中国医学科学院
中国协和医科大学

科学年会学术论文集

（2006·北京）

中国医学科学院中国协和医科大学科研处编

中国协和医科大学出版社

中国医学科学院
中国协和医科大学

科学年会学术论文集

（2006·北京）

中国医学科学院 中国协和医科大学科研处 编

中国协和医科大学出版社

图书在版编目（CIP）数据

中国医学科学院中国协和医科大学科学年会学术论文集．2006 / 中国医学科学院中国协和医科大学科研处编．北京：中国协和医科大学出版社，2007.4

ISBN 978－7－81072－891－1

Ⅰ．中… Ⅱ．中… Ⅲ．医药学－学术会议－文集 Ⅳ．R－53

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2007）第 021058 号

中国医学科学院
中国协和医科大学 **科学年会学术论文集（2006·北京）**

编　　者： 中国医学科学院　中国协和医科大学科研处
责任编辑： 吴桂梅　姜淑惠

出版发行： 中国协和医科大学出版社
（北京东单三条九号　邮编 100730　电话 65260378）
网　　址： WWW.pumcp.com
经　　销： 新华书店总店北京发行所
印　　刷： 北京丽源印刷厂

开　　本： 787×1092 毫米　1/16 开
印　　张： 41
字　　数： 1000 千字
版　　次： 2007 年 7 月第一版　　2007 年 7 月第一次印刷
印　　数： 1—1000
定　　价： 180.00 元

ISBN 978－7－81072－891－1/R·884

ISBN 978-7-81072-891-1
9 787810 728911 >

（凡购本书，如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题，由本社发行部调换）

目　录

一、会议报告论文

特邀报告摘要

细胞非整倍体化和肿瘤发生 …… 张传茂（3）
MCP－1 mediates TGF－β－induced angiogenesis by stimulating vascular smooth muscle cell migration …… Ye－Guang Chen et al（4）

基础医学

A crucial role of angiotensin converting enzyme 2（ACE2）in SARS corona－virus－induced lung injury …… Chengyu jiang et al（5）
Identification of human chronic myelogenous leukemia progenitor cells with hemangioblastic characteristics …… Baijun fang et al（14）
A Novel Anti－human DR5 Monoclonal Antibody with Tumoricidal Activity Induces Caspase－dependent and Caspase－independent Cell Death …… Yabin Guo et al（31）
Vδ1 T cell receptor binds specifically to MHC I chain related A：Molecular and biochemical evidences …… Jianqing Zhao et al（53）
Differential β－adrenoceptor expression induced by nerve growth factor infusion into the canine right and left stellate ganglia …… Shengmei Zhou et al（67）
Reduced MTA1 expression by RNAi inhibits in vitro invasion and migration of esophageal squamous cell carcinoma cell line …… Haili Qian et al（82）
3α－羟基类固醇脱氢酶的重组表达纯化和活性测定 …… 蔡　炯等（97）
Her－2 表达与乳腺癌内皮细胞增殖、血管新生的关系 …… 李爱玲等（100）
Sam68 脯氨酸结构域对细胞生长、死亡和信号传导的影响 …… 李庆华等（109）
急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征患者 NPM 基因突变的研究 …… 张　悦等（115）
肝素结合性表皮生长因子转基因小鼠的建立和功能研究 …… 彭健豪等（120）
H5N1 病毒感染实验小鼠、大鼠和布氏田鼠的比较研究 …… 秦　川等（127）

Host range, growth property, and virulence of the smallpox vaccine: Vaccinia virus Tian Tan strain …… Qing Fang et al (133)
Diverse Hepatitis C Virus Glycoproteins Mediate Viral Infection in a CD81 - Dependent Manner …… LQ Zhang et al (149)
用于抑郁症磁刺激治疗的感应电场分布的数学模型研究 …… 殷 涛等 (168)
一种新型凝胶纳米体系用作表阿霉素载体的初步研究 …… 王银松等 (176)
心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 合成多肽及其抗体的研究 …… 张春明等 (184)
Overexpression of PML induced apoptosis in bladder cancer cell by Caspase dependent pathway …… Lie Li et al (191)
院校专家数字资源库的创建与服务 …… 阮学平 (203)

