*Thap6*基因敲除对小鼠情绪与社交行为的影响

陆清[1]，吴佳莹[1]，张若祎[1]，董毅[2]，陈欣雨[1]，周筱[1]，范亮亮[2]，张逸[1,3,4]

[1. 中南大学湘雅二医院医学心理中心，长沙 410011；2. 中南大学生命科学学院细胞生物学系，长沙 410013；3. 中南大学医学心理学研究所，长沙 410011；4. 国家精神心理疾病临床医学研究中心(中南大学湘雅二医院)，长沙 410011]

[摘 要] 目的：THAP结构域蛋白6(THAP domain-containing protein 6，THAP6)是THAP家族成员之一，含保守的THAP锌指结构域，可作为转录因子调控基因表达。既往研究表明THAP6可能参与巨噬细胞激活及社会刺激相关的转录调控，但THAP6是否影响情绪和社交行为及脑组织结构，目前未见报道。本研究旨在明确*Thap6*基因缺失对小鼠情绪和社交行为的影响，初步探讨*Thap6*基因敲除对小鼠脑组织的影响，为揭示THAP6在神经精神疾病中的潜在作用提供实验依据。**方法：**采用CRISPR/Cas9技术构建*Thap6*基因全身敲除小鼠模型，通过基因型鉴定筛选*Thap6*基因敲除杂合子(*Thap6*$^{+/-}$，*n*=8)和野生型(wild-type，WT；*n*=10)C57BL/6J雄性小鼠作为研究对象。在小鼠成年后，采用转棒实验评估运动和平衡能力，采用旷场实验评估一般活动性和探索能力，采用糖水偏好实验和悬尾实验评估抑郁样行为，采用高架十字迷宫实验评估焦虑样行为，采用三箱社交实验评估社交行为。在行为评估结束后，收集小鼠脑组织，采用苏木精-伊红(hematoxylin and eosin，HE)染色和尼氏染色观察脑组织微结构和神经元数量的改变情况。**结果：**行为学结果显示，与WT小鼠相比，*Thap6*$^{+/-}$小鼠在高架十字迷宫中进入开放臂的次数百分比显著降低(*t*=2.516，*P*=0.024)、在开放臂中的平均运动速度显著增快(*t*=3.045，*P*=0.013)；在三箱社交实验中，*Thap6*$^{+/-}$小鼠的社交能力指数 (*t*=4.350，*P*<0.001)和社交偏好指数(*t*=2.732，*P*=0.014)均显著低于WT组；其他行为实验各指标2组间的差异均无统计学意义(均*P*>0.05)。脑组织HE染色结果显示，*Thap6*$^{+/-}$小鼠皮质散在细胞形态异常、细胞质疏松、细胞核模糊；杏仁核神经元排列松散、细胞间隔增大、大量空泡形成；小脑浦肯野细胞排列不齐、边界不清、部分细胞核肿胀溶解、细胞缺失；黑质神经元核仁丢失、部分细胞固缩；*Thap6*$^{+/-}$组小鼠海马神经元排列有序，细胞形态较好，数目较多，排列紧密。尼氏染色结果显示，*Thap6*$^{+/-}$小鼠海马齿状回区域神经元数量显著增多(*U*=0，*P*=0.029)，皮质、杏仁核、小脑、黑质4个脑区均出现形态异常和神经元数量减少(均*U*=0，*P*=0.029)。**结论：***Thap6*基因敲除导致小鼠焦虑样行为和社交行为缺陷，同时导致小鼠多个脑区脑结构异常和神经元数量减少。本研究首次系统揭示了THAP6在情绪与社交行为调控中的重要作用，为理解THAP家族蛋白在中枢神经系统中的功能分化提供了新证据，并提示*Thap6*基因敲除小鼠可能作为研究焦虑和社交障碍相关神经精神疾病的新型动物模型。

[关键词] *THAP6*；情绪；行为；焦虑；社交行为

Effects of *Thap6* gene knockout on emotional and social behaviors in mice

LU Qing[1], WU Jiaying[1], ZHANG Ruoyi[1], DONG Yi[2], CHEN Xinyu[1], ZHOU Xiao[1], FAN Liangliang[2], ZHANG Yi[1,3,4]

收稿日期(Date of reception)：2026-01-08

第一作者(First author)：陆清，Email: 238211003@csu.edu.cn, ORCID: 0009-0004-0994-8735

通信作者(Corresponding author)：张逸，副研究员，Email: zhangyipsy@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0001-9833-433X

基金项目(Foundation item)：国家自然科学基金(81701333)；湖南省自然科学基金(2025JJ70428)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81701333) and the Natural Science Foundation of Hunan Province (2025JJ70428), China.

开放获取(Open access)：本文遵循知识共享许可协议，允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式，在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

[1. Medical Psychological Center, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011; 2. Department of Cell Biology, School of Life Sciences, Central South University, Changsha 410013; 3. Medical Psychological Institute, Central South University, Changsha 410011; 4. National Clinical Research Center on Mental Disorders (Second Xiangya Hospital, