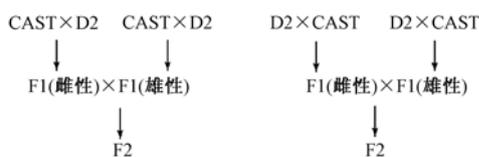


图 1 正反杂交遗传设计

Fig. 1 Genetic design of the reciprocal hybridization

1.2 表型数据收集和分析

根据原作者描述,研究采用了 F₂ 代小鼠全部为雄性,共 278 只,年龄在 16 ~ 18 周。F₂ 代小鼠生长至 6 ~ 8 周后进行连续十周的高脂肪饮食喂养^[12],实验前禁食 4 h 后眼窝静脉窦进行采血。血液在 4℃ 环境下保存,然后通过离心(1 000 r/min, 5 min)将血浆分离,在分析前储存在 -20℃ 环境下。采用自动生化分析仪及配套的试剂对高密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇进行分析^[13,14]。非高密度脂蛋白通过计算总胆固醇与高密度胆固醇之间的差值而确定。

1.3 DNA 标记

采用在 DBA/2J (D2) 和 CAST/EiJ (CAST) 小鼠间具有多态性的微卫星遗传标记,其数量选择染色体长度而定。标记间平均遗传距离约 20 cM,覆盖小鼠除性染色体以外全部 19 条染色体。

1.4 原理

1.4.1 统计遗传模型的建立:本研究采用混合 F₂ 群体,由正交 F₂ 个体和反交 F₂ 个体组成,总样本容量记为 n。假设控制数量性状的某一个杂种优势 QTL 涉及 Q 和 q 两个等位基因,位于染色体第 i 和第 i + 1 标记间。将区间作图方法和上位性作图方法结合,则第 j 个体数量性状值 y_j 可有下面的统计遗传模型:

$$y_j = b_0 + x_{cj}c + x_{1j}a + x_{2j}d + x_{3j}i_{ac} + x_{4j}i_{dc} + e_j \quad j = 1, 2, 3, \dots, n \quad (1)$$

其中 b₀ 为群体均值, c 为细胞质效应, a 和 d 分别表示 QTL 的加性和显性效应, i_{ac} 和 i_{dc} 分别表示 QTL 加性 × 细胞质和显性 × 细胞质的互作效应; x_{cj} 为第 j 个体细胞质类型指示变量, P₁ 细胞质取 1, P₂ 细胞质取 -1, P₁、P₂ 表示有显著细胞质差异的纯系亲本; x_{1j}, x_{2j}, x_{3j} 和 x_{4j} 分别为 a, d, i_{ac} 和 i_{dc} 的系数,取决于第 j 个体 QTL 基因型以及细胞质类型,定义见表 1; e_j 为剩余误差,具有 e_j ~ N(0, σ_e²), σ_e² 为剩余方差。

记 X_j = (1 x_{cj} x_{1j} x_{2j} x_{3j} x_{4j}) 为一行向量, b = (b₀ c a d i_{ac} i_{dc})^T, 则模型 (1) 可以矩阵语言表示为:

$$y_j = X_j b + e_j \quad (2)$$

模型 (1) 为具有缺失观察值 x_{1j}、x_{2j}、x_{3j} 和 x_{4j} 的广义线性模型。根据不同的细胞质类型和 QTL 基因型, y_j 具有如下条件分布: y_j | QQ ~ N(b₀ + x_{cj}c + a + x_{cj}i_{ac}, σ_e²), y_j | Qq ~ N(b₀ + x_{cj}c + d + x_{cj}i_{dc}, σ_e²), y_j | qq ~ N(b₀ + x_{cj}c - a - x_{cj}i_{ac}, σ_e²)。

表 1 个体基因型及基因型值组成分量
Tab. 1 Individual genotype and genotype value composition component

个体基因型 Individual genotype	加性效应 Additive effect <i>a</i>	显性效应 Dominant effect <i>d</i>	加性×细胞质上位性 A × C interaction <i>i_{ac}</i>	显性×细胞质上位性 D × C interaction <i>i_{dc}</i>
<i>QQ</i>	1	0	<i>x_{cj}</i>	0
<i>Qq</i>	0	1	0	<i>x_{cj}</i>
<i>qq</i>	-1	0	- <i>x_{cj}</i>	0

1.4.2 参数的极大似然估计:由于本研究采用 F_2 和 F'_2 组成的混合群体,因此存在 2 种细胞质背景,3 种 QTL 基因型。以 p_{kj} 表示第 j 个体为第 $k(k = 1, 2, 3)$ 种基因型的条件概率,该概率可用双侧标记基因型或整个基因组上所有标记基因型联合推得^[15]。由于这些概率与该个体的数量性状表型值无关,故又称之为 QTL 的先验概率。则第 j 个体观察值 y_j 为一混合分布,具有概率密度:

$$f(y_j) = \sum_{k=1}^3 p_{kj} \varphi(y_j, \mathbf{H}_{j(k)} b, \sigma_e^2) \quad (3)$$

其中 $\varphi(\cdot)$ 为观察值 y_j 的正态条件概率密度函数,

$\mathbf{H}_{j(k)}$ 为矩阵 $\mathbf{H}_j = \begin{bmatrix} 1 & x_{c_j} & 1 & 0 & x_{c_j} & 0 \\ 1 & x_{c_j} & 0 & 1 & 0 & x_{c_j} \\ 1 & x_{c_j} & -1 & 0 & -x_{c_j} & 0 \end{bmatrix}$ 的第 k 行向量。此时,分离群体中 n 个独立观察值的联合对数似然函数为:

$$\ln L = \sum_{j=1}^n \ln f(y_j) \quad (4)$$

(4)式参数包括 b 和 σ_e^2 , 其在 x_{1j} 、 x_{2j} 、 x_{3j} 和 x_{4j} 缺失时的极大似然估计为

$$\hat{b} = \left[\sum_{j=1}^n E(X_j^T X_j) \right]^{-1} \left[\sum_{j=1}^n E(X_j^T Y_j) \right] \quad (5)$$

$$\hat{\sigma}_e^2 = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n E(Y_j - X_j b)^2 \quad (6)$$

以上二式中的“E”表示有关缺失变量的期望值,其计算方法概述如下:

$$\begin{cases} E(X_j^T X_j) = \sum_{k=1}^3 p_{kj}^* H_{j(k)}^T H_{j(k)} \\ E(X_j^T Y_j) = \sum_{k=1}^3 p_{kj}^* H_{j(k)}^T Y_j \\ E(Y_j - X_j b)^2 = \sum_{k=1}^3 p_{kj}^* (Y_j - H_{j(k)} b)^2 \end{cases} \quad (7)$$

其中 p_{kj}^* 表示第 j 个体的 3 种可能 QTL 基因型的后验概率。依贝叶斯公式计算为:

$$p_{kj}^* = \frac{p_{kj} f_{kj}}{\sum_{h=1}^3 p_{hj} f_{hj}} \quad (8)$$

进而有 EM 算法实现的极大似然估计步骤如下:

(1) 给出各参数的初始值 $b^{(0)}$ 和 $\sigma_e^{2(0)}$ 。

(2) E-步:首先根据公式(8)计算出第 j 个体 3 种 QTL 基因型的后验概率 p_{kj}^* 。然后根据公式(7)计算各期望值。

(3) M-步:根据公式(5)和(6)进行参数的极大似然估计,得 $\hat{b}^{(1)}$ 和 $\hat{\sigma}_e^{2(1)}$, 完成 1 轮迭代。

(4) 重复(2)和(3)两步,直至收敛为止。收敛时的参数估计值即为相应参数的极大似然估计值。

1.4.3 似然比检验:本研究主要进行两方面检验,首先是是否有无 QTL 的检验,其次是关于该 QTL 是否存在核质交互作用的检验,具体如下:

(1) 无效假设 $H_0: a = d = i_{ac} = i_{dc} = 0$, 即在某一假定位置无 QTL;其备择假设 $H_1: a, d, i_{ac}, i_{dc}$ 至少有一个不为零,即存在 QTL。在 H_0 假设下,模型(1)被缩减为 $y_j = b_0 + x_{c_j} c + e_j$ 。此时仅有参数 $b = (b_0 \ c)^T$ 和 σ_e^2 , 其极大似然估计值为:

$$\begin{cases} \hat{b} = \left[\sum_{j=1}^n (X_j^T X_j) \right]^{-1} \left[\sum_{j=1}^n (X_j^T Y_j) \right] \\ \hat{\sigma}_e^2 = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (Y_j - X_j b)^2 \end{cases} \quad (9)$$

上式中的 $X_j = (1 \ x_{c_j})$ 。获得相关参数估计值后,计算 H_0 假设下的对数似然函数值 L_0 为:

$$\ln L_0 = \sum_{i=1}^n \ln f(y_i)$$

其中

$$f(y_j) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_e^2}} e^{-\frac{1}{2\sigma_e^2}(y_j - b_0 - x_{c_j} c)^2}$$

而 H_1 下的对数似然函数 $\ln L_1$, 则以模型(1)中相应参数的极大似然估计值代入(4)式计算获得,从而有似然比测验统计量:

$$LR = -2(\ln L_0 - \ln L_1) \quad (10)$$

用于测验 H_0 , 该统计量服从自由度为 4 的 χ^2 分布。

(2) 无效假设 $H_3: i_{ac} = i_{dc} = 0$, 即检测 QTL 与细胞质没有互作效应, 此时模型(1)缩减为: $y_j = b_0 + x_{ej}c + x_{1j}a + x_{2j}d + e_j$, 要估计的参数为 b_0, c, a, d 和 σ_e^2 。 H_3 下的对数似然函数记为 $\ln L_3$ 。则有似然比测验统计量:

$$LR = -2(\ln L_3 - \ln L_1) \quad (11)$$

该统计量服从自由度为 2 的 χ^2 分布。

1.4.4 核质互作 QTL 定位: 在进行 QTL 定位和核质上位性分析时, 首先利用(9)进行全基因组搜索, 获得 QTL 的似然图谱, 并以此推断各染色体上是否存在 QTL, 以及各个 QTL 可能的位置, 然后进一步进行似然比检验, 确定该 QTL 是否存在显著的基因型效应, 以及 QTL 与细胞质遗传物质是否存在上位性效应。本研究以 LOD 值 3.0 为显著性的阈值。

2 结果

2.1 细胞质效应差异显著性分析

细胞质效应分析, 采用正反交之间比较, 胆固醇

相关性状指标的细胞质效应分析见表 2。由表 2 可见, 仅 HDL 在不同的细胞质背景下呈现出显著的差异 ($P < 0.05$), 该结果暗示了细胞质效应的存在, 为进一步进行核质互作 QTL 分析奠定了基础。需要指出的是, 细胞质效应不显著, 并不表示不存在 QTL 与细胞质背景的互作效应。

2.2 核质互作 QTL 定位

图 2 ~ 图 4 展示了 3 个性状全基因组扫描的结果, 该结果表明, CHOL 在第 9 染色体上存在一个 QTL, HDL 在第 2, 4, 6 染色体上共有 4 个 QTL, nonHDL 在第 9 染色体上存在 1 个 QTL, 各个 QTL 的参数估计见表 3。采用上述显著性检验方法, 对各个 QTL 是否存在显著核质互作效应进行了检验, 表中 LOD1 为 QTL 似然比检验统计量, LOD2 为 QTL 与细胞质交互作用似然比检验统计量, 该统计量大于 3.0 表示, 存在 QTL 或存在显著的核质互作效应。结果表明在第 6 染色体上, 影响 HDL 的一个 QTL 存在显著核质效应, 且以加性与细胞质互作效应为主。在第 9 染色体上, 影响 CHOL 的 QTL 也存在较大的核质互作效应, 尽管没有通过显著性检验, 仍然提示可能存在核质交互作用。