药学

用表达谱芯片研究施普睿达抗肿瘤作用机制 …… 洪 阁等 (206)
银耳孢子多糖 TFA 结构的研究 …… 徐文清等 (211)
吸水链霉菌 17997 中格尔德霉素生物合成基因簇的研究 …… 赫卫清等 (216)
力达霉素的抗肿瘤血管生成作用及其机制 …… 欧阳志钢等 (225)
格尔德霉素溶液光降解动力学的研究 …… 丁维明等 (227)
依博素生物合成基因 *Ste*7 和 *Ste*10 的功能研究 …… 白利平等 (231)
以泛酸合成酶为靶点的抗结核药物筛选模型的建立和应用 …… 龚立康等 (233)
以 VEGF 为靶点的 ShRNA 表达载体的构建及其体外抗肿瘤侵袭转移活性的研究 …… 张 敏等 (240)
抗肝炎一类新药双环醇肝癌化学预防作用及其机制研究 …… 孙 华等 (247)
海洋天然产物 Et - 743 类似物合成及抗肿瘤活性研究 …… 王 晔等 (256)
人 DPP - Ⅳ蛋白 (dipeptidyl peptidase - Ⅳ) 的异源表达及其抑制剂的筛选 …… 胡晨曦等 (261)
抗炎药物艾瑞昔布的研制——从分子设计到Ⅲ期临床研究 …… 郭宗儒等 (267)
天然产物 CFX 改变肺组织免疫微环境抑制肺纤维化 …… 崔 冰等 (274)
阻断 TLR2 信号通道抑制肿瘤转移和肺纤维化 …… 杨红振等 (277)
棓丙酯 - 羟丙基 - β - 环糊精包合物的研制 …… 王璐璐等 (281)
新疆和田红花单体成分——羟基红花黄色素 A 抗大鼠局灶性脑缺血作用的机制研究 …… 张 岭等 (287)

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

新型可生物降解性药物缓释支架的研究 …… 吕　丰等（299）
紫杉醇微球局部注射抗肿瘤制剂的实验研究 …… 马桂蕾等（305）
Lignan Oligosaccharide Esters from *Eritrichium rupestre* …… Mao – Rong Suo et al（310）
Two New Xanthones from the Stems of *Garcinia cowa* …… Jie SHEN et al（317）
Wortmannilactones A – D，22 – Membered Triene Macrolides from *Talaromyces wortmannii* …… Yuesheng Dong et al（322）
A new lignan from the jian – er syrup and its content determination by RP – HPLC …… 杨美华等（329）
New lignans and cytotoxic constituents from schisandra propinqua（Wall.）Baill …… 许利嘉等（337）
2 种珍珠菜属植物的皂苷类成分及其抗肿瘤活性研究 …… 邹忠梅等（347）
基于 TCMGIS – Ⅰ的西洋参生态适宜性分析 …… 陈士林等（354）

临床医学

A phase i study of concurrent radiotherapy and capecitabine as adjuvant treatment for operable rectal cancer …… Jing Jin et al（361）
Elective Lateral Neck Dissection For Laryngeal Cancer in the Clinically Negative Neck …… Bin zhang et al（369）
Molecular Basis for G_2 Arrest Induced by 2′ – *C* – Cyano – 2′ – Deoxy – 1 – β – D – Arabino – Pentofuranosylcytosine and Consequences of Check Point Abrogation …… Xiaojun Liu et al（375）
Radiotherapy As Primary Treatment for Stage ⅠE and ⅡE Nasal Natural Killer/T – Cell Lymphoma …… Yexiong li et al（391）
中国成年男子食入原生放射性核素所致内照射剂量重估算* …… 刘庆芬等（408）
磁共振成像识别心肌梗死后存活心肌：与 SPECT 对比研究 …… 赵世华等（412）
综合超声心动图引导心脏外科 Hybrid 手术 …… 李永青等（418）
超声心动图定量测量先心病肺动脉高压全肺阻力的方法学研究 …… 逄坤静等（419）
彩色多普勒对心绞痛患者颈动脉病变的初步分析研究 …… 张红菊等（420）
浙江、广西健康女性超声骨密度状况评估 …… 刘　伟等（423）
北京地区成年女性尿失禁及相关危险因素流行病学研究 …… 朱　兰等（430）
骨髓基质干细胞分化来源肝细胞移植治疗肝切除术后肝衰的实验研究 …… 曲　强等（436）

HLA－B 位点多态性对中国 HIV－1 感染者疾病进展的影响 …… 青曼丽等（442）
动员后外周血单个核细胞移植治疗糖尿病血管病变 …… 周　斌等（448）
腭裂患者汉语擦音研究 …… 方　真（464）
下颌骨牵引成骨术同期正畸治疗 …… 孙晓梅等（467）
腭裂术后骨桥形成与上颌骨生长发育的 X 线头影测量研究 …… 尹宁北等（473）
改良“箭头”皮瓣法乳头乳晕再造术 …… 李　巍等（478）
不同年龄组肋软骨生物力学性能及在耳郭再造术中的应用 …… 杨庆华等（481）
多点多层悬吊及骨膜瓣覆盖皱眉肌的全颜面除皱术 …… 王佳琦等（487）
325 例艾滋病患者抗病毒治疗 6 个月后的疗效评估 …… 曹韵贞等（497）
丙型肝炎病毒感染的献血者多项指标的动态变化——26 例 12
　年追踪研究 …… 季　阳等（504）
Perforator stroke after elective stenting of symptomatic
　intracranial stenosis …… 姜卫剑等（514）
中国西部 2005 年 3 岁以下儿童营养不良状况初析 …… 颜　虹等（523）
Intravenous transplantation of mesenchymal stem cells
　improves cardiac performance after acute myocardial
　ischemia in female rats …… Wenhui Jiang（528）

二、书面交流论文（摘要）

Nasopharyngeal carcinoma treated by radical radiotherapy
　alone: ten－year experience of a single institution …… Jun－lin yi et al（545）
Radiation Treatment for Medulloblastoma: a Review of 64 Cases
　at a Single Institute …… Yueping Liu（546）
Investigation of clinical and dosimetric factors associated
　with postoperative pulmonary complications in esophageal
　cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy
　followed by surgery …… Shu－lian wang（547）
Beam orientation optimization for intensity－modulated radiation
　therapy using mixed integer programming …… Ruijie Yang（549）
Molecular basis for G_2 Arrest Induced by 2′－*C*－Cyano－2′－
　Deoxy－1－β－D－A*rabino*－Pentofuranosylcytosine and

Consequences of Checkpoint Abrogation …… Xiaojun Liu 等（550）
人组织因子途径抑制因子在毕赤酵母中的表达与纯化 …… 冷希岗等（551）
具有超顺磁性的单分散四氧化三铁纳米粒子的制备与性能研究 …… 李　伶等（552）
复合电极结构参数对 EIT 系统性能的影响 …… 王　妍等（553）
亚全能干细胞免疫调节功能及其机制研究 …… 赵春华等（554）
Erk1/2 mitogen – activated protein kinase pathway involves in
myostatin – regulated differentiation repression …… 杨　威等（555）
Oral Adeno – Associated Virus – sTRAIL Gene Therapy Suppresses
Human Hepatocellular Carcinoma Growth in Mice …… Hong Ma（556）
Identification and characterization of rDJL, a novel member
of the Dnaj protein family, in rat testis …… Chunbo Yang（557）
A High – Efficiency Strategy for Binding Property Charact –
erization of Peptide – Binding Domains …… Eli Song（558）
An Integrated Machine Learning System to Computationally
Screen Protein Databases for Protein Binding Peptide Ligands …… Ling Zhang（560）
尿道下裂患者 BMP4、BMP7、HOXA4 及 HOXB6 核苷酸变异分析…… 陈太基等（562）
Cysteine mutants of human apolipoprotein A – I: a study of
secondary structural and functional properties …… Xuewei Zhu（563）
细胞在碳纳米管支架上的生长行为研究 …… 孟　洁等（564）
人 M*an2c1* 基因表达对移植性肿瘤在小鼠的生长及小鼠体液性免疫
应答的影响 …… 朱立平（565）
Inhibition of the a – mannosidase Man2c1 gene expression
enhances adhesion of jurkat cells …… Li Qu（566）
Novel Mutations in Type 2 Gaucher Disease in Chinese and
Their Functional Characterization by Heterologous
Expression …… Weimin Zhang（567）
Screening and Identification of Linear B – Cell Epitopes and
Entry – Blocking Peptide of Severe Acute Respiratory
Syndrome（SARS） – Associated Coronavirus Using Synthetic
Overlapping Peptide Library …… Hongbo Hu（568）
GH – releasing peptides improve cardiac dysfunction and
cachexia and suppress stress – related hormones and cardio –

myocyte apoptosis in rats with heart failure …… Cao Jimin（569）
Role of parasympathetic overactivity in water immersion stress – induced gastric mucosal lesion in rat …… Cao Jimin（570）
Association of TNF – alpha promoter polymorphisms with the outcomes of hepatitis B virus infection in Chinese Han population …… T. Du（572）
Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of apolipoprotein M gene（apoM）confer the susceptibility to development of type 2 diabetes in Han Chinese …… Nifang Niu（573）
CM1 Ganglioside prevented the decline of hippocampal neurogenesis associated wtih Dgalactose …… Qing Zhang（575）
中波紫外线照射对皮肤成纤维细胞早期损伤的蛋白质组学研究 …… 闫　言等（576）
颅骨缺损愈合过程中 BMP – 2、VEGF 的表达 …… 滕　利等（577）
$RAD51_{G135C}$和 $XRCC3_{C241T}$多态性与急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征发生及其染色体异常相关性的研究 …… 杨　琳等（578）
中国儿童急性淋巴细胞白血病患者 Cyclin D1 基因多态性的研究 …… 王思力等（579）
儿童急性淋巴细胞白血病的 ERCC1 基因多态性分析 …… 王思力等（581）
减毒沙门菌介导的血小板第四因子活性片段（$PF4_{17\sim70}$）促进了放射损伤小鼠的恢复 …… 刘　斌等（583）
白血病 Gleevec 耐药细胞中耐药相关蛋白——蛋白酶体的发现与验证 …… 齐　静等（584）
小鼠 β – 防御素 2（MBD2）瘤苗抗肿瘤免疫的实验研究 …… 马小彤等（586）
白血病细胞 P2X7 受体功能异常机制研究 …… 郑国光等（588）
伴有 t（3；5）（q25；q34）易位的骨髓增生异常综合征急性髓系白血病变患者的分子特征研究 …… 张　悦等（589）
HSP90 抑制剂 17 – AAG 通过降低 KIT 水平诱导 Kasumi – 1 细胞发生凋亡及分化 …… 俞文娟等（590）
FLT3 基因内部串联重复及 D835 激活突变与急性白血病的关系及临床意义 …… 王莉红等（591）
整合素 αvβ3 小分子抑制剂的虚拟筛选及活性测定 …… 纪　庆等（592）
啮齿类螺杆菌的分离鉴定 …… 张丽芳等（593）
纳米二氧化钛对人皮肤基底细胞癌（A431）和人胚胎皮肤成纤维细胞

