

DOI: 10.13376/j.cblls/2015153

文章编号: 1004-0374(2015)09-1114-06

树鼯在神经系统疾病中的应用研究进展

林 娜, 陈梅容, 王廷华*

(昆明医科大学神经科学研究所, 昆明 650031)

摘 要: 近年来研究表明, 树鼯的生理、生化和解剖学等许多生物学特性比啮齿类更接近于人类。因此, 关于树鼯的研究越来越广泛, 涉及病毒、内分泌和肿瘤等方面。此外, 树鼯是神经系统高度发达的动物, 与啮齿类相比存在其特有的优势。概述了国内、外树鼯在脑血管病、抑郁症和阿尔兹海默病中的研究现状, 以及 CRISPR/Cas 系统在树鼯中的运用前景, 期望可以对今后的基础研究和临床研究提供导向作用。

关键词: 树鼯; 脑血管病; 抑郁症; 阿尔兹海默病

中图分类号: Q959.832; R743 **文献标志码:** A

Advances of tree shrews in the nervous system diseases

LIN Na, CHEN Mei-Rong, WANG Ting-Hua*

(Institute of Neuroscience, Kunming Medical University, Kunming 650031, China)

Abstract: Studies have shown that many biological characteristics including physiology, biochemistry and anatomy of tree shrews are closer to humans than rodents. So, there are more and more researches on tree shrews, such as virus, endocrine, tumors and so on. In addition, the nervous system of tree shrews is highly developed, and shows the unique advantages compared to rodents. In this review, we summarized the researches at home and abroad on cerebrovascular disease, depression, Alzheimer's disease and introduced the application of the CRISPR/Cas system in tree shrews to offer guide for basic research and clinical studies in the future.

Key words: tree shrew; cerebrovascular disease; depression; Alzheimer's disease

树鼯 (*Tupaia belangeri*, tree shrew) 是一种生活在热带和亚热带地区的哺乳纲攀鼯类小型哺乳动物, 形态酷似松鼠, 主要以昆虫和水果为食^[1]。树鼯属介于灵长目与食虫目之间的独立阶元——攀鼯目 (Scandentia) 树鼯科 (Tupaiaidae)^[2], 分布在热带和亚热带, 如东南亚的印度恒河北部、缅甸、越南、泰国、马来西亚、印尼和菲律宾等地, 以及我国云南、广西、广东和海南等。我国现生树鼯被认为有 6 个亚种^[3], 即滇西亚种 (*T. b. chinensis*), 高黎贡山亚种 (*T. b. gaoligongensis*), 海南亚种 (*T. b. modesta*), 越北亚种 (*T. b. toninia*), 滇南亚种 (*T. b. yunalis*), 以及广西的瑶山亚种 (*T. b. yaoshanensis*)。与啮齿类相比, 树鼯更接近非人灵长类 (non-human primate, NHP) 和人类。最近基因组学研究显示, 树鼯、狐猴和灵长类具有共同的祖先, 是与灵长类亲缘关系最为密切的姐妹种^[4]。而较 NHP 动物, 树鼯具有

体形小、易捕捉、易饲养和驯化、成本低等优点, 便于进行实验研究^[5]。此外, 树鼯还具有无明显繁殖季节、生殖周期短、每胎多只、群体扩繁快等优势, 有利于建立标准化体系, 进行大规模的实验研究^[6]。因此, 早在 20 世纪 70~80 年代, 树鼯就用于医学实验研究, 尤其是病毒学方面的研究, 如乙型肝炎病毒^[7]、流感病毒^[8]、轮状病毒^[9]、单纯疱疹病毒^[10]等。现在世界上许多国家已经开展了树鼯实验动物方面的研究, 并取得了丰硕的成果^[11]。

此外, 近年来, 随着树鼯人工驯养技术的不断成熟, 树鼯在医学动物实验研究中的作用备受重视, 被广泛应用于免疫学研究^[12]、消化^[13]、泌尿^[14]和生殖^[15]等研究; 又因其大脑发达, 多用于神经系

收稿日期: 2015-01-20; 修回日期: 2015-03-23

基金项目: 国家科技支撑计划 (2014BAI01B01)

*通信作者: E-mail: tinghua_neuron@263.net

统的研究及神经系统疾病模型^[16]的复制。本文将概述近年来国内外有关树鼩在神经系统疾病(脑血管病、抑郁症、老年痴呆和其他神经系统疾病)实验中的运用,结合目前比较前沿的CRISPR/Cas系统进行展望,期望可以为今后的基础和临床前研究提供理论依据和研究方向。

1 树鼩在脑血管病中的应用

脑血管病(cerebrovascular disease, CVD),俗称脑中风,又称脑血管意外或脑卒中,是指脑血管破裂出血或血栓形成,引起的以脑部出血性或缺血性损伤症状为主要临床表现的一组疾病^[17]。CVD的人群患病率约为800/10万,据调查,中国每年至少有20万新发病例。本病的发病原因复杂,目前公认脑血管病的危险因素主要有高血压、高血糖、脂代谢异常^[18]、吸烟、体质量异常、饮酒、缺乏运动、能量耗竭、酸中毒、兴奋性氨基酸毒性作用、炎症细胞因子介入及细胞凋亡等^[19]。CVD是中老年常见病,是危害人类健康的三大疾病之一。另外,因缺乏有效的治疗手段,CVD发病后通常导致多种神经系统的后遗症,如偏瘫、失语、失明等,严重地影响患者的健康和生活质量。因此,CVD的治疗成为神经学上的一大难题^[20-21],至今临床上仍无有效的治疗办法。

许多研究者建立了各种动物模型,目前在啮齿类的研究报道比较多,包括大鼠脑缺血模型^[22]、小鼠脑缺血模型和家兔脑缺血模型^[23]等,期望可以找到治疗脑血管病的最佳方案。虽然,运用啮齿类动物进行脑血管病的研究找到了一些潜在的治疗方法(基因、蛋白质^[24]、小RNA^[25]等),但仍存在很多的问题及局限性,离临床运用相距甚远。研究表明,啮齿类动物和人类的缺血性中风之间存在着显著性差异,包括中风之后的急性缺血性损伤的物理特性,以及随后炎症和分子途径的改变。然而,NHP动物模型除了明显的解剖学相似外,其生理反应与人类更加接近,能更加真实和近似地反映人类疾病发生和发展过程中病理生理指标的变化^[26]。因此,运用NHP作为脑血管病研究的载体,可以有效弥补啮齿类的平移缺陷,为临床运用提供潜在可能。

树鼩作为NHP的成员之一,较猴子或猩猩有体形小,容易捕捉、饲养和驯化,成本低等优点。大量研究者用树鼩来进行脑血管病的研究,并取得了一些进展。不少研究者使用单泵等速微灌流系

统建立脑缺血模型,发现:(1)银杏内酯B(GB)通过拮抗血小板活化因子(PAF)受体,防止兴奋性氨基酸促发的Ca²⁺内流,减少线粒体应激引起的细胞色素C释放及caspase-9的活化,对异常微环境中的海马神经元具有一定的保护作用^[27];(2)缺血时局部脑血流(regional cerebral blood flow, rCBF)的降低会引起微环境内Ca²⁺降低,致使微环境异常,而微环境内Ca²⁺异常也可致rCBF降低,同时海马神经元微环境中Glu增多可诱导局部脑血管内皮细胞损伤,继而可能是诱发海马神经元损伤的原因之一^[28];(3)树鼩脑缺血可导致海马血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性增高,而海马微环境紊乱对BBB通透性具有促进作用^[29]。此外,毕春等^[30]通过光化学诱导树鼩血栓性脑缺血模型,模拟人类脑血管逐渐闭塞的局部脑血栓形成过程,发现光化学诱导树鼩血栓性脑缺血后,缺血中心区和半暗带水含量明显升高,血浆去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)过度释放并一定程度抑制心肌功能。随着研究的进一步深入,树鼩有望成为理想脑缺血模型,这为研究脑缺血机制预防治疗及新药研发奠定基础。

