

## 平顶猴在 HIV/AIDS 动物模型中的应用及研究进展

雷爱华<sup>1,2</sup>, 庞伟<sup>1</sup>, 张高红<sup>1</sup>, 郑永唐<sup>1,2,3,4,\*</sup>

1. 中国科学院和云南省动物模型与人类疾病机理重点实验室, 中国科学院昆明动物研究所, 云南 昆明 650223;
2. 中国科学院大学, 北京 100049;
3. 中国科学院昆明灵长类研究中心, 云南 昆明 650223;
4. 中国科学院昆明动物研究所-香港中文大学生物资源与疾病分子机理联合实验室, 云南 昆明 650223

**摘要:** 非人灵长类动物模型在 HIV-1 致病机制研究以及抗 AIDS 药物和疫苗研发中具有重要作用。由于缺乏 HIV-1 直接感染的动物, SIV/SIV 猕猴模型是目前 AIDS 研究中应用最为广泛的动物模型。虽然 SIV/SIV 猕猴模型与人 AIDS 具有一定的相似性, 但 SIV/SIV 与 HIV-1 间的遗传差异较大, 致使 SIV/SIV 猕猴模型存在很多局限性。创建合适的非人灵长类动物模型仍然是 HIV/AIDS 研究中的热点和难点。平顶猴是目前唯一可以被 HIV-1 感染的旧大陆猴, 在 HIV-1 静脉传播和性传播模型研究中具有许多优势。该文综述了 SIV、HIV、SHIV 和 HSIV 通过静脉和黏膜途径感染平顶猴的特征, 并简要介绍了病毒在平顶猴细胞中复制的分子机制以及建立平顶猴 AIDS 模型的限制因素和前景。

**关键词:** HIV; SIV; SHIV; HSIV; 平顶猴; 动物模型

中图分类号: Q291; Q959.848 文献标志码: A 文章编号: 0254-5853-(2013)02-0077-12

## Use and research of pigtailed macaques in nonhuman primate HIV/AIDS models

Ai-Hua LEI<sup>1,2</sup>, Wei PANG<sup>1</sup>, Gao-Hong ZHANG<sup>1</sup>, Yong-Tang ZHENG<sup>1,2,3,4,\*</sup>

1. Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms of the Chinese Academy of Sciences & Yunnan Province, Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China
2. University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China
3. Kunming Primate Research Center, Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China
4. KIZ-CUHK Joint Laboratory of Bioresources and Molecular Research of Common Diseases., Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China

**Abstract:** Nonhuman primate animal models play an important role in studying HIV-1 pathogenesis, developing antiviral drugs and vaccines. Due to the lack of animals that can be directly infected with HIV-1, SIV/SIV-infected macaques have been widely used in AIDS research. Although these models are somewhat similar to human AIDS, there are many limitations due to genetic differences between SIV/SIV and HIV-1. Developing a suitable nonhuman primate animal model is still an important topic in HIV/AIDS research. The pigtailed macaque is the only primate in Old World monkeys that can be infected with HIV-1 and offer many benefits as HIV-1 intravenous and sexual transmission models. Here we reviewed the characteristics of pigtailed macaque models infected by SIV, HIV, SHIV, and HSIV via intravenous and mucosal routes. In addition, we briefly introduced the molecular mechanisms of viral replication in pigtailed macaque cells, and discussed the limitations and prospects of pigtailed macaque models in AIDS research.

**Keywords:** HIV; SIV; SHIV; HSIV; Pigtailed macaques; Animal models

非人灵长类(nonhuman primates, NHP)动物在组织结构、免疫、生理和代谢等方面与人类非常相

似, 对于研究 HIV/AIDS 传播和致病机制以及抗 AIDS 药物和疫苗具有不可替代的作用(Li et al,

收稿日期: 2012-11-27; 接受日期: 2013-01-07

基金项目: 国家自然科学基金 (81172876, U0832601, 81273251, U1202228); 国家重大科学计划 (2012CBA01305); 国家科技重大专项 (2013ZX10001-002)和中国科学院知识创新工程重要方向 (KSCX2-EW-R-13)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhengyt@mail.kiz.ac.cn

第一作者简介: 雷爱华, 男, 硕士研究生, 主要从事 AIDS 灵长类动物模型研究。

2007a; Zhang et al, 2007; Van Rompay, 2012; Zhu et al, 2010)。在 NHP 动物中, 黑猩猩(chimpanzee, *Pan troglodytes*)和长臂猿(gibbon, *Nomascus nasutus*)能被 HIV-1 感染, 但感染后不发病; 且由于它们是濒危珍贵动物, 作为 AIDS 模型动物受到了极大限制。旧大陆猴(Old World monkey)中的猕猴(*rhesus macaques*, *Macaca mulatta*)和食蟹猴(*cynomolgus macaques*, *Macaca fascicularis*)均不能被 HIV-1 感染, 而能被猴免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)和人/猴嵌合免疫缺陷病毒(simian-human immunodeficiency virus, SHIV)所感染, 感染后会出现类似人 AIDS 症状。目前, SIV/SHIV 猕猴模型是最常用的 AIDS 动物模型(Ambrose et al, 2007)。然而, SIV/SHIV 与 HIV-1 之间存在较大的遗传差异, 在评价药物及疫苗有效性和安全性上存在局限性(Ambrose et al, 2007; Van Rompay, 2012; Zhang et al, 2007)。因此, 构建合适的 NHP 动物模型仍然是 HIV/AIDS 研究中的热点和难点。

平顶猴(pigtailed macaques), 又称豚尾猴, 是目前唯一报道可以被 HIV-1 感染的旧大陆猴(Agy et al, 1992; Hu, 2005), 作为 HIV/AIDS 模型动物具有许多优势。本文综述了平顶猴在 HIV/AIDS 动物模型上的研究进展及其相关分子机制, 阐述了 SIV、HIV、SHIV 和 HSIV 通过不同途径感染平顶猴的特点, 并结合我们实验室的工作探讨了平顶猴 AIDS 模型的限制因素和前景。

## 1 平顶猴 HIV/AIDS 动物模型的优点

猴科猕猴属的平顶猴、猕猴(包括印度猕猴和中国猕猴)和食蟹猴是目前 HIV/AIDS 研究中应用最为广泛的 NHP 动物(Baroncelli et al, 2008; Hatzioannou & Evans, 2012)。平顶猴在~500 万年前与猕猴和食蟹猴从进化上产生了分歧, 而猕猴和食蟹猴之间则在 240 万年后才出现分歧(Baroncelli et al, 2008; Morales & Melnick, 1998)。2001 年动物分类学家将平顶猴中的 3 个亚种提升为 3 个不同的种: 巽他平顶猴 (*sunda pigtailed macaques*, *M. nemestrina*)、北平顶猴 (*northern pigtailed macaques*, *M. leonina*) 和明打威猴 (*mentawai macaques*, *M. pagensis*) (Groves, 2001; Gippoliti, 2001; Kuang et al, 2009)。在地理分布上, 巽他平顶猴(*M. nemestrina*)主要分布于马来西亚半岛南部、苏门答腊及波罗

洲; 明打威猴 (*M. pagensis*)主要生活在明打威群岛; 北平顶猴 (*M. leonina*)主要栖息在我国云南西南部和西藏东南部以及缅甸、泰国、马来半岛和印度支那地区等地(Rosenblum et al, 1997)。目前尚无这 3 种平顶猴对 SIV/HIV 病毒易感性是否存在差异的研究报道。迄今为止, 几乎所有 SIV/HIV 感染平顶猴模型的研究报道使用的平顶猴均为巽他平顶猴 (*M. nemestrina*)。

与猕猴和食蟹猴相比, 平顶猴在 HIV/AIDS 动物模型方面具有许多优势。首先, 在 HIV-1 性传播模型方面, 平顶猴体型较大, 生殖道组织结构及月经周期与人很相似, 全年均可繁殖, 非常适合作为性传播疾病模型动物(Patton et al, 2009)。尽管食蟹猴全年可繁殖, 但是其体型较小, 阴道腔和子宫颈直径也较小, 给阴道镜检查和多次活检带来了很大的困难(Patton et al, 2004)。猕猴的繁殖则具有明显的季节性。目前, 平顶猴在阴道毛滴虫, 沙眼衣原体等性传播疾病的相应模型已经建立(Patton et al, 2001; Patton et al, 2006)。鉴于其它性传播疾病会增加 HIV-1 感染人的风险, Henning et al (2011)首次成功建立了 SHIV<sub>SF162P3</sub>、沙眼衣原体与阴道毛滴虫的共感染平顶猴模型, 临床症状与人类似, 为平顶猴在杀微生物剂等方面的应用提供了技术支持。其次, 在 HIV-1 静脉传播模型方面, 由于病毒限制因子 TRIM5 $\alpha$  的存在, 猕猴和食蟹猴对 HIV-1 感染存在一种进入后限制感染的现象(Strelmlau et al, 2004)。与猕猴和食蟹猴不同, 平顶猴可被 HIV-1 感染(Agy et al, 1992; Bosch et al, 2000)。我们实验室首次发现平顶猴不表达限制 HIV-1 复制的 TRIM5 $\alpha$  蛋白, 而是形成 TRIM5-CypA 融合模式, 且融合产物不限制 HIV-1 的复制, 在细胞和分子水平上证实了北平顶猴是较理想的艾滋病模型动物(Cao et al, 2012; Kuang et al, 2009; Liao et al, 2007)。此外, 近年来发现平顶猴对 simian tropic (st) HIV-1 和 HSIV-vif 易感(Hatzioannou et al, 2009; Hatzioannou & Evans, 2012; Thippeshappa et al, 2011), 预示平顶猴在 HIV-1/AIDS 动物模型的研究中具有较好前景。

## 2 HIV/AIDS 平顶猴模型

当前, 静脉吸毒和黏膜传播(同性传播和异性传播)是 HIV-1 传播的两种主要途径。在感染途径方面, Zhou et al (2013)发现通过血液途径感染的

HIV-1 患者比通过黏膜途径感染的患者具有更强的 T 细胞免疫应答。然而, 在猴 AIDS 模型上, 一些研究发现静脉和黏膜感染两种途径对于感染后病毒载量和 CD4<sup>+</sup> T 细胞的变化影响不大 (Batten et al, 2006; Laurén et al, 2006)。同时也有研究发现 HIV/SIV 的接种途径会影响病毒在体内的遗传变异及致病性 (Couedel-Courteille et al, 2003; Ambrose et al, 2001)。这也许与不同病毒感染不同非人灵长类动物有关。以下重点介绍 SIV、HIV、SHIV 和 HSIV 通过不同途径感染平顶猴的特征及模型的应用价值。

## 2.1 SIV 感染平顶猴

现已发现有~40 种物种特异性 (species

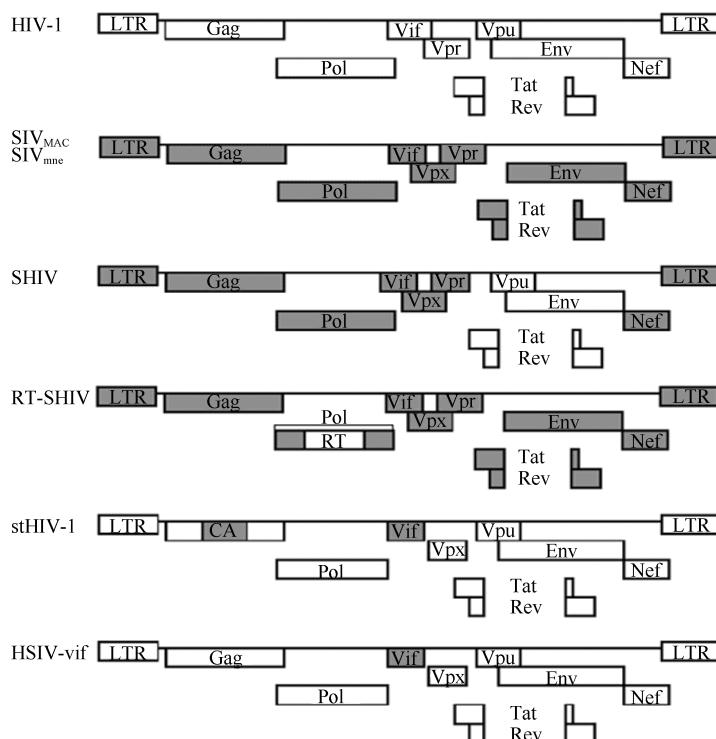


图 1 不同免疫缺陷病毒的基因结构 (经 Elsevier 许可, 修改自 Ambrose et al, 2007)

Figure 1 Genome structure of various immunodeficiency viruses (Adapted from Ambrose et al, 2007 with permission from Elsevier)

早在 1988 年, 科学家就发现从 SIV 感染的平顶猴淋巴结中分离出的 SIV<sub>mne</sub> 能感染平顶猴, 感染的平顶猴出现腹泻、贫血和消瘦等症状 (Benveniste et al, 1988)。迄今为止, 研究者已利用多种 SIV 建立平顶猴感染模型。例如, SIV<sub>agm</sub> 感染平顶猴能引起其 CD4<sup>+</sup> T 细胞数减少, 最终出现猴 AIDS 症状 (Goldstein et al, 2005)。同时, 研究发现 SIV<sub>smm</sub> 的变异株 SIV<sub>smmPBj14</sub> 感染平顶猴后, 在 10~14 d 内平顶猴会出现 CD4<sup>+</sup> T 细胞数量快速下降、腹泻和消瘦等致死性综合征 (O'Neil et al, 1999), 而 HIV-1 感

specifity) 的 SIV 存在于不同的非洲猴中, 在进化和来源上至少可以分为 SIV<sub>sm</sub>、SIV<sub>agm</sub>、SIV<sub>gsn</sub>、SIV<sub>cpz</sub>、SIV<sub>lhoest</sub>、SIV<sub>col</sub> 和 SIV<sub>mnd</sub> 等 7 大支系 (Klatt et al, 2012b)。SIV 感染其自然宿主后, 尽管宿主体内的病毒载量较高但通常不发病 (Hatzioannou & Evans, 2012; Klatt et al, 2012b)。SIV 和 HIV-2 的基因组序列相似性为~80%, 而与 HIV-1 的基因组序列相似性仅为 45% (Baroncelli et al, 2008), SIV 与 HIV-1 的基因结构图如图 1。由于 SIV 感染的猕猴出现肠系膜淋巴结处记忆 CD4<sup>+</sup> T 细胞减少和 AIDS 样临床症状 (Lackner & Veazey, 2007), 因而被大量用于 AIDS 研究。

染者是在感染晚期由于免疫缺陷而出现各种 AIDS 临床症状。由于 SIV<sub>smmPBj14</sub> 感染的平顶猴与人 AIDS 在发病时间和致病机制上不同, 目前该模型研究较少。与 SIV<sub>smmPBj14</sub> 不同, SIV<sub>sun</sub> 和 SIV<sub>lhoest</sub> 静脉感染平顶猴能使平顶猴的外周血和淋巴结处 CD4<sup>+</sup> T 细胞数下降, 出现鸟分枝杆菌和卡氏肺囊虫等机会性感染, 但病毒载量与平顶猴的疾病进程无明显关联 (Beer et al, 2005), 与人 AIDS 情况不太一致。有些研究者发现 SIV<sub>mac</sub> 感染平顶猴后, 血浆中最高的病毒载量与 HIV-1 感染人的相当 (表 1), 外周血 CD4<sup>+</sup>

T 细胞逐渐下降, 与人感染 HIV-1 的情况很相似 (Batten et al, 2006; Klatt et al, 2012a; Smith et al, 2005)。Klatt et al (2012a) 在对 SIV<sub>mac239</sub> 静脉感染平顶猴动态过程的研究中发现, 平顶猴比猕猴的疾病进程要快, 平均分别为 42.17 周和 69.56 周, 其原因可能是由于平顶猴感染 SIV 前的免疫活化水平高于猕猴, 这与他们之前的研究结果较为一致 (Klatt et al, 2010)。而 Mason et al (2008) 发现 SIV 感染前平顶猴中心记忆 CD4<sup>+</sup> T 细胞数的多少与 SIV<sub>mac251</sub>

感染平顶猴的疾病进程快慢有关, 即感染前中心记忆 CD4<sup>+</sup> T 细胞数越少, 感染后平顶猴的发病进程越快。此外, SIV<sub>mac</sub> 感染平顶猴后疾病进程的快慢可能与平顶猴的自身免疫遗传背景有关。例如, Smith et al (2005) 研究发现平顶猴中 MHC-I 类分子 *Mane-A\*10* (将 SIV Gag KP9 抗原肽呈递给效应 T 细胞) 和猕猴中的 *Mamu-A\*01* 一样会抑制 SIV 在猴体内的复制。这些结果均说明 SIV 感染平顶猴的疾病进程可能受多方面因素影响。

表 1 HIV/AIDS 平顶猴模型的主要特征  
Table 1 Main characteristics of HIV/AIDS infection in pigtailed macaques

病毒(嗜性) Virus (Tropism)	途径 Route	剂量 Dose	感染数量/总数 (Number infected)/ (Total number)	最大 病毒载量 Peak viral load	调定点 病毒载量 Set point viral load	CD4 <sup>+</sup> T 细胞 CD4 <sup>+</sup> T cells	疾病进程及症状 Disease progression and syndromes	参考文献 References
SIV <sub>mac239</sub> (R5)	静脉 IV	$3 \times 10^3$ TCID <sub>50</sub>	9/9	6.28	4.67	持续 下降	6 只出现艾滋症状	Klatt et al, 2012a
SIV <sub>mac251</sub> (R5)	静脉 IV	40 TCID <sub>50</sub>	8/8	6.5-8.5	4.0-7.5	持续 下降	—	Smith et al, 2005
SIV <sub>mac251</sub> (R5)	直肠 IR	$8 \times 10^3$ TCID <sub>50</sub>	3/3	6.5-8.5	6.0-7.0	持续 下降	1 只出现艾滋症状	Kent et al, 2001
HIV-1 <sub>LAI</sub> (X4)	静脉 IV	$10^6$ TCID <sub>50</sub>	6/6	2.92	2.58	短暂 下降	—	Batten et al, 2006
HIV-1 <sub>N14-3</sub> &HIV-1 <sub>LAI</sub> (X4)	直肠 IR	$2 \times 10^6$ - $2 \times 10^7$ TCID <sub>50</sub>	3/5	0-3.83	—	短暂 下降	CD4/CD8 比例低	Bosch et al, 1997
HIV-2/287 (X4R5)	静脉 IV	$10 \text{ & } 10^5$ TCID <sub>50</sub>	6/6	7.0-8.5	—	快速 下降	很快发展至 AIDS 期	Looney et al, 1998
SHIV <sub>SF162P3</sub> (R5)	阴道 Ivag	$6 \times 10^3$ TCID <sub>50</sub>	8/8	6.76-8.40	<3.2-6.9	缓慢 下降	3 只控制了病毒的复制	Kent et al, 2005
SHIV <sub>mn229</sub> (X4)	直肠 IR	$2 \times 10^2$ - $2 \times 10^5$ TCID <sub>50</sub>	19/19	8.09	6.13	快速 下降	出现艾滋临床症状	Batten et al, 2006
SHIV <sub>89.6P</sub> (X4)	静脉 IV	$10^2$ TCID <sub>50</sub>	2/2	6.2-6.5	3.0-5.0	急速 下降	1 只猴快速发病	Pullium et al, 2001
SHIV <sub>KU-1</sub> (X4)	阴道 Ivag	$10^3$ TCID <sub>50</sub>	2/2	—	—	急速 下降	有艾滋症状并死亡	Joag et al, 1997
HIV <sub>NL-DT5R</sub> (X4)	静脉 IV	$1.9 \times 10^6$ TCID <sub>50</sub>	2/2	3.7-4.6	0-2.3	未下降	病毒血症持续数周, 未发病	Igarash et al, 2007
stHIV-1 <sub>sv</sub> & stHIV-1 <sub>2v</sub> (R5X4)	静脉 IV	$2 \times 10^6$ i.u.	4/4	5.0-6.0	1.0-4.0	轻微 下降	病毒血症持续半年, 未发病	Hatzioannou et al, 2009
HSIV-vif (X4)	静脉 IV	$10^5$ TCID <sub>50</sub>	4/4	4.1-5.0	1.7-3.0	未下降	病毒血症持续 1.5— 2 年, 但未发病	Thippeshappa et al, 2011

IV: 静脉; IR: 直肠; Ivag: 阴道; —: 无相关资料; 血浆病毒载量: 最大病毒载量通常出现在感染后第 2—3 周; 调定点病毒载量依照参考文献而定; 单个值表示平均病毒载量; 区间值表示病毒载量的范围。

IV: intravenously; IR: intrarectally; Ivag: intravaginally; —: no related information; plasma virus load ( $\log_{10}$  RNA copies/ml): peak viral load generally occurred 2-3 weeks following viral inoculation; set point viral load taken from references; single value denotes mean viral load; interval value denotes range of viral load.

总之, SIV 感染的平顶猴发病症状较明显, 与人 AIDS 相似。SIV<sub>mac</sub> 感染平顶猴模型现已被应用于 AIDS 发病机制, 药物和疫苗等方面的研究。此外, 有些 SIV<sub>mac239</sub> 感染平顶猴的疾病进程缓慢, 类似 HIV-1 感染者中的长期无进展者, 可作为 HIV-1/AIDS 研究中的长期不进展模型 (Klatt et al,

2012a)。不足的是, SIV 与 HIV-1 间遗传差异较大, 不能真实反应 HIV-1 蛋白在猴体内的功能。例如, SIV 不表达 HIV-1 的 Vpu 蛋白, 从而限制了 Vpu 基因相关功能和靶标的研究。同样, SIV 表达的 Vpx 蛋白在 HIV-1 中不表达。由于序列的差异性, 对 HIV-1 逆转录酶 (RT) 有抑制作用的非核苷类逆转

录酶抑制剂(NNRTIs)对 SIV<sub>mac</sub> RT 无抑制作用(Uberla et al, 1995)。此外, 由于囊膜蛋白及抗原表位的差异, 猴体内对抗 SIV 复制的天然和获得性免疫反应(中和抗体, CTL 反应)与 HIV-1 感染人所引起的免疫反应不尽不同 (Ambrose et al, 2007)。因此, SIV 感染模型用于 AIDS 研究具有局限性。

## 2.2 HIV 感染平顶猴

在寻找建立 HIV/AIDS 动物模型的过程中, Agy et al (1992)首次在体外使用不同的 HIV-1 感染平顶猴、猕猴和食蟹猴等的外周血单个核细胞(PBMC), 发现仅平顶猴 PBMC 对 HIV-1 易感; 用 HIV-1<sub>LAI</sub> 通过静脉成功感染的 2 只平顶猴在感染后能持续检测到 HIV-1 抗体并且从分离的 PBMC 中能培养出 HIV-1<sub>LAI</sub>。但是, 令人遗憾的是 HIV-1 感染的平顶猴 CD4<sup>+</sup> T 细胞数基本不变, 病毒载量很低且缺乏持续性, 亦不表现猴 AIDS 症状 (表 1)。为使 HIV-1 在平顶猴体内持续复制, Agy et al (1997) 试图通过 HIV-1<sub>NL4-3</sub> 和 HIV-1<sub>LAI</sub> 在多只平顶猴体内传代以得到致病力更强的毒株, 但未取得成功。Bosch et al (2000) 将 HIV-1 在新生平顶猴中传代, 结果 HIV-1 发生累积突变, 毒力得到提高, 但是猴 CD4<sup>+</sup> T 细胞数量无变化且病毒血症仍缺乏持续性。在免疫应答方面, Kent et al (1995)研究发现 HIV-1 感染平顶猴后 4~8 周就出现了针对 HIV-1 gag、env 和 nef 蛋白的细胞毒 T 细胞效应(CTL)并持续至 140 周。同时, 他们得出 HIV-1 特异的 T 淋巴细胞反应与 HIV-1 不能持续感染平顶猴有关(Kent et al, 1997)。这些研究结果说明细胞免疫对控制 HIV-1 在平顶猴中的复制发挥了重要作用。

与 HIV-1 感染平顶猴不同, HIV-2 静脉感染平顶猴后, CD4<sup>+</sup> T 细胞数明显下降且产生持续的病毒血症并出现人 AIDS 症状 (表 1)。强致病株 HIV-2<sub>287</sub> 静脉感染的平顶猴 CD4<sup>+</sup> T 细胞数在 2 个月时开始下降, 6~12 个月就发展到 AIDS 期 (Kuller et al, 2001)。相比之下, SIV<sub>sm</sub> 感染的猕猴 CD4<sup>+</sup> T 细胞数下降通常发生在感染后 4~12 个月, 发展到 AIDS 期则需要 1~3 a (Hirsch & Johnson, 1994)。HIV-1 感染者的 CD4<sup>+</sup> T 细胞数逐渐下降一般发生在感染后 7~10 a, 发展到 AIDS 期通常也在感染后 7~10 a, 而 HIV-2 感染者的病程很缓慢(Staprans & Feinberg, 2004)。HIV-2<sub>287</sub> 对平顶猴的致病力很强, 可用于 AIDS 急性致病机理的研究。此外, Pullium et al (2001)采用 HIV-2<sub>GB122</sub> 分别通过静脉和直肠感

染平顶猴, 平顶猴精浆中出现病毒的时间要比血液中出现病毒的时间晚 1~2 周, 且在病毒载量上低 10 倍。同时, 与通过静脉感染的平顶猴相比, 通过直肠感染的平顶猴精液中病毒的持续时间较短。这对于 HIV-1 静脉和性传播的预防研究具有重要意义。

综上所述, 迄今为止, 研究建立的 HIV-1 感染平顶猴是一个急性过程, 病毒血症缺乏持续性, 尚不能应用于 AIDS 药物和疫苗的研究。HIV-2 感染平顶猴是目前 HIV 感染旧大陆猴中唯一出现 AIDS 样症状的动物模型。由于 HIV-2 仅在西非局部地区流行, 致病力较弱, 因此对 HIV-2/AIDS 动物模型的研究较少。平顶猴不表达 TRIM5α 限制因子可能是其对 HIV 易感的一个重要原因 (Brennan et al, 2007; Kuang et al, 2009; Liao et al, 2007)。尽管已经发现宿主的细胞免疫对于控制病毒复制发挥重要作用, 但是在 HIV-1 感染平顶猴的后期, 病毒是否转为潜伏感染或是被宿主彻底清除仍有待进一步研究。

## 2.3 SHIV 感染平顶猴

由于 SIV 感染猕猴模型在评价艾滋病疫苗和药物的有效性方面存在较大局限性, 因此, 研究者采用分子克隆技术构建了以 SIV<sub>mac</sub> 为骨架嵌合 HIV-1 env、tat、rev 和 vpu 基因的 SIV-HIV 嵌合病毒 Env-SHIV(Shibata et al, 1991) (图 1)。为了评价逆转录酶抑制剂的有效性, Uberla et al (1995)构建了嵌入 HIV-1 RT 的 RT-SHIV, 并成功感染猕猴。近年来, 研究者通过将 SHIV 病毒在猴体内多次传代培养已经得到了诸如 SHIV<sub>89.6P</sub> (X4 型, env 来自 HIV-1<sub>89.6</sub>)、SHIV<sub>KU-1</sub> (X4 型, env 来自 HIV-1<sub>IIIB</sub>) 和 SHIV<sub>SF162P3</sub> (R5 型, env 来自 HIV-1<sub>SF162</sub>) 等强致病株 (Staprans & Feinberg, 2004)。SHIV 病毒可以通过静脉和黏膜两种途径感染平顶猴, 感染猴出现 CD4<sup>+</sup>T 细胞数下降和腹泻、消瘦等重要艾滋临床指标 (表 1)。SHIV<sub>SF162P3</sub> 感染猴的疾病进程较缓慢, 病毒载量与 HIV-1 感染人的较为接近, 因而被大量用于 HIV/AIDS 研究 (Staprans & Feinberg, 2004)。Vishwanathan et al (2011) 研究了反复低剂量 SHIV<sub>SF162P3</sub> 阴道途径攻毒感染平顶猴与其月经周期的关系, 发现在黄体后期(孕酮水平很高且局部免疫水平较低)平顶猴对 SHIV 易感。Polacino et al (2008) 将 R5 型的 SHIV<sub>SF162P4</sub> 采用静脉和黏膜两种途径感染平顶猴和猕猴, 发现平顶猴的病毒载量高于猕猴

且病毒血症持续时间较长,说明 SHIV 病毒对平顶猴更易感。此外, Shehu-Xhilaga et al (2007) 用 SIV<sub>mac251</sub> 静脉感染和 SHIV<sub>mn229</sub> 直肠感染平顶猴,发现在急性感染期后,平顶猴的睾丸和附睾组织均含有 SIV 和 SHIV 病毒。这对于研究 HIV-1 性传播机制和 HIV-1 传播的预防具有重要意义。Ambrose et al (2001) 则用 SHIV<sub>89.6</sub> 通过阴道和静脉两种途径感染平顶猴,发现通过阴道比通过静脉感染的平顶猴的前病毒载量峰值和 CD4<sup>+</sup> 细胞下降出现的时间要晚 1 周;在黏膜免疫应答方面,阴道途径感染的平顶猴黏膜 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应更快、黏膜抗 SHIV 抗体水平更高,而在系统免疫应答方面无差别。这说明病毒通过阴道感染宿主时,宿主产生了更强的抗病毒免疫反应。在 RT-SHIV 感染平顶猴模型方面,Jiang et al (2009) 研究发现 RT-SHIV(RT 来自 HIV-1<sub>HXB2</sub>) 对非核苷酸逆转录酶抑制剂(NNRTIs) 敏感且能够通过阴道途径感染平顶猴,可用于 NNRTIs 以及杀微生物剂和疫苗的研究。

总之, SHIV 在基因序列上比 SIV 更接近于

HIV-1, 在抗体研究和以囊膜蛋白为抗原的疫苗评价中具有明显的优势 (Ambrose et al, 2007; Zhang et al, 2007)。因此, SHIV 感染平顶猴模型在 AIDS 发病机制、疫苗和杀微生物剂研究等方面得到了广泛应用(Batten et al, 2006; Kent et al, 2005; Zhu et al, 2010)。然而, SHIV 是以 SIV 为骨架所构建,在序列上与 HIV-1 存在较大差异。因此, SHIV 感染平顶猴模型在研究 AIDS 发病机制及药物和疫苗等方面仍然具有一定的局限性。最近,相关研究采用焦磷酸测序技术研究了平顶猴和正常女性阴道菌群的组成及含量,发现平顶猴的阴道菌群与正常女性的阴道菌群之间存在差异 (Spear et al, 2012), 这为阴道菌群如何影响 SIV/SIV 通过阴道途径感染平顶猴的研究打下了基础。

#### 2.4 HSIV 感染平顶猴

近年来,研究者采用分子生物学手段对 HIV-1 和宿主的相互作用进行了深入研究,发现了一系列抗病毒的宿主限制因子,如 TRIM5、APOBEC3 及 SAMHD1 等(图 2)(Blanco-Melo et al, 2012)。其中,

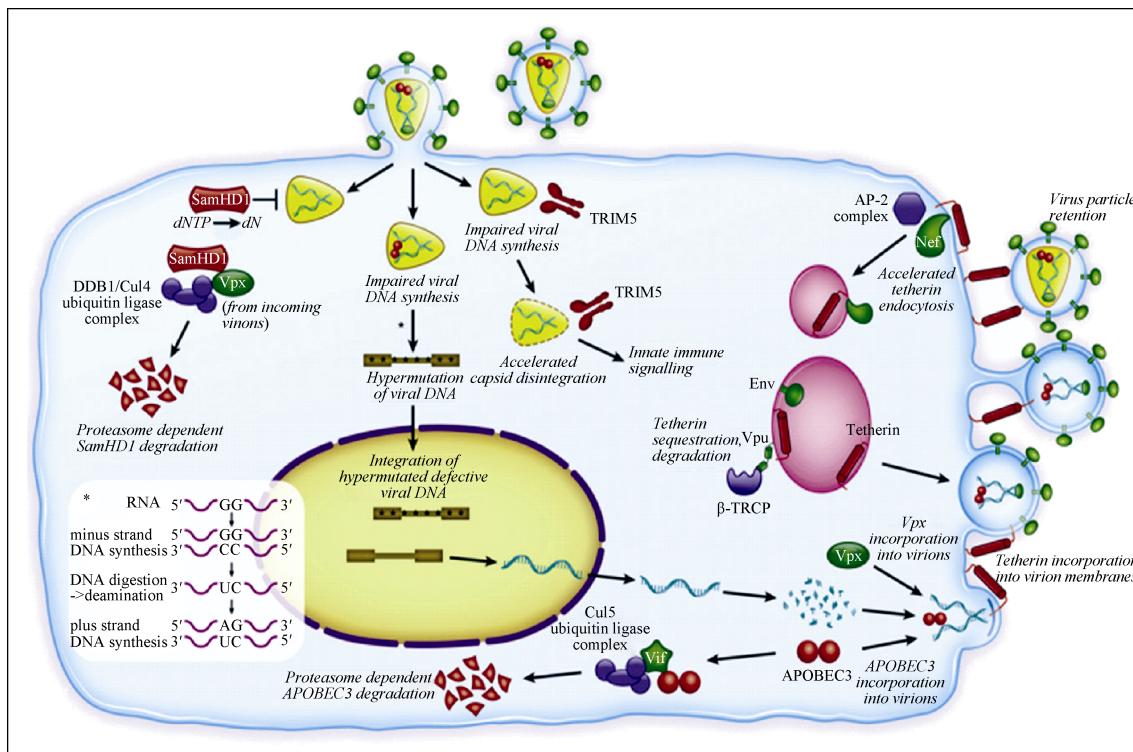


图 2 抗 HIV 和 SIV 的限制因子和拮抗它们的病毒蛋白 (经 Elsevier 许可, 引自 Blanco-Melo et al, 2012 )

Figure 2 Restriction factors that target HIV and SIV and their viral antagonists

(Cited from Blanco-Melo et al, 2012 with permission from Elsevier)

图中描述了限制因子作用于逆转录病毒复制周期的关键机制和拮抗它们起作用的病毒辅助蛋白。插入框中为 APOBEC3 介导的超突变过程。

Key mechanisms by which restriction factors directly act upon the retroviral replication cycle, and their counteraction by viral accessory proteins, are depicted. Process of APOBEC3-mediated hypermutation is indicated in the inset panel.

三模体蛋白 5 $\alpha$  (tripartite motif protein 5 $\alpha$ , TRIM5 $\alpha$ ) 和载脂蛋白 B mRNA 编辑酶 3G 和 3F (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme 3G and 3F, APOBEC3G/3F) 是 3 个主要的限制因子。猕猴 TRIM5 $\alpha$  能识别 HIV-1 并与 HIV-1 衣壳蛋白相互作用, 限制 HIV-1 在猕猴细胞中的复制 (Stremlau et al, 2004)。APOBEC3G 和 APOBEC3F 为胞嘧啶脱氨酶, 在病毒逆转录时可以将其 cDNA 的胞嘧啶(C)脱氨为尿嘧啶(U), 使前病毒发生超突变, 抑制病毒的复制作用, 而这一作用可被病毒的辅助蛋白 Vif (virion infectivity factor) 所拮抗且拮抗作用具有物种特异性(species-specificity)。HIV-1 的 Vif 蛋白能够拮抗人的 APOBEC3G/F, 而不能拮抗猴的 APOBEC3G/F (Chiu & Greene, 2008)。研究发现, APOBEC3H 也能限制 HIV-1 的复制 (Albin & Harris, 2010)。在一些 HIV-1 感染者中, APOBEC3 mRNA 的表达水平和 HIV-1 病毒载量或病毒发生超突变的百分比呈负相关, 而与 CD4 $^+$ T 细胞数正相关 (Albin & Harris, 2010)。例如, Ulenga et al (2008) 发现在 APOBEC3G 和 APOBEC3F mRNA 水平上, 低调定点病毒载量的 HIV-1 感染者比高调定点病毒载量的感染者的表达量明显要高。同时, Mussil et al (2011) 发现 SIV 感染的猕猴中, 病毒载量较低或长期不进展的猕猴体内 APOBEC3G 和 APOBEC3F mRNA 表达量明显升高。最近, Endsley & Ho (2012) 发现 HIV-2<sub>287</sub> 感染平顶猴后, APOBEC3G-CD4、Vif-CD4 及 APOBEC3G-Vif 间存在较强的相关性。

基于拮抗猕猴 TRIM5 $\alpha$  和 APOBEC3 蛋白限制病毒复制的作用及缩小 SIV/SHIV 与 HIV-1 之间的遗传差异的双重考虑, Hatzioannou et al (2006) 以 HIV-1 为骨架将其表达衣壳蛋白(CA)的基因和 vif 基因替换成 SIV<sub>mac</sub> 的相应基因构建了 stHIV-1 (simian-tropic HIV-1) (图 1)。他们发现 stHIV-1 在体外多次传代后能在猕猴外周血淋巴细胞(PBL)中复制。Kamada et al (2006) 则将 HIV-1<sub>NL4-3</sub> 的 CA 基因的一小段 (HIV-1 cyclophilin A 结合位点) 和 vif 基因替换成 SIV<sub>mac</sub> 的相应基因并经体外传代后得到 HIV<sub>NL-DT5R</sub>。他们的体外结果显示平顶猴 T 淋巴细胞比猕猴 T 淋巴细胞对 HIV<sub>NL-DT5R</sub> 更易感。平顶猴感染 HIV<sub>NL-DT5R</sub> 后能产生针对 HIV-1 蛋白的抗体, 但平顶猴感染后的 CD4 $^+$  T 细胞数没有下降, 没有出现 AIDS 病症 (Igarash et al, 2007) (表 1)。此外, Kuroishi et al (2009) 在 HIV<sub>NL-DT5R</sub> 的基础上将 HIV-1

衣壳蛋白的  $\alpha$  螺旋 6 和 7 之间的环序列替换成 SIV<sub>mac</sub> L6/7 CA 的序列提高了其在食蟹猴细胞上的复制能力。随后, Saito et al (2011) 采用基因工程方法构建了 HIV-1(MN4-5S), 发现其在食蟹猴体内、外的复制能力强于 HIV<sub>NL-DT5R</sub> 的复制能力, 与 HIV<sub>NL-DT5R</sub> 感染平顶猴的能力相当 (Igarashi et al, 2007), 而 MN4-5S 和 HIV<sub>NL-DT5R</sub> 均不能在猕猴细胞中复制。随后, 他们对 stHIV-1 的 Gag-CA 的序列区进行改造得到了一系列的 HIV-1mt (macaque-tropic HIV-1), 体外实验发现病毒 MN4Rh-3 (Gag-CA 发生 Q110D 突变) 在食蟹猴细胞中的复制能力得到提高但与 TRIM5 $\alpha$  蛋白的抗病毒作用无关, 这说明猴体内可能还存在其他蛋白与 Gag-CA 蛋白相互作用影响病毒的复制水平 (Nomaguchi et al, 2013)。上述研究结果表明 stHIV-1 病毒对宿主的易感性受猴的免疫遗传背景影响, stHIV-1 对不同猴的易感性排序为: 平顶猴>食蟹猴>猕猴。

由于平顶猴细胞不表达限制 HIV-1 复制的 TRIM5 $\alpha$  蛋白, 研究人员以 HIV-1 为骨架仅将 HIV-1 的 vif 基因替换成 SIV 的 vif 基因构建了 HSIV-vif 病毒株 (Hatzioannou et al, 2009; Thippeshappa et al, 2011) (图 1)。Hatzioannou et al (2009) 在 HIV-1<sub>NL4-3</sub> 的基础上构建了 stHIV-1<sub>SV</sub> (vif 来自 SIV<sub>mac239</sub>, env 来自 SHIV-KB9)、stHIV-1<sub>2V</sub> (vif 来自 HIV-2<sub>ROD</sub>, env 来自 SHIV-KB9) 和 stHIV-1<sub>SCA+SV</sub> (在 stHIV-1<sub>SV</sub> 基础上将 CA 的序列替换成 SIV<sub>mac239</sub> 的 CA 序列), 且它们在平顶猴细胞中均能很好地复制(图 3)。同时, 他

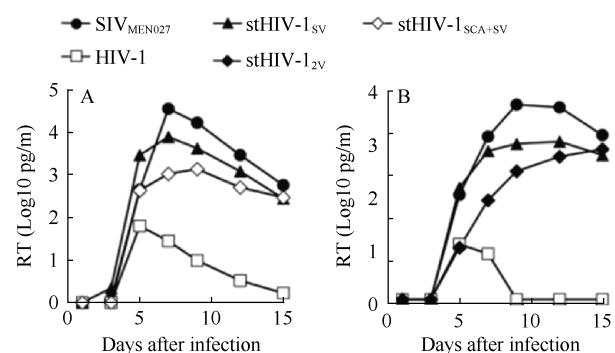


图 3 stHIV-1 在平顶猴淋巴细胞上的复制 (引自 Hatzioannou et al, 2009)

Figure 3 Replication of stHIV-1 variants in pigtailed macaque lymphocytes *in vitro* (cited from Hatzioannou et al, 2009)  
A) 和 B) 表示 2 个不同平顶猴淋巴细胞感染病毒的结果。每隔 2~3 d 检测培养上清中 RT 活力。

A) and B) represent independent experiments employing two different pigtailed macaque donors. RT activity in culture supernatants was measured every two or three days.

们将 stHIV-1<sub>SV</sub> 和 stHIV-1<sub>2V</sub> 混合感染平顶猴后发现感染急性期的病毒载量水平与 HIV-1 感染者急性期的病毒载量水平相当, 且在感染后 0.5 a 内均能在猴体内检测到病毒血症(表 1), 而随后由于 CD8<sup>+</sup>T 细胞或其他免疫细胞和分子的抗病毒作用, 病毒在平顶猴体内的复制受到了抑制。同时, 采用鸡尾酒疗法对平顶猴进行感染前预防用药(pre-exposure prophylaxis, PrEP), 发现 PrEP 可有效预防高剂量的 stHIV-1<sub>sv/2v</sub> 静脉感染平顶猴。与之类似的是, Thippeshappa et al (2011) 在 HIV-1<sub>NL4-3</sub> 的基础上只将 *vif* 替换成 SIV<sub>mne027</sub> 的 *vif* 得到 HSIV-vif, 通过静脉感染平顶猴后, 也出现持续的病毒血症(>1.5~2 a)和针对 HIV-1 的特异抗体反应。Humes & Overbaugh (2011) 在 R5 嗜性 A 亚型的 HIVA<sub>Q23</sub> 的基础上将其 *vif* 基因替换为 SIV<sub>mac239</sub> 的 *vif* 构建了 HIVA<sub>Q23</sub>/SIV<sub>vif</sub> 病毒。HIVA<sub>Q23</sub>/SIV<sub>vif</sub> 在平顶猴淋巴细胞中的复制能力较弱, 但在体外传代过程中 gp120 处发生了 2 个独立的突变: G312V(V3 环)和 A204E(C2 区)。这 2 个突变显著提高了病毒 gp120 与平顶猴细胞 CD4 分子的相互作用, 使得病毒复制水平明显上升。这为提高含 HIV-1A 亚型基因的 HSIV 病毒在平顶猴细胞中的复制水平提供了有用线索。

创建接近于人 AIDS 的动物模型一直是 AIDS 非人灵长类动物模型研究的方向, 而 HIV/AIDS 动物模型能否用于 HIV-1 方面的研究取决于所用病毒与 HIV-1 在病毒传播、致病性和变异性等方面的相关程度。与 SHIV(含 28%~30% 的 HIV-1 序列)不同, stHIV-1 或 HSIV-vif 涵盖了≥90% 的 HIV-1 序列, 为针对 HIV-1 的药物、疫苗和杀微生物剂的研究提供了很好的平台。建立类似人 AIDS 症状的 stHIV-1 或 HSIV 感染平顶猴模型将是未来 AIDS 研究领域中的一个重要方向。目前, HSIV-vif 感染平顶猴模型解决了 HIV-1 不能持续感染平顶猴的问题, 但是感染后的平顶猴 CD4<sup>+</sup> T 细胞数没有明显变化, 平顶猴不出现艾滋病症状。另外, 当前大部分流行 HIV-1 病毒是 CCR5 嗜性的(Staprans & Feinberg, 2004), 因此构建 R5 型的 HSIV-vif 感染平顶猴模型具有重要的现实意义。Thippeshappa et al (2011) 的体外实验结果表明 R5 型的 HSIV-vif 与 X4 型的 HSIV-vif 在平顶猴 PBMC 中的复制水平相当。然而, HSIV-vif 是否能通过黏膜途径感染平顶猴, R5 型的 HSIV-vif 是否能持续感染平顶猴等的问题有待进一步研究。2011 年, 研究者在髓系来源的单核细胞中发现了抗

HIV-1 限制因子 SAMHD1(sterile alpha motif and histidine/aspartic acid domain-containing protein 1), 其在活化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞中不表达, 而在表达 CCR5 受体的静息 CD4<sup>+</sup>T 细胞、巨噬细胞以及树突状细胞中均有所表达(Baldauf et al, 2012; Li PL et al, 2012)。SAMHD1 是一种 dGTP 激活的三磷酸水解酶, 通过降解 HIV-1 逆转录所需的 dNTPs 来抑制病毒的复制, 且可被 HIV-2 和 SIV 编码的 Vpx 蛋白所拮抗(Blanco-Melo et al, 2012)。Vpx 蛋白在 SIV 有效感染平顶猴中发挥重要作用(Belshan et al, 2012)。猴和人的 SAMHD1 均能有效抑制 HIV-1 的复制水平。因此, R5 型的 stHIV-1 或 HSIV 病毒在平顶猴体内的复制会受到 SAMHD1 的抑制。由此可见, 为使 HSIV-vif 感染的平顶猴发病进程与人 AIDS 相似, 我们有必要对 stHIV-1 或 HSIV-vif 病毒在猴体内进行传代或进一步改造, 如嵌入 SIV 的 *vpx* 基因、替换 HIV-1 的其他基因序列或对病毒质粒进行定点突变。

### 3 展望

在过去的 30 a 中, HIV/AIDS 灵长类动物模型在 HIV-1 的传播和致病机制、临床前 AIDS 疫苗的研发、药物和杀微生物剂等的研究方面发挥了举足轻重的作用。HAART 治疗能控制 HIV-1 复制, 但是不能清除病毒潜伏库。我们或许能在非人灵长类动物模型上找到根治 HIV-1 的方法或策略。但是病毒感染物种的特异性给构建合适的 AIDS 动物模型带来了极大的挑战, 缺少对 HIV-1 易感的动物模型仍然是制约人类对抗 HIV/AIDS 的一大瓶颈。在旧大陆猴中, 平顶猴与猕猴和食蟹猴不同, 能急性感染 HIV-1 且对某些 SIV/SHIV 更易感。尽管 HSIV 感染平顶猴后未出现艾滋症状, 但 HSIV 能持续感染平顶猴, 有望成为更合适的 HIV/AIDS 静脉和性传播动物模型。

近年来, 平顶猴数量的不足及其遗传背景资料的缺乏严重限制了其在病毒免疫学方面的研究和应用。灵长类动物的某些 MHC 会影响病毒的免疫逃逸, 某些 MHC 的等位基因能够显著延缓 AIDS 疾病的进展(Baroncelli et al, 2008; Dai et al, 2008)。因此, 系统研究平顶猴 MHC 的遗传背景对于深入理解 SIV/HIV 感染平顶猴的致病机理及疫苗研究具有重要意义。中国科学院昆明动物研究所规模引进了北平顶猴(*M. leonina*)并进行饲养繁育和种群扩

大, 将为我国科技自主创新、疾病防控和人类健康提供强有力的支撑。我们实验室已经建立了 SIV/SHIV 感染中国猕猴的 AIDS 动物模型并进行了相关机制研究 (Li et al, 2007b; Li SY et al, 2012; Ma et al, 2012; Xia et al, 2010; 2011), 积累了较丰富的经验。我们还对北平顶猴的血液学和血液生化学指标

参数进行了测定, 为北平顶猴动物模型创建提供了重要的基础生物学数据(Pang et al, 2013)。目前正在开展新型 HIV/HSIV 感染北平顶猴方面的工作, 旨在进一步研究感染北平顶猴的特性及机制, 为 HIV/AIDS 发病机制、药物和疫苗研究提供更好的研究平台。

## 参考文献:

- Agy MB, Frumkin LR, Corey L, Coombs RW, Wolinsky SM, Koehler J, Morton WR, Katze MG. 1992. Infection of Macaca nemestrina by human immunodeficiency virus type-1. *Science*, **257**(5066): 103-106.
- Agy MB, Schmidt A, Florey MJ, Kennedy BJ, Schaefer G, Katze MG, Corey L, Morton WR, Bosch ML. 1997. Serial *in vivo* passage of HIV-1 infection in *Macaca nemestrina*. *Virology*, **238**(2): 336-343.
- Albin JS, Harris RS. 2010. Interactions of host APOBEC3 restriction factors with HIV-1 *in vivo*: implications for therapeutics. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **12**: e4.
- Ambrose Z, KewalRamani VN, Bieniasz PD, Hatzioannou T. 2007. HIV/AIDS: in search of an animal model. *Trends in Biotechnology*, **25**(8): 333-337.
- Ambrose Z, Larsen K, Thompson J, Stevens Y, Finn E, Hu SL, Bosch ML. 2001. Evidence for early local viral replication and local production of antiviral immunity upon mucosal simian-human immunodeficiency virus SHIV<sub>89.6</sub> infection in *Macaca nemestrina*. *Journal of Virology*, **75**(18): 8589-8596.
- Baldauf HM, Pan XY, Erikson E, Schmidt S, Daddacha W, Burggraf M, Schenkova K, Ambiel I, Wabnitz G, Gramberg T, Panitz S, Flory E, Landau NR, Sertel S, Rutsch F, Lasitschka F, Kim B, Konig R, Fackler OT, Keppler OT. 2012. SAMHD1 restricts HIV-1 infection in resting CD4<sup>+</sup> T cells. *Nature Medicine*, **18**(11): 1682-1689.
- Baroncelli S, Negri DR, Michelini Z, Cara A. 2008. *Macaca mulatta*, *fascicularis* and *nemestrina* in AIDS vaccine development. *Expert Review of Vaccines*, **7**(9): 1419-1434.
- Batten CJ, De Rose R, Wilson KM, Agy MB, Chea S, Stratov I, Montefiori DC, Kent SJ. 2006. Comparative evaluation of simian, simian-human, and human immunodeficiency virus infections in the pigtail macaque (*Macaca nemestrina*) model. *AIDS Research and Human Retroviruses*, **22**(6): 580-588.
- Beer BE, Brown CR, Whitted S, Goldstein S, Goeken R, Plishka R, Buckler-White A, Hirsch VM. 2005. Immunodeficiency in the absence of high viral load in pig-tailed macaques infected with Simian immunodeficiency virus SIVsun or SIVlhoest. *Journal of Virology*, **79**(22): 14044-14056.
- Belshan M, Kimata JT, Brown C, Cheng XG, McCulley A, Larsen A, Thippesappa R, Hodara V, Giavedoni L, Hirsch V, Ratner L. 2012. Vpx is critical for SIVmne infection of pigtail macaques. *Retrovirology*, **9**(1): 32.
- Benveniste RE, Morton WR, Clark EA, Tsai CC, Ochs HD, Ward JM, Kuller L, Knott WB, Hill RW, Gale MJ. 1988. Inoculation of baboons and macaques with simian immunodeficiency virus/Mne, a primate lentivirus closely related to human immunodeficiency virus type 2. *Journal of Virology*, **62**(6): 2091-2101.
- Blanco-Melo D, Venkatesh S, Bieniasz PD. 2012. Intrinsic cellular defenses against human immunodeficiency viruses. *Immunity*, **37**(3): 399-411.
- Bosch ML, Schmidt A, Agy MB, Kimball LE, Morton WR. 1997. Infection of *Macaca nemestrina* neonates with HIV-1 via different routes of inoculation. *AIDS*, **11**(13): 1555-1563.
- Bosch ML, Schmidt A, Chen JL, Florey MJ, Agy M, Morton WR. 2000. Enhanced replication of HIV-1 *in vivo* in pigtailed macaques (*Macaca nemestrina*). *Journal of Medical Primatology*, **29**(3-4): 107-113.
- Brennan G, Kozyrev Y, Kodama T, Hu SL. 2007. Novel TRIM5 isoforms expressed by *Macaca nemestrina*. *Journal of Virology*, **81**(22): 12210-12217.
- Cao G, Liu FL, Zhang GH, Zheng YT. 2012. The primate TRIMCyp fusion genes and mechanism of restricting retroviruses replication. *Zoological Research*, **33**(1): 99-107 [曹光, 刘丰亮, 张高红, 郑永唐. 2012. 灵长类动物中 TRIMCyp 融合基因模式及对逆转录病毒复制的限制作用. 动物学研究, **33**(1): 99-107]
- Chiu YL, Greene WC. 2008. The APOBEC3 cytidine deaminases: an innate defensive network opposing exogenous retroviruses and endogenous retroelements. *Annual Review of Immunology*, **26**(1): 317-353.
- Couedel-Courteille A, Pretet JL, Barget N, Jacques S, Petitprez K, Tulliez M, Guillet JG, Venet A, Butor C. 2003. Delayed viral replication and CD4<sup>+</sup> T cell depletion in the rectosigmoid mucosa of macaques during primary rectal SIV infection. *Virology*, **316**(2): 290-301.
- Dai ZX, Zhang GH, Zheng YT. 2008. Advances in research of rhesus macaque MHC and its significance in animal models of AIDS. *International Journal of Immunology*, **31**(5): 334-339. [戴正喜, 张高红, 郑永唐. 2008. 猕猴 MHC 研究及在 AIDS 动物模型中的意义. 国际免疫学杂志, **31**(5): 334-339.]
- Endsley AN, Ho RJ. 2012. Elucidation of the time course of adenosine deaminase APOBEC3G and viral infectivity factor vif in HIV-2<sub>287</sub>-infected infant macaques. *Journal of Medical Primatology*, **41**(1): 52-59.
- Gippoliti S. 2001. Notes on the taxonomy of *Macaca nemestrina leonina* blyth, 1863 (Primates: Cercopithecidae). *Hystrix-Italian Journal of Mammalogy*, **12**(1): 51-54.

- Goldstein S, Ourmanov I, Brown CR, Plishka R, Buckler-White A, Byrum R, Hirsch VM. 2005. Plateau levels of viremia correlate with the degree of CD4<sup>+</sup>-T-cell loss in simian immunodeficiency virus SIVagm-infected pigtailed macaques: variable pathogenicity of natural SIVagm isolates. *Journal of Virology*, **79**(8): 5153-5162.
- Groves CP. 2001. Primate Taxonomy. Washington DC: Smithsonian Institution Press, 222-224.
- Hatzioannou T, Evans DT. 2012. Animal models for HIV/AIDS research. *Nature Reviews Microbiology*, **10**(12): 852-867.
- Hatzioannou T, Princiotta M, Piatak M, Yuan F, Zhang FW, Lifson JD, Bieniasz PD. 2006. Generation of simian-tropic HIV-1 by restriction factor evasion. *Science*, **314**(5796): 95.
- Hatzioannou T, Ambrose Z, Chung NPY, Piatak M, Yuan F, Trubey CM, Coalter V, Kiser R, Schneider D, Smedley J, Pung R, Gathuka M, Estes JD, Veazey RS, KewalRamani VN, Lifson JD, Bieniasz PD. 2009. A macaque model of HIV-1 infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences United States of America*, **106**(11): 4425-4429.
- Henning T, Fakile Y, Phillips C, Sweeney E, Mitchell J, Patton D, Sturdevant G, Caldwell HD, Secor WE, Papp J, Hendry RM, McNicholl J, Kersh E. 2011. Development of a pigtail macaque model of sexually transmitted infection/HIV coinfection using *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, and SHIV<sub>SF162P3</sub>. *Journal of Medical Primatology*, **40**(4): 214-223.
- Hirsch VM, Johnson PR. 1994. Pathogenic diversity of simian immunodeficiency viruses. *Virus Research*, **32**(2): 183-203.
- Hu SL. 2005. Non-human primate models for AIDS vaccine research. *Current Drug Targets Infectious Disorders*, **5**(2): 193-201.
- Humes D, Overbaugh J. 2011. Adaptation of subtype a human immunodeficiency virus type 1 envelope to pig-tailed macaque cells. *Journal of Virology*, **85**(9): 4409-4420.
- Igarashi T, Iyengar R, Byrum RA, Buckler-White A, Dewar RL, Buckler CE, Lane HC, Kamada K, Adachi A, Martin MA. 2007. Human immunodeficiency virus type 1 derivative with 7% simian immunodeficiency virus genetic content is able to establish infections in pig-tailed macaques. *Journal of Virology*, **81**(20): 11549-11552.
- Jiang YH, Tian BP, Saifuddin M, Agy MB, Emau P, Cairns JS, Tsai CC. 2009. RT-SHIV, an infectious CCR5-tropic chimeric virus suitable for evaluating HIV reverse transcriptase inhibitors in macaque models. *AIDS Research and Therapy*, **6**(1): 23.
- Joag SV, Li Z, Foresman L, Pinson DM, Raghavan R, Zhuge W, Adany I, Wang C, Jia F, Sheffer D, Ranchalis J, Watson A, Narayan O. 1997. Characterization of the pathogenic KU-SHIV model of acquired immunodeficiency syndrome in macaques. *AIDS Research and Human Retroviruses*, **13**(8): 635-645.
- Kamada K, Igarashi T, Martin MA, Khamsri B, Hatcho K, Yamashita T, Fujita M, Uchiyama T, Adachi A. 2006. Generation of HIV-1 derivatives that productively infect macaque monkey lymphoid cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**(45): 16959-16964.
- Kent SJ, Woodward A, Zhao A. 1997. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-specific T cell responses correlate with control of acute HIV-1 infection in macaques. *The Journal of Infectious Diseases*, **176**(5): 1188-1197.
- Kent SJ, Corey L, Agy MB, Morton WR, McElrath MJ, Greenberg PD. 1995. Cytotoxic and proliferative T cell responses in HIV-1-infected *Macaca nemestrina*. *Journal of Clinical Investigation*, **95**(1): 248-256.
- Kent SJ, Dale CJ, Preiss S, Mills J, Campagna D, Purcell DF. 2001. Vaccination with attenuated simian immunodeficiency virus by DNA inoculation. *Journal of Virology*, **75**(23): 11930-11934.
- Kent SJ, Dale CJ, Ranasinghe C, Stratov I, De Rose R, Chea S, Montefiori DC, Thomson S, Ramshaw IA, Coupar BE, Boyle DB, Law M, Wilson KM, Ramsay AJ. 2005. Mucosally-administered human-simian immunodeficiency virus DNA and fowlpoxvirus-based recombinant vaccines reduce acute phase viral replication in macaques following vaginal challenge with CCR5-tropic SHIV<sub>SF162P3</sub>. *Vaccine*, **23**(42): 5009-5021.
- Klatt NR, Silvestri G, Hirsch V. 2012b. Nonpathogenic simian immunodeficiency virus infections. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **2**(1): a007153.
- Klatt NR, Canary LA, Vanderford TH, Vinton CL, Engram JC, Dunham RM, Cronise HE, Swerczek JM, Lafont BA, Picker LJ, Silvestri G, Brenchley JM. 2012a. Dynamics of simian immunodeficiency virus SIVmac239 infection in pigtail macaques. *Journal of Virology*, **86**(2): 1203-1213.
- Klatt NR, Harris LD, Vinton CL, Sung H, Briant JA, Tabb B, Morcock D, McGinty JW, Lifson JD, Lafont BA, Martin MA, Levine AD, Estes JD, Brenchley JM. 2010. Compromised gastrointestinal integrity in pigtail macaques is associated with increased microbial translocation, immune activation, and IL-17 production in the absence of SIV infection. *Mucosal Immunology*, **3**(4): 387-398.
- Kuang YQ, Tang X, Liu FL, Jiang XL, Zhang YP, Gao GX, Zheng YT. 2009. Genotyping of TRIM5 locus in northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*), a primate species susceptible to Human Immunodeficiency Virus type 1 infection. *Retrovirology*, **6**(1): 58.
- Kuller L, Schmidt A, Mack H, Durning M, Birkebak T, Reiner MT, Anderson DM, Morton WR, Agy MB. 2001. Systemic and intestinal immune responses to HIV-2<sub>287</sub> infection in *Macaca nemestrina*. *AIDS Research and Human Retroviruses*, **17**(12): 1191-1204.
- Kuroishi A, Saito A, Shingai Y, Shiota T, Nomaguchi M, Adachi A, Akari H, Nakayama EE. 2009. Modification of a loop sequence between alpha-helices 6 and 7 of virus capsid (CA) protein in a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) derivative that has simian immunodeficiency virus (SIVmac239) vif and CA alpha-helices 4 and 5 loop improves replication in cynomolgus monkey cells. *Retrovirology*, **6**(1): 70.
- Lackner AA, Veazey RS. 2007. Current concepts in AIDS pathogenesis: insights from the SIV/macaque model. *Annual Review of Medicine*, **58**(1): 461-476.
- Laurén A, Vödrös D, Thorstensson R, Fenyö EM. 2006. Comparative studies on mucosal and intravenous transmission of simian immunodeficiency virus (SIVsm): evolution of coreceptor use varies with

- pathogenic outcome. *Journal of General Virology*, **87**(Pt 3): 581-594.
- Li MH, Zhang GH, Sun T, Zheng YT. 2007a. The value of nonhuman primate animal models in anti-HIV drug studies. *Chinese Journal of New Drugs*, **16**(16): 1237-1242. [李明华, 张高红, 孙涛, 郑永唐. 2007a. 灵长类动物模型在抗 HIV 药物研究中的应用. 中国新药杂志, **16**(16): 1237-1242.]
- Li MH, Li SY, Xia HJ, Wang L, Wang YY, Zhang GH, Zheng YT. 2007b. Establishment of AIDS animal model with SIVmac239 infected Chinese rhesus monkey. *Virologica Sinica*, **22**(6): 509-516.
- Li PL, Chen QQ, Zhang CY. 2012. SAMHD1—A HIV-1 restriction factor derived from Myeloid lineage monocytes. *Zoological Research*, **33**(5): 537-541. [李佩璐, 陈倩倩, 张弛宇. 2012a. 髓系单核细胞来源的 HIV-1 限制因子—SAMHD1. 动物学研究, **33**(5): 537-541.]
- Li SY, Xia HJ, Dai ZX, Zhang GH, Fan B, Li MH, Wang RR, Zheng YT. 2012. Dynamics and functions of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T lymphocytes in Chinese rhesus macaques during the early stage of infection with SIVmac239. *Archives of Virology*, **157**(5): 961-967.
- Liao CH, Kuang YQ, Liu HL, Zheng YT, Su B. 2007. A novel fusion gene, TRIM5-Cyclophilin A in the pig-tailed macaque determines its susceptibility to HIV-1 infection. *AIDS*, **21**(Suppl 8): S19-S26.
- Looney DJ, McClure J, Kent SJ, Radaelli A, Kraus G, Schmidt A, Steffy K, Greenberg P, Hu SL, Morton WR, Wong-Staal F. 1998. A minimally replicative HIV-2 live-virus vaccine protects *M. nemestrina* from disease after HIV-2(287) challenge. *Virology*, **242**(1): 150-160.
- Ma JP, Xia HJ, Zhang GH, Han JB, Zhang LG, Zheng YT. 2012. Inhibitory effects of chloroquine on the activation of plasmacytoid dendritic cells in SIVmac239 infected Chinese rhesus macaques. *Cellular and Molecular Immunology*, **9**(5): 410-416.
- Mason RD, de Rose R, Seddiki N, Kelleher AD, Kent SJ. 2008. Low pre-infection levels and loss of central memory CD4<sup>+</sup> T cells may predict rapid progression in SIV-infected pigtail macaques. *Virology*, **381**(1): 11-15.
- Morales JC, Melnick DJ. 1998. Phylogenetic relationships of the macaques (Cercopithecidae: *Macaca*), as revealed by high resolution restriction site mapping of mitochondrial ribosomal genes. *Journal of Human Evolution*, **34**(1): 1-23.
- Mussil B, Sauermann U, Motzkus D, Stahl-Hennig C, Sopper S. 2011. Increased APOBEC3G and APOBEC3F expression is associated with low viral load and prolonged survival in simian immunodeficiency virus infected rhesus monkeys. *Retrovirology*, **8**(1): 77.
- Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Saito A, Akari H, Yasutomi Y, Matano T, Sato H, Adachi A. 2013. Gag-CA Q110D mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells. *Microbes and Infection*, **15**(1): 56-65.
- O'Neil SP, Mossman SP, Maul DH, Hoover EA. 1999. Virus threshold determines disease in SIVsmmPBj14-infected macaques. *AIDS Research and Human Retroviruses*, **15**(2): 183-194.
- Pang W, Lv LB, Wang Y, Li C, Huang DT, Lei AH, Zhang GH, Zheng YT. 2013. Measurement and analysis of hematology and blood chemistry parameters in northern pigtailed macaques (*Macaca leonina*). *Zoological Research*, **34**(2): 89-96. [庞伟, 吕龙宝, 王芸, 李贵, 黄东体, 雷爱华, 张高红, 郑永唐. 2013. 北平顶猴 (*Macaca leonina*) 血液学和血液生化指标参考值的测定与分析. 动物学研究, 2013, 34(2): 89-96.]
- Patton DL, Sweeney YT, Paul KJ. 2009. A summary of preclinical topical microbicide rectal safety and efficacy evaluations in a pigtailed macaque model. *Sexually Transmitted Diseases*, **36**(6): 350-356.
- Patton DL, Cosgrove-Sweeney YT, Rabe LK, Hillier SL. 2001. The pig-tailed macaque rectal model: microflora and chlamydial infection. *Sexually Transmitted Diseases*, **28**(7): 363-366.
- Patton DL, Sweeney YC, Tsai CC, Hillier SL. 2004. *Macaca fascicularis* vs. *Macaca nemestrina* as a model for topical microbicide safety studies. *Journal of Medical Primatology*, **33**(2): 105-108.
- Patton DL, Sweeney YT, Agnew KJ, Balkus JE, Rabe LK, Hillier SL. 2006. Development of a nonhuman primate model for *Trichomonas vaginalis* infection. *Sexually Transmitted Diseases*, **33**(12): 743-746.
- Polacino P, Larsen K, Galmin L, Suschak J, Kraft Z, Stamatatos L, Anderson D, Barnett SW, Pal R, Bost K, Bandivdekar AH, Miller CJ, Hu SL. 2008. Differential pathogenicity of SHIV infection in pig-tailed and rhesus macaques. *Journal of Medical Primatology*, **37**(Suppl 2): 13-23.
- Pullium JK, Adams DR, Jackson E, Kim CN, Smith DK, Janssen R, Gould K, Folks TM, Butera S, Otten RA. 2001. Pig-tailed macaques infected with human immunodeficiency virus (HIV) type 2GB122 or simian/HIV89. 6p express virus in semen during primary infection: new model for genital tract shedding and transmission. *Journal of Infectious Diseases*, **183**(7): 1023-1030.
- Rosenblum LL, Supriatna J, Melnick DJ. 1997. Phylogeographic analysis of pigtail macaque populations (*Macaca nemestrina*) inferred from mitochondrial DNA. *American Journal of Physical Anthropology*, **104**(1): 35-45.
- Saito A, Nomaguchi M, Iijima S, Kuroishi A, Yoshida T, Lee YJ, Hayakawa T, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Yasutomi Y, Adachi A, Matano T, Akari H. 2011. Improved capacity of a monkey-tropic HIV-1 derivative to replicate in cynomolgus monkeys with minimal modifications. *Microbes and Infection*, **13**(1): 58-64.
- Shehu-Xhilaga M, Kent S, Batten J, Ellis S, Van der Meulen J, O'Bryan M, Cameron PU, Lewin SR, Hedger MP. 2007. The testis and epididymis are productively infected by SIV and SHIV in juvenile macaques during the post-acute stage of infection. *Retrovirology*, **4**(1): 7.
- Shibata R, Kawamura M, Sakai H, Hayami M, Ishimoto A, Adachi A. 1991. Generation of a chimeric human and simian immunodeficiency virus infectious to monkey peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Virology*, **65**(7): 3514-3520.
- Smith MZ, Dale CJ, de Rose R, Stratov I, Fernandez CS, Brooks AG, Weinfurter J, Krebs K, Riek C, Watkins DI, O'Connor DH, Kent SJ. 2005. Analysis of pigtail macaque major histocompatibility complex class I molecules presenting immunodominant simian immunodeficiency virus epitopes. *Journal of Virology*, **79**(2): 684-695.
- Spear GT, Kersh E, Guenthner P, Vishwanathan SA, Gilbert D, Zariffard MR, Mirmonsef P, Landay A, Zheng L, Gillevet P. 2012. Longitudinal assessment of pigtailed macaque lower genital tract microbiota by pyrosequencing reveals dissimilarity to the genital microbiota of healthy humans. *AIDS Research and Human Retroviruses*, **28**(10): 1244-1249.

- Staprans SI, Feinberg MB. 2004. The roles of nonhuman primates in the preclinical evaluation of candidate AIDS vaccines. *Expert Review of Vaccines*, **3**(4 Suppl): S5-S32.
- Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J. 2004. The cytoplasmic body component TRIM5 alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature*, **427**(6977): 848-853.
- Thippeshappa R, Polacino P, Yu Kimata MT, Siwak EB, Anderson D, Wang W, Sherwood L, Arora R, Wen M, Zhou P, Hu SL, Kimata JT. 2011. Vif substitution enables persistent infection of pig-tailed macaques by human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Virology*, **85**(8): 3767-3779.
- Uberla K, Stahl-Hennig C, Bottiger D, Matz-Rensing K, Kaup FJ, Li J, Haseltine WA, Fleckenstein B, Hunsmann G, Oberg B. 1995. Animal model for the therapy of acquired immunodeficiency syndrome with reverse transcriptase inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **92**(18): 8210-8214.
- Ulenga NK, Sarr AD, Thakore-Meloni S, Sankale JL, Eisen G, Kanki PJ. 2008. Relationship between human immunodeficiency type 1 infection and expression of human APOBEC3G and APOBEC3F. *The Journal of Infectious Diseases*, **198**(4): 486-492.
- Van Rompay KK. 2012. The use of nonhuman primate models of HIV infection for the evaluation of antiviral strategies. *AIDS Research and Human Retroviruses*, **28**(1): 16-35.
- Vishwanathan SA, Guenthner PC, Lin CY, Dobard C, Sharma S, Adams DR, Otten RA, Heneine W, Hendry RM, McNicholl JM, Kersh EN. 2011. High susceptibility to repeated, low-dose, vaginal SHIV exposure late in the luteal phase of the menstrual cycle of pigtail macaques. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **57**(4): 261-264.
- Xia HJ, Ma JP, Zhang GH, Han JB, Wang JH, Zheng YT. 2011. Effect of plasma viremia on apoptosis and immunophenotype of dendritic cells subsets in acute SIVmac239 infection of Chinese rhesus macaques. *PLoS One*, **6**(12): e29036.
- Xia HJ, Zhang GH, Ma JP, Dai ZX, Li SY, Han JB, Zheng YT. 2010. Dendritic cell subsets dynamics and cytokine productions in SIVmac239 infected Chinese rhesus macaques. *Retrovirology*, **7**(1): 102.
- Zhang GH, Li MH, Zheng YT. 2007. Application of AIDS macaques animal model in HIV vaccine research. *Zoological Research*, **28**(5): 556-562. [张高红, 李明华, 郑永唐. 2007. AIDS 猕猴模型在 HIV 疫苗研究中的应用. 动物学研究, **28**(5): 556-562.]
- Zhou DY, Zhang X, Li WH, Xu XN, Goonetilleke N, Yang HB, Dong T, Yan HP. 2013. Broader T cell responses directed against human immunodeficiency virus type 1 in infected Chinese individuals through blood-borne transmission in comparison with mucosal transmission. *AIDS Research and Human Retroviruses*, **29**(1): 89-93.
- Zhu L, Zhang GH, Zheng YT. 2010. Application studies of animal models in evaluating safety and efficacy of HIV-1 microbicides. *Zoological Research*, **31**(1): 66-76. [朱林, 张高红, 郑永唐. 2010. 动物模型在 HIV-1 杀微生物剂有效性和安全性评价中的应用. 动物学研究, **31**(1): 66-76.]