（ESF）的生物学效应 …… 孟金萍等（594）
SYBR Green I 实时荧光定量 RT－PCR 测定猴免疫缺陷病毒（SIV）RNA
拷贝数方法的建立 …… 丛 喆等（595）
营养性肥胖大鼠模型的构建及发病机制初探 …… 马晓红等（596）
2006 年 HIV 疫苗研究进展 …… 鲍琳琳等（597）
hACE2 转基因小鼠的基因表达及 SARS－CoV 感染后肺组织的病理变化 …… 杨秀红等（598）
单细胞凝胶电泳检测 DNA 辐射损伤的剂量－效应关系研究 …… 刘 强等（599）
人心肌肌球蛋白及其重链的研制、特性鉴定和应用 …… 宋娜玲等（600）
放射增效剂 9402 号对小鼠小肠隐窝上皮细胞增敏作用的研究 …… 刘晓秋等（601）
中国河南 3 例有偿献血者中分离出 HIV－1 全长基因特征分析 …… 刘 莉等（602）
高效抗逆转录病毒治疗 HIV－1 感染儿童后髓样以及类浆细胞样树突状
细胞的恢复差异 …… 张 政等（603）
中国有偿献血者和注射吸毒者 HIV－1 型病毒以及丙型肝炎病毒的分子
特征 …… 张林琦等（604）
重组修饰的 Ankara 株痘病毒表达的严重急性呼吸道综合征冠状病毒刺
突糖蛋白诱导产生主要针对受体结合区的保护性中和抗体 …… 陈志伟等（605）
SARS 冠状病毒抗体应答与感染个体的预后相关 …… 张林琦等（606）
Study on the pathogenic mechanism of Broca's and
Wernicke's aphasia …… Yumei Zhang（607）
BAI1 的血管生成抑制作用及其对人胶质母细胞瘤基因治疗作用的研究 …… X Kang（608）
Sm－VLO－PAG 通路参与痛觉调制的神经递质与受体机制 …… 唐敬师等（611）
Small Intestinal Submucosa Improves Islet Survival and
Function in Vitro Culture …… T. Xiaohui（612）
经导管封堵成人动脉导管未闭合并重度肺动脉高压的疗效评价 …… 赵世华等（614）
合并左室受累的致心律不齐性右室型心肌病：组织病理与 MRI 征象
对比分析 …… 赵世华等（615）
ECMO 在心脏外科的应用及超声心动图监测（15 例报告） …… 江 勇等（616）
超声心动图评价改良主、肺动脉根部置换术 …… 李永青等（617）
左向右分流型先心病合并肺动脉高压的超声心动图分级 …… 逄坤静等（618）
经胸和术中经食管超声心动图在主动脉夹层诊疗中的作用 …… 王 燕等（619）

经胸超声心动图评价先天性矫正型大动脉转位合并其他心内畸形的外科治疗效果 …… 叶赞凯等（620）
术中经食管超声心动图在左室室壁瘤外科处理中的应用 …… 叶赞凯等（621）
冠心病病人内皮功能的彩色多普勒初步研究 …… 夏明钰等（622）
脊髓直接电刺激的数学建模研究 …… 崔红岩等（623）
眼科超声生物显微镜的研究与应用 …… 计建军等（624）
HLA 半相合的 FlK^{+} $CD34^{-}$ $CD31^{-}$ 骨髓原始间充质干细胞联合外周血干细胞移植预防急性 GVHD 的临床研究 …… 赵春华等（625）
持续性心房颤动心室律变异及其昼夜节律的分形分析 …… 谢元芳等（626）
Morphologic Study on Levator Ani Muscle in patients with Pelvic organ prolapse and Stress Urinary Incontinence …… 朱　兰等（627）
普通话擦音的腭位特征和声学特征之关系 …… 方　真等（628）
螺旋扩大矫治器矫治唇腭裂修复术后乳牙反𬌗畸形 …… 孙晓梅等（629）
小儿异丙酚复合雷米芬太尼全凭静脉麻醉的临床研究 …… 魏灵欣等（630）
保乳术后乳房部分缺损的修复与重建 …… 穆兰花等（631）
股前外侧脂肪筋膜瓣游离移植矫治半侧颜面萎缩 …… 滕　利等（632）
双侧胸区扩张供皮法对儿童大面积瘢痕的治疗 …… 陈光宇等（633）
皮肤软组织扩张器在 5 岁以下儿童中的应用 …… 陈光宇等（634）
注气法术中扩张技术在扩张器置入术中的应用 …… 李海东等（635）
糖尿病患者干细胞促血管新生功能的研究 …… 周　斌等（636）
CAG 方案治疗老年、难治和复发急性髓系白血病的临床试验 …… 王世宏等（637）
CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征及其转化的急性髓系白血病的疗效观察 …… 王世宏等（638）
小剂量马法兰治疗骨髓增生异常综合征疗效观察 …… 王世宏等（639）
从 IFLA 信息资源组织战略活动看未来信息资源组织 …… 杨晓光等（640）
PFA 用于抗乙型肝炎治疗的理论与实践 …… 韩燕星等（641）
9401 号的细胞毒性和体外放射增敏作用 …… 顾　菲等（642）
HPLC 法测定注射用盐酸二甲弗林的含量及有关物质 …… 李桂玲等（643）