表 2 F_2 群体血浆总胆固醇、高密度脂蛋白、非高密度脂蛋白浓度分析
Tab.2 Phenotypic analysis of CHOL, HDL, nonHDL concentration in F_2 populations

性状 Traits	组合 Cross type	样本容量 Sample size	平均值 Mean (mg/dL)	标准差 Standard deviation (mg/dL)	c 值 c value	t 值 t value	p 值 p value
CHOL	(CAST × D2) × (CAST × D2)	76	236.13	92.10	-5.36	-0.91	0.18
	(D2 × CAST) × (D2 × CAST)	202	246.86	86.12			
HDL	(CAST × D2) × (CAST × D2)	76	77.92	26.42	-5.74	-2.33	0.02
	(D2 × CAST) × (D2 × CAST)	202	89.41	39.73			
nonHDL	(CAST × D2) × (CAST × D2)	76	160.37	91.33	1.46	0.25	0.81
	(D2 × CAST) × (D2 × CAST)	202	157.45	87.09			

表 3 核质互作 QTL 定位结果
Tab.3 Results of nuclear-cytoplasmic interaction QTL mapping

性状 Traits	染色体 Chromosome	位置(置信区间) Location (CI)	LOD1	加性效应 Additive effect	显性效应 Dominant effect	LOD2	加性 × 细胞 质互作 A × C interaction	显性 × 细胞 质互作 D × C interaction	H^2 (%)
CHOL	9	14.00(0 ~ 57)	7.84	43.67	0.15	1.28	7.48	-1.36	14.8
HDL	2	52.00(33 ~ 65)	5.95	-13.30	-16.45	0.06	-0.99	-1.62	11.5
	4	11.00(0 ~ 48)	6.64	17.91	-5.23	0.11	1.74	-1.95	13.4
	6	54.00(41 ~ 74)	4.89	-10.38	-2.78	1.25	-8.36	-1.25	8.3
	6	70.00(41 ~ 74)	5.56	-9.75	-2.59	3.51	-8.26	4.81	7.9
nonHDL	9	3.00(0 ~ 35)	4.86	34.92	-2.25	0.11	2.12	-5.60	12.7