2 树鼩在抑郁症中的研究应用

抑郁症是情感性精神障碍的主要类型,是一种以显著而持久的心境低落为主要特征的综合征,主要表现为情绪低落、思维迟钝、言语动作减少、自罪感、工作无兴趣、自杀倾向等^[31-32]。据世界卫生组织预测,到2030年抑郁症将成为疾病和损伤负担的头号原因^[33]。首先,该疾病机理尚不完全清楚,因此,没有有效的预测、预防和诊断抑郁症的方法;其次,可用的抗抑郁药主要基于单胺机制,可能导致更高的自杀风险;第三,没有起效快速、副作用小的其他抗抑郁机制药物。虽然很多学者用啮齿类进行了相关研究并取得了一定效果,但遗憾的是仍然没有运用到临床。虽然树鼩与人类也有一定差异,但毫无疑问,树鼩与人的差异比啮齿类小。作为新型抑郁症动物模型,其具有许多潜在优势:(1)树鼩的神经系统高度发达,其前额叶皮层结构已接近懒猴,与丘脑之间形成双向投射^[34];(2)在脑-应激回路下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴中,束缚应激导致树鼩皮质醇增高,是非人灵长类和人类的独有特点,而啮齿类动物的应激反应则为皮质酮增高^[2];(3)慢性社会竞争失败的树鼩由于皮质醇持续增高,导致海马CA3区神经细胞出现萎缩现象,这与人类抑郁症患

者的海马萎缩现象高度一致；(4) 树鼩的糖皮质激素和盐皮质激素受体、促肾上腺激素释放激素 (CRH) 受体，以及 $\alpha 2A$ - 肾上腺受体 DNA 序列与人类相应的基因的同源性高达 90%~98%，而大鼠只有 80%^[35]；(5) 社会竞争失败后出现睡眠紊乱、运动抑制、情绪持续低落，甚至绝食死亡等行为，与人类抑郁症表象非常类似^[36]；(6) 正常的节律是健康的重要保障，在研究睡眠失调与抑郁症之间的关系以及抗抑郁药物对昼夜节律的影响中，树鼩的昼行习性可以弥补啮齿类动物夜行习性的不足，因而具有更大的优势^[2]。由此可见，树鼩抑郁模型的成功建立和相关治疗研究有重要意义。目前，据我们所知树鼩抑郁模型主要有 3 类，下面将一一介绍。

2.1 慢性心理应激型

尽管对精神疾病的研究已有几十年，所依据的抑郁性疾病的病因和精确的生物机制仍然知之甚少。但有越来越多的证据表明，精神疾病不仅有神经化学的基础，而且与中枢神经的神经元和 (或) 神经胶质细胞的形态学改变有关^[37]。Meyer 等^[38]发现，慢性心理应激可以调节糖皮质激素受体和盐皮质激素受体 mRNA 在海马的表达。此外，在慢性心理应激范式雄性树鼩研究中发现，三环类抗抑郁药氯丙咪嗪化合物可以治疗抑郁所致的神经内分泌紊乱和行为改变^[37]。除此之外，有学者发现联合运用多巴胺受体可以激活 5 羟色胺重吸收抑制剂^[39]，神经激肽 1 的拮抗剂 SLV-323^[40] 和噻奈普汀^[41-42] (减少海马齿状回和颞叶皮层细胞凋亡) 可以有效治疗抑郁或者焦虑综合征。

2.2 慢性社会溃败型

Wang 等^[33,43] 将两只雄性树鼩放置在带有一个门连接并由铁丝网隔开的两个独立笼子中。适应 1 周，连接门被打开后两只树鼩发生冲突。这种社会冲突主要由每天 23 h 的间接影响 (如嗅觉、视觉线索) 和每天 1 h 的直接冲突 (战斗) 组成，持续 21 d。研究发现，斗争失败的一方体重减轻，快感缺乏 (如通过蔗糖偏好来衡量)，回避行为和尿皮质醇水平改变，且这种变化持续了 2 周多；但在氯丙咪嗪组中，上述症状明显改善。这说明，树鼩在抑郁症的社会溃败模式中有独特优势。

2.3 审讯俘虏调节型

Wang 等^[44] 将自动诱捕笼放在一间小的封闭房间中，并在笼中放入诱饵，前 4 次实验中让树鼩自由进入笼中摄食，当树鼩第 5 次进入笼中摄食时就会被俘获，并让其关在笼中持续 1 h 适应。潜伏期

被定义为树鼩被释放到再次入笼摄食的时间。实验发现，没有适应训练的树鼩的潜伏期明显长于适应训练组，并且发现 *N*- 甲基 -*D*- 天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂 MK-801 能够影响记忆形成，虽然不能影响适应实验中的潜伏期，但缩短了诱捕潜伏期 (与生理盐水组比)。由此可见，新颖的审讯俘虏调节模型对抑郁症、学习、记忆和临床前新型抗抑郁药的评价和机理研究至关重要。

3 树鼩在老年痴呆模型中的应用

老年痴呆是老年人很常见的一种疾病，是一种慢性的、进行性精神衰退疾病。老年痴呆根据病因可以分为三大类：脑血管病引发的痴呆——阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD)，以及脑变性疾病引发的痴呆和混合型痴呆。AD 临床表现为认知和记忆功能不断恶化，日常生活能力进行性减退，并有各种神经、精神症状和行为障碍^[45]。老年痴呆是中枢神经变性型疾病，如果不进行有效的干预，患者的功能呈进行性衰退。随着医疗技术和生活水平的不断提高，人类的寿命也越来越长，而以 AD 为代表的老年性痴呆疾病也逐渐成为世界生命科学研究的热点。初步估计，我国目前老年人群中痴呆患者已超过 600 万人，约占全世界老年期痴呆患者的 1/4^[46]。随着病情的加深，患者的语言能力、思维能力和认知能力都会受到严重的损伤，但是目前仍然没有非常有效的诊断和治疗方法。虽然，国内外抗痴呆化学药物的研究已取得了一定的进步，但由于此类药物具有较大的毒副作用，因此，通过构建适宜的动物模型来研究老年痴呆的各种治疗方法迫在眉睫。

Pawlik 等^[47] 就报道了在树鼩的 β - 淀粉样前体蛋白的主要序列分析中，其与人类的蛋白质有 98% 的相似性。此外，树鼩的 β - 淀粉样蛋白的氨基酸序列和人类一致。2012 年，Yamashita 等^[48] 的报道支持了猕猴和树鼩均有这种人类老年痴呆症病理样的老年斑。另外，通过对树鼩基因组的分析，发现人类与老年痴呆症有关的基因和树鼩中的直系基因具有较高的同源度。鉴于上述原因，树鼩有可能是创建人类老年痴呆症模型的另一理想动物。

4 树鼩在药物成瘾模型中的运用

Wang^[49] 提出，NHP 动物成瘾模型应该得到更多的关注。众所周知，吗啡的止痛效果非常好，但由于它的药物耐受性、依赖性和成瘾性而使其临床

运用受到限制。有学者注射递增剂量(5、10、15、20 mg/kg 体重,注射7 d)吗啡到树鼩体内以研究其耐受性和依赖性。注射吗啡后同时使用纳洛酮(1.25 mg/kg 体重),发现树鼩出现诱导条件性位置厌恶和戒断症状^[50]。此外,Shen等^[51]对树鼩是否能适用于吗啡诱发的成瘾行为做了相应研究,结果显示肌肉注射吗啡(5或10 mg/kg)30~60 min后树鼩的运动活性显著增加。条件性位置偏爱/厌恶实验结果显示,树鼩偏爱有吗啡的盒子,而纳洛酮诱导条件性位置厌恶。之后,研究了树鼩尽最大努力想获得吗啡的时间点,即毒瘾发作的次数明显增加。此外,他们还建立了自身给药模型,说明树鼩可以成为成瘾行为和神经机制研究的候选者。Zhang等^[52]对大麻素及阿片受体在正常猕猴和树鼩神经系统和免疫系统的表达进行初步确定,表明猕猴和树鼩两种动物可用于研究药物成瘾。

5 树鼩在神经系统其他方面的应用

何宇红等^[53]采用PHA-L顺行追踪法,以树鼩为实验动物观察了内侧隔核-斜角带核垂直部的不同部位对海马各亚区的投射纤维的形态与分布特征。这项研究结果为进一步认识内侧隔核-斜角带核垂直部-海马通路提供了新的形态学依据^[11]。到目前为止,内源性促眠化学物质的提取研究仅曾在啮齿类和偶蹄类动物中进行,而如何物色更理想的提取新动物模型是国际间广泛被注意的问题。Liu等^[54]从睡眠剥夺(48~72 h)树鼩尿液提取内源性“睡眠因子”(sleep factor)S2C和S4B,活性测定发现S2C呈现显著 δ -增强促眠效应。经Sephadex G25和Sephadex LH20进一步纯化的S4B也呈现显著 δ -增强促眠效应。这无疑为人类神经系统中睡眠的研究提供了新的依据。此外,Ma等^[55]通过对树鼩注射1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP),发现树鼩表现出了人类帕金森病的各种症状,说明树鼩是一个潜在的用于研究帕金森病发病机制的动物模型。Taugner等^[56]研究发现,树鼩在一定的社会压力下时会发生肾衰竭,这为心理应激和肾衰竭疾病治疗提供了新的研究方向。

6 CRISPR/Cas系统在树鼩中的运用前景

CRISPR(clustered regularly interspaced short palindromic repeats)即成簇的、规律间隔的短回文重复序列^[57]。CRISPR-Cas系统是利用一段小RNA来识别并进行有效的靶向DNA剪切,是一项靶向

基因修饰的革新技术,被誉为给DNA“动手术”的外科医生。CRISPR最重要的应用可能体现在它为构建人类疾病动物模型提供了一种简单的方法。此外,这一技术在体内外靶向基因治疗、对各种微生物进行遗传学改造、生物能源或者生物制药等诸多领域具有极大的应用潜力^[58-59]。

目前大多数基于树鼩的研究相对于啮齿类较为局限,转基因大鼠和小鼠模型已经发展得较为成熟,尤其是小鼠(基因敲出、基因沉默和过表达等)。若将来能运用CRISPR技术来进行转基因树鼩的研发,将会使非人灵长类的疾病研究跨出一大步。

[参 考 文 献]

- [1] 苏昭杰,江艺,张小进,等. 树鼩肝移植的解剖基础. 中国临床解剖学杂志, 2012, 30: 96-9
- [2] 徐林,张云,梁斌,等. 实验动物树鼩和人类疾病的树鼩模型研究概述. 动物学研究, 2013, 34: 59-69
- [3] 苏傲蕾,秦银鸽,郑禹,等. 树鼩的生物学特性研究概述. 动物医学进展, 2014, 35: 115-8
- [4] Petruzzello F, Fouillen L, Wadensten H, et al. Extensive characterization of *Tupaia belangeri* neuropeptidome using an integrated mass spectrometric approach. J Proteome Res, 2012, 11: 886-96
- [5] 赵琰,吴婷婷,李翼飞,等. 北京地区实验树鼩的饲养管理方法. 中国比较医学杂志, 2013, 23: 64-8
- [6] 许凌,范宇,蒋学龙,等. 树鼩进化分类地位的分子证据. 动物学研究, 2013, 34: 70-6
- [7] Xu G, Gao Z, He W, et al. microRNA expression in hepatitis B virus infected primary tree shrew hepatocytes and the independence of intracellular miR-122 level for de novo HBV infection in culture. Virology, 2014, 448: 247-54
- [8] Wang XX, Li JX, Wang WG, et al. Preliminary investigation of viruses to the wild tree shrews (*Tupaia belangeri* Chinese). Zool Res, 2011, 32: 66-9
- [9] Pang QF, Liu JC, Wan XB, et al. Experimental infection of adult *Tupaia belangeri* yunalis with human rotavirus. Chn Med J: Engl, 1983, 96: 85-94
- [10] Darai G, Zoller L, Matz B, et al. Experimental infection and the state of viral latency of adult tupaia with herpes simplex virus type 1 and 2 and infection of juvenile *Tupaia* with temperature-sensitive mutants of HSV Type 2. Arch Virol, 1980, 65: 311-8
- [11] 王晓娟,杨春,苏建家. 树鼩在医学实验研究中的新进展. 中国比较医学杂志, 2010, 20: 67-70
- [12] Oppelt C, Wutzler R, von Holst D. Characterisation of MHC class II DRB genes in the northern tree shrew (*Tupaia belangeri*). Immunogenetics, 2010, 62: 613-22
- [13] Zhang L, Zhang H, Zhu W, et al. Energy metabolism, thermogenesis and body mass regulation in tree shrew (*Tupaia belangeri*) during subsequent cold and warm acclimation. Comp Biochem Physiol: A Mol Integr Physiol, 2012, 162: 437-42

- [14] Ping S, Wang F, Zhang Y, et al. Cryopreservation of epididymal sperm in tree shrews (*Tupaia belangeri*). *Theriogenology*, 2011, 76: 39-46
- [15] Brack M. Malignant Leydig cell tumour in a *Tupaia belangeri*: case report and literature review of male genital tumours in non-human primates. *Lab Anim*, 1988, 22: 131-4
- [16] 吴元桢, 欧阳铁强, 黄玲, 等. 新生树鼠海马神经干细胞的体外培养与鉴定. *广西医学*, 2012, 34: 257-60
- [17] 邹娟. 早期康复干预对脑血管疾病患者日常生活能力的影响. *当代护士: 专科版*, 2011, (10): 107-9
- [18] 史清平, 赵尖平, 杜丽萍. 缺血性脑血管病病因调查分析. *山西医药杂志*, 2000, 29: 120
- [19] 李庆军, 袁伟杰, 肖卫民, 等. 中青年脑缺血性脑血管病病因和危险因素分析. *中国实用神经疾病杂志*, 2008, 11: 15-7
- [20] Bossolasco P, Cova L, Calzarossa C, et al. Neuro-glial differentiation of human bone marrow stem cells *in vitro*. *Exp Neurol*, 2005, 193: 312-25
- [21] Corti S, Locatelli F, Strazzer S, et al. Neuronal generation from somatic stem cells: current knowledge and perspectives on the treatment of acquired and degenerative central nervous system disorders. *Curr Gene Ther*, 2003, 3: 247-72
- [22] Smith AL, Alexander M, Chrobak JJ, et al. Dissociation in the effects of induced neonatal hypoxia-ischemia on rapid auditory processing and spatial working memory in male rats. *Dev Neurosci*, 2015, 37: 440-52
- [23] Meyer DM, Compton P, Eastwood JA, et al. Antiplatelet loading improves behavioral outcome in a rabbit model of stroke. *Stroke*, 2013, 44: 3246-8
- [24] Chen S, Lin TK, Yang DI, et al. Roles of PTEN-induced putative kinase 1 and dynamin-related protein 1 in transient global ischemia-induced hippocampal neuronal injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460: 397-403
- [25] Huang LG, Li JP, Pang XM, et al. MicroRNA-29c correlates with neuroprotection induced by FNS by targeting both birc2 and bak1 in rat brain after stroke. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21: 496-503
- [26] Kwiecien TD, Sy C, Ding Y. Rodent models of ischemic stroke lack translational relevance... are baboon models the answer? *Neurol Res*, 2014, 36: 417-22
- [27] 张颖, 李树清, 李凡. 树鼩海马微灌注谷氨酸和钙所致线粒体应激及银杏内酯B的影响. *中国微循环*, 2007, 11: 158-62, 219
- [28] 罗海芸, 罗耀辉, 李树清. 树鼩海马微环境Ca²⁺异常与rCBF相互作用机制的探讨. *神经解剖学杂志*, 2011, 27: 63-6
- [29] 唐代彬, 李树清. 树鼩脑缺血时海马微环境与血脑屏障通透性改变的可能机制. *中国微循环*, 2008, 12: 76-80, 64
- [30] 毕春, 孟强, 刘光鉴, 等. 光化学诱导树鼩血栓性脑缺血脑水含量、血浆去甲肾上腺素及心功能的变化. *基础医学与临床*, 2010, 30: 1216-7
- [31] 宋瑞华, 田艳慧, 王瑛, 等. 中西医结合治疗抑郁症研究进展. *人民军医*, 2012, 55: 1126-8
- [32] 朱艺. 抑郁症研究进展. *实用中医药杂志*, 2008, 24: 131-2
- [33] Wang J, Zhou QX, Lv LB, et al. A depression model of social defeat etiology using tree shrews. *Zool Res*, 2012, 33: 92-8
- [34] 祁可可, 冯敏, 孟肖路, 等. 树鼩的社会挫败抑郁模型. *心理科学进展*, 2012, 20: 1787-93
- [35] Meyer U, Kruhoffer M, Flugge G, et al. Cloning of glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor cDNA and gene expression in the central nervous system of the tree shrew (*Tupaia belangeri*). *Brain Res Mol Brain Res*, 1998, 55: 243-53
- [36] Fuchs E, Flugge G. Psychosocial stress induces molecular and structural alterations in the brain - How animal experiments help to understand pathomechanisms of depressive illnesses. *Z Psychosom Med Psychother*, 2001, 47: 80-97
- [37] Fuchs E, Czeh B, Flugge G. Examining novel concepts of the pathophysiology of depression in the chronic psychosocial stress paradigm in tree shrews. *Behav Pharmacol*, 2004, 15: 315-25
- [38] Meyer U, van Kampen M, Isovich E, et al. Chronic psychosocial stress regulates the expression of both GR and MR mRNA in the hippocampal formation of tree shrews. *Hippocampus*, 2001, 11: 329-36
- [39] Michael-Titus AT, Albert M, Michael GJ, et al. SONU20176289, a compound combining partial dopamine D₂ receptor agonism with specific serotonin reuptake inhibitor activity, affects neuroplasticity in an animal model for depression. *Eur J Pharmacol*, 2008, 598: 43-50
- [40] Czeh B, Pudovkina O, van der Hart MG, et al. Examining SLV-323, a novel NK1 receptor antagonist, in a chronic psychosocial stress model for depression. *Psychopharmacology: Berl*, 2005, 180: 548-57
- [41] Lucassen PJ, Fuchs E, Czeh B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry*, 2004, 55: 789-96
- [42] Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 12796-801
- [43] Wang J, Chai A, Zhou Q, et al. Chronic clomipramine treatment reverses core symptom of depression in subordinate tree shrews. *PLoS One*, 2013, 8: e80980
- [44] Wang J, Zhou QX, Tian M, et al. Tree shrew models: a chronic social defeat model of depression and a one-trial captive conditioning model of learning and memory. *Zool Res*, 2011, 32: 24-30
- [45] Yan H, Kong Y, He B, et al. CYP2J2 rs890293 polymorphism is associated with susceptibility to Alzheimer's disease in the Chinese Han population. *Neurosci Lett*, 2015, 593: 56-60
- [46] 杨萍萍, 沈军. 老年痴呆照顾者虐待倾向及影响因素分析. *中国老年学杂志*, 2013, 33: 642-44
- [47] Pawlik M, Fuchs E, Walker LC, et al. Primate-like amyloid- β sequence but no cerebral amyloidosis in aged tree shrews. *Neurobiol Aging*, 1999, 20(1): 47-51
- [48] Yamashita A, Fuchs E, Taira M, et al. Somatostatin-immu-