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

一、会议报告论文

一、会议报告论文

特邀报告摘要

细胞非整倍体化和肿瘤发生

张传茂

（北京大学生命科学学院，北京　100871）

摘要　细胞非整倍体化（aneuploidy），或称染色体组成异常（abnormal chromosome content），是实体瘤中最为常见和显著的细胞学特征之一。在正常人体内，每天都会有成百上千非整倍体细胞产生。一百多年前，就有人根据观察到的现象做出猜测：细胞的非整倍体化有可能是肿瘤发生的关键因素。目前一般认为，染色体组的不稳定性变化（chromosomal instability）多是由多极纺锤体形成、纺锤体微管对染色体捕捉的失败、染色体姐妹单体未能分离、有丝分裂检验点异常或前一周期胞质分裂失败（从而产生多倍体）所导致的细胞异常分裂而产生的；而这些异常又和基因突变，尤其是癌基因或抑癌基因突变密切相关。然而值得注意的是，在相当一部分肿瘤中并没有发现人们想象的基因突变，而很可能是其他因素导致了肿瘤的发生。异常的中心体过量复制（centrosome aberrant amplification）、非整倍体细胞产生以及肿瘤发生（tumorigenesis）之间的关系近年来已成为人们研究的重点与热点。关于多极纺锤体产生的机制，目前大多数人认为，是中心体复制过度所导致的。我们实验室近期的工作发现，除中心体过量复制能够导致多极纺锤体形成之外，可能还存在一个非中心体复制依赖性的多极纺锤体形成机制。我们采用以微管为作用靶点的药物处理细胞，发现可以有效地诱导非中心体依赖性多极纺锤体形成，并通过多极细胞分裂，产生异倍体细胞；这些异倍体细胞可以进一步分裂，形成异倍体细胞群；这些异倍体细胞可能是肿瘤发生的开端之一。我们对多极纺锤体极的形成机制进行了较为深入的研究，证明多种微管组装因子，如 TPX2、NuMA、Aurora A 激酶、γ－微管等，参与了除中心体之外的新极的装配。因此我们认为，当正常细胞接触（甚至是非常短时的接触）到某些不良因素（包括药物）后，可能会导致非中心体复制依赖性的多极纺锤体的形成和细胞分裂，进一步导致非整倍体细胞群的形成和肿瘤发生。我们的工作可能为研究肿瘤发生提供一个新的思路，并对改善环境和指导饮食等具有引导性意义。

MCP – 1 mediates TGF – β – induced angiogenesis by stimulating vascular smooth muscle cell migration

Ye – Guang Chen　Jing Ma　Qiang Wang

(Department of Biological Sciences and Biotechnology, Tsinghua University, Beijing 100084)