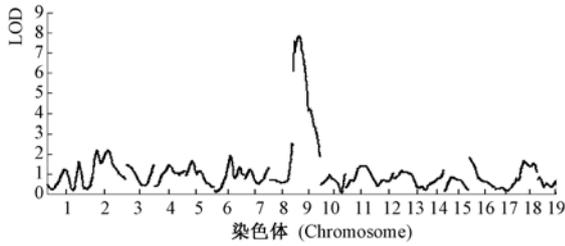


图 2 小鼠总胆固醇量各连锁群 QTL 定位的似然图谱

Fig. 2 The likelihood map of each linkage group QTL mapping of CHOL in the mice

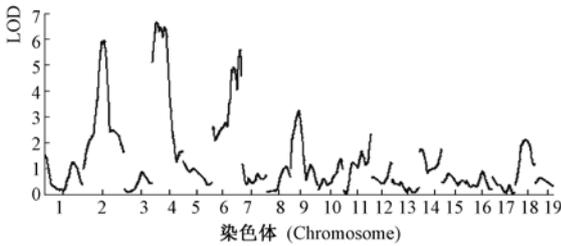


图 3 小鼠高密度脂蛋白各连锁群 QTL 定位的似然图谱

Fig. 3 The likelihood map of each linkage group QTL mapping of HDL in the mice

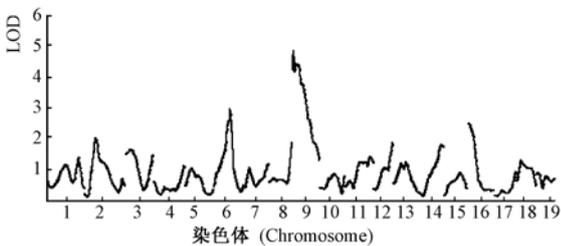


图 4 小鼠非高密度脂蛋白各连锁群 QTL 定位的似然图谱

Fig. 4 The likelihood map of each linkage group QTL mapping of non-HDL in the mice

3 讨论

本研究改进了业已构建的核质互作统计遗传模型,增加了对核质效应的检验,有利于发掘具有显著核质互作效应的基因。利用公共数据库的数据,分析了小鼠正反 F2 家系数据,不仅验证了前任研究的结果,而且进一步明确了有关 QTL 的核质互作作用,为进一步解释相关性状的核质互作机制奠定了初步的研究结果。

在前人的研究结果中^[16-18],对 CHOL, HDL 和 nsn-HDL 3 个性状,采用常用的区间作图方法共定位到了 6 个 QTL。它们分别是影响 CHOL 的 QTL,

位于第 9 染色体第 8 cM 位置的 *Chol6*;影响 HDL 的 4 个 QTL,分别位于第 2 染色体上 48 cM 处 *Hdl1*,第 4 染色体的 20 cM 处 *Hdlq10*,以及第 6 染色体的 48 cM 处的 *Hdl11*,和 68 cM 位置上的 *Hdl12*;影响 non-HDL 的 QTL,位于第 9 染色体 8 cM 处 *Chol6*。本研究 QTL 的定位于上述 QTL 定位结果相似,特别是在 QTL 位置的置信区间上相互重叠。这证明了本研究的模型方法以及分析结果正确性,也说明了这些 QTL 的事实存在。因此,本研究的意义在于,采用新的统计遗传模型发掘现有数据,并得出新的结论,为进一步全面深入了解小鼠复杂性状的遗传机制奠定基础。

参考文献:

[1] Malmberg RL, Held S, Waits A, et al. Epistasis for fitness-related quantitative traits in *Arabidopsis thaliana* grown in the field and in the greenhouse [J]. *Genetics*, 2005, 171(4):2013-2027.

[2] Hua J, Xing Y, Wu W, et al. Single-locus heterotic effects and dominance by dominance interactions can adequately explain the genetic basis of heterosis in an elite rice hybrid [J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2003, 100(5):2574-2579.

[3] Allen JO. Effect of teosinte cytoplasmic genomes on maize phenotype [J]. *Genetics*, 2005, 169(2):863-880.

[4] Rand DM, Haney RA, Fry AJ. Cytonuclear coevolution; the genomics of cooperation [J]. *Trends Ecol Evol*, 2004, 19(12):645-653.

[5] Roubertoux P L, Sluyter F, Carlier M, et al. Mitochondrial DNA modifies cognition in interaction with the nuclear genome and age in mice [J]. *Nat Genet*, 2003, 35(1):65-69.

[6] Carlborg O, Haley CS. Epistasis; too often neglected in complex trait studies [J]. *Nature Rev Genet*, 2004, 5(8):618-625.

[7] Tang Z, Wang X, Hu Z, et al. Genetic dissection of cytonuclear epistasis in line cross [J]. *Genetics*, 2007, 177:669-672.

[8] Hang Y, Jiang B, Zhu J, et al. Bayesian models for detecting epistatic interactions from genetic data [J]. *Ann Hum Genet*, 2011b, 75(1):183-93.

[9] 王曦, 李红霞, 王靖宇. 鼠数量性状 QTL 定位的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2006, 16(4):249-254.

[10] Valdar W, Solberg LC, Gauguier D, et al. Genetic and environmental effects on complex traits in mice [J]. *Genetics*, 2006, 174:959-984.