- noreactive senile plaque-like structures in the frontal cortex and nucleus accumbens of aged tree shrews and Japanese macaques. *J Med Primatol*, 2012, 41: 147-57
- [49] Wang JH. Non-human primate models in drug addiction deserve more attention. *Zool Res*, 2014, 35: 172-3
- [50] Sun YM, Yang JZ, Sun HY, et al. Establishment of tree shrew chronic morphine dependent model. *Zool Res*, 2012, 33: 14-8
- [51] Shen F, Duan Y, Jin S, et al. Varied behavioral responses induced by morphine in the tree shrew: a possible model for human opiate addiction. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 333
- [52] Zhang QY, Fan XN, Cao Y. Expression of cannabinoid and opioid receptors in nervous as well as immune systems of *Macaca mulatta* and *Tupaia belangeri*. *Zool Res*, 2011, 32: 31-9
- [53] 何宇红, 康朝胜, 王景传, 等. 树鼩内侧隔核/斜角带核垂直部—海马投射: 菜豆白细胞凝集素顺行法研究. *神经解剖学杂志*, 2003, 19: 427-32
- [54] Liu SY, Zhang WY, Li HY, et al. Studies on the isolation of endogenous sleep factors from *Tupaia Belangeri* Chinensis (TBC) after sleep deprivation. *Acta Physiol Sin*, 1994, 46: 83-9
- [55] Ma KL, Gao JH, Huang ZQ, et al. Motor function in MPTP-treated tree shrews (*Tupaia belangeri chinensis*). *Neurochem Res*, 2013, 38: 1935
- [56] Taugner R, Forssmann WG, Ganten D, et al. Studies on the juxtglomerular apparatus. VI. Sympathetic innervation, catecholamines and the renin-angiotensin-system in rats and tree-shrews (*Tupaia belangeri*). *Cell Tissue Res*, 1980, 212: 375-82
- [57] Li JF, Zhang D, Sheen J. Targeted plant genome editing via the CRISPR/Cas9 technology. *Methods Mol Biol*, 2015, 1284: 239-55
- [58] Li J, Shou J, Guo Y, et al. Efficient inversions and duplications of mammalian regulatory DNA elements and gene clusters by CRISPR/Cas9. *J Mol Cell Biol*, 2015, 7: 284-98
- [59] Xiao JL, Hui YX, Zun PK, et al. CRISPR-Cas9: a new and promising player in gene therapy. *J Med Genet*, 2015: 52: 289-96