Transforming growth factor – β (TGF – β) and its signaling mediators play important roles in vascular formation during embryogenesis and in cardiovascular homeostasis in the adult. Despite a wealth of genetic information, however, the molecular basis of TGF – β function in angiogenesis is largely unknown. Our previous studies with microarray analysis identified that TGF – β and its type I receptor ALK5 induce the expression in endothelial cells (ECs) of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP – 1), a chemokine that is shown to induce migration of monocytes, lymphocytes and ECs. Here we provide evidence that MCP – 1 participates in TGF – β – induced angiogenesis in chick chorioallantoic membrane (CAM) assay. We further demonstrated that MCP – 1 stimulates migration of vascular smooth muscle cells (VSMC) and mesenchymal precursor cells 10T1/2 as shown by wound healing assay and transwell migration assay. Moreover, the condition media of TGF – β – treated ECs promoted VSMCs migration in a MCP – 1 – dependent manner. Consistently, the activity of the MCP – 1 promoter is enhanced by TGF – β, constitutively active forms of ALK5, Smad3 and Smad4, but inhibited by Smad7. Smad3 and Smad4 protein can specifically bind to the MCP – 1 promoter. These results suggest that TGF – β induces ECs to secrete MCP – 1, which then promotes the recruitment of VSMC and mesenchymal cells onto ECs and facilitates blood vessel maturation.

基础医学

A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus – induced lung injury

Keiji Kuba[1,7], Yumiko Imai[1,7], Shuan Rao[2,7], Hong Gao[3], Feng Guo[2], Bin Guan[2], Yi Huan[2], Peng Yang[2], Yanli Zhang[2], Wei Deng[3], Linlin Bao[3], Binlin Zhang[3], Guang Liu[2], Zhong Wang[4], Mark Chappell[5], Yanxin Liu[2], Dexian Zheng[2], Andreas Leibbrandt[1], Teiji Wada[1], Arthur S Slutsky[6], Depei Liu[2], Chuan Qin[3], Chengyu Jiang[2] & Josef M Penninger[1]

During several months of 2003, a newly identified illness termed severe acute respiratory syndrome (SARS) spread rapidly through the world[1-3]. A new coronavirus (SARS – CoV) was identified as the SARS pathogen[4-7] which triggered severe pneumonia and acute, often lethal, lung failure[8]. Moreover, among infected individuals influenza such as the Spanish flu[9,10] and the emergence of new respiratory disease viruses[11,12] have caused high lethality resulting from acute lung failure[13]. In cell lines, angiotensin – converting enzyme 2 (ACE2) has been identified as a potential SARSCoV receptor[14]. The high lethality of SARS – CoV infections, its enormous economic and social impact, fears of renewed outbreaks as well as the potential misuse of such viruses as biologic weapons make it paramount to understand the pathogenesis of SARS – CoV. Here we provide the first genetic proof that ACE2 is a crucial SARS – CoV receptor *in vivo*. SARS – CoV infections ane the Spike protein of the SARS – CoV reduce ACE2 expression. Notably, injection of SARS – CoV Spike into mice worsens acute lung failure *in vivo* that can be attenuated by blocking the renin – angiotensin pathway. These results provide a molecular explanation why SARS – CoV infections cause severe and often lethal lung failure and suggest a rational therapy for SARS and possibly other respiratory disease viruses.

[1] Institute of Molecular Biotechnology of the Austrian Academy of Sciences, Dr. Bohr – gasse 7, A – 1030 Vienna, Austria. [2]National Laboratory of Medical Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences, [3]Institute of Laboratory Animal Sciences and [4]Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, 5 Dongdan Santiao, Beijing 100005, China. [5]The Hypertension and Vascular Disease Center, Wake Forest University School of Medicine, Gray Building, G054 Medical Center Boulevard, Winston – Salem, North Carolina 27157 – 1032, USA. [6]Department of Medicine and Interdepartmental Division of Critical Care, University of Toronto; St. Michael's Hospital, 30 Bond Street, Toronto, M5B 1W8, Canada. [7]These authors contributed equally to this work. Correspondence should be addressed to C. J. (jiang@pumc. edu. cn).