[11] 周淑佩, 张晓红, 刘国庆, 等. 混合性高甘油三酯/高胆固醇血症小鼠模型的培育 [J]. *中国比较医学杂志*, 2005, 15(6):368-371.

[12] 杨小毅, 杨永宗, 谭健苗, 等. 一种纯系小鼠动脉粥样硬化病理模型的建立 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 1996, 4(1):54-57.

- [4] 王齐,陈晓宇,刘梅梅,等. 二苯乙炔苷对沙鼠脑缺血/再灌注引发海马损伤的保护作用 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2013, 31(2):180-183.
- [5] 徐勇民,周美鸿,郑艳萍,等. 二苯乙炔苷预适应对脑缺血-再灌注损伤大鼠细胞凋亡的保护作用 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2013, 53(5):13-16.
- [6] Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment [J]. 2002,43(3):219-227.
- [7] Katsumato E, Ozaki T, Yototano N, et al. The expression of glial fibrillary acid protein (GFAP)mRNA in EL mouse brain [J]. Epilepsia, 1997, 38(16):61.
- [8] Kaplan MS, Hinds JW. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs [J]. Science, 1977, 197(4308):1092-1094.
- [9] Scharfman HE, Goodman JH, Sollas AL. Granule-like neurons at the hilar/CA3 border after status epilepticus and their synchrony with area CA3 pyramidal cells: functional implications of seizure-induced neurogenesis [J]. J Neurosci, 2000, 20: 6144-6158.
- [10] 张义伟,肖培伦,吕玥,等. 癫痫发作后成鼠及幼鼠海马神经发生的改变 [J]. 神经解剖学杂志, 2013, 29(6):681-685.
- [11] Lledo PM, Alonso M, Grubb MS. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits [J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(3):179-193.
- [12] Santos T, Maia J, Agasse F, et al. Nanomedicine boosts neurogenesis: new strategies for brain repair [J]. Integr Biol (Camb), 2012, 4(9):973-981.

[修回日期]2014-07-21

(上接第 47 页)

- [13] Allain CC, Poon LS, Chan CS, et al. Enzymatic determination of total serum cholesterol [J]. Clin Chem,1974, 20:470-475.
- [14] Roeschlau P, Bernt E, Gruber W. Enzymatic determination of total cholesterol in serum [J]. Z Klin Chem Klin Biochem, 1974, 12(9):403-407.
- [15] Xu C, He X, Xu S. Mapping quantitative trait loci underlying triploid endosperm traits [J]. Heredity, 2003, 90(3):228-235.
- [16] Lyons MA, Wittenburg H, Li R, et al. Quantitative trait loci that determine lipoprotein cholesterol levels in DBA/2J and CAST/Ei inbred mice [J]. J Lipid Res,2003, 44(5):953-967.
- [17] Lyons MA, Wittenburg H, Li R, et al. Lith6: a new QTL for cholesterol gallstones from an intercross of CAST/Ei and DBA/2J inbred mouse strains [J]. J Lipid Res, 2003, 44(9):1763-1771.
- [18] Li R, Lyons MA, Wittenburg H, et al. Combining data from multiple inbred line crosses improves the power and resolution of quantitative trait loci mapping [J]. Genetics,2005, 169(3):1699-1709.

[修回日期]2014-07-23

(上接第 53 页)

- [22] Zhang JT. New progress in the study of ginsenoside Rg1 and Rb1 [C]. The 14th Symposium on Natural Products Research, 1999: 1-4.
- [23] Tinsley MR, Quinn JJ, Fanselow MS. The role of muscarinic and nicotinic cholinergic neurotransmission in aversive conditioning: comparing Pavlovian fear conditioning and inhibitory avoidance [J]. Learn Mem, 2004, 11(1):35-42.
- [24] 黎阳,张铁军,刘素香,等. 人参化学成分和药理研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(1):164,附1,附2.

[修回日期]2014-08-24