Published online 7 July 2005; doi: 10. 1038/nm1267

Recently, ACE2 was identified as a functional SARS coronavirus receptor in cell lines[14]. But a possible second receptor, CD209L (L - SIGN), has also been identified from *in vitro* studies[15]. Thus, it was not known whether ACE2 is indeed crucial for SARS - CoV infections *in vivo*. To address this question genetically, we infected *Ace*2 knockout[16] and control wild - type mice with SARS - CoV. As reported previously[17], SARSCoV infections of wild - type mice result in viral replication in the lungs and the recovery of large amounts ($>10^7$ the tissue culture - infectious dose, which will infect 50% of the cell monolayers ($TCID_{50}T$) per gram lung tissue) of infectious virus (Fig 1a). In Ace2 knockout mice, only a very low quantity of infectious SARS - CoV virus could be recovered (<102 $TCID_{50}$ per gram lung tissue; Fig 1a), and the copy numbers of SARS - CoV Spike RNA were greatly reduced (Fig 1b). SARS - CoV infection of mice is associated with the development of mild pathological changes in the lungs (Fig 1c, d). Moreover, pathologic alterations in lungs were reduced in Ace2 mutant mice compared to wild - type mice (Fig 1c, d). These data provide the first genetic proof that ACE2 is indeed a crucial *in vivo* SARS receptor required for effective replication of infectious SARS - CoV.

We have recently shown that the renin - angiotensin system has a crucial role in severe acute lung injury and that the SARS - CoV receptor ACE2 has a protective role in acute lung failure[18] (Fig 2a). Notably, experimental SARS - CoV infections of wild - type mice *in vivo* resulted in considerably reduced ACE2 expression in the lungs (Fig 2b) suggesting that reduced ACE2 expression might have a role in SARS - CoV - mediated severe acute lung pathologies. By contrast, ACE lung expression levels were not overtly changed in SARS - CoV - infected mice (Fig 2b). We therefore speculated that SARS - CoV might affect lung pathologies through ACE2. To test this idea, we established a defined model system using recombinant SARS - CoV surface - Spike protein, which is the essential ligand for ACE2 binding[14]. This model system allowed us to avoid possible secondary effects resulting from viral replication or infections *in vivo* and to directly test whether SARS - CoV Spike protein might adversely affect acute lung injury through modulation of ACE2.

We first tested whether recombinant SARS - CoV Spike protein (Supplementary Fig 1 online) binds to human as well as mouse ACE2 protein using *in vitro* pull - down assays. Our recombinant Spike - Fc protein indeed pulled down both human and mouse ACE2 (Fig 2c). SARS - CoV Spike - Fc binding to human and mouse ACE2 was confirmed by FACS binding assays of Spike - Fc to 293 cells overexpressing human or mouse ACE2 (Fig 2d). Moreover, Spike - Fc bound to endogenous ACE2 in Vero E6 cells (Fig 2e). Notably, binding of Spike - Fc to endogenous ACE2 in Vero E6 cells resulted in downregulation of ACE2 surface expression (Fig 2e and Supplementary Fig 1 online). Spike - Fc also decreased surface levels of human and mouse ACE2 overexpressed in 293 cells (data not shown) and triggered syncytia formation of mouse ACE2 - transfected but not control CD4 - transfected 293 cells (not shown). Thus, analogous to other virus - receptor interactions[19], SARS - CoV Spike protein binding to ACE2 in cell lines or SARS - CoV infections *in vivo* results in reduced ACE2 protein expression.

Because ACE2 is a crucial SARS - CoV receptor (Fig 1), SARS - CoV Spike protein binding to ACE2 downmodulates ACE2 expression (Fig 2), and loss of ACE2 expression results in severe acute respiratory failure18, we tested whether SARS - CoV Spike protein, which is the crucial ACE2 binding protein[20,21], could affect the severity of acute lung injury *in vivo*. Notably, treatment with Spike - Fc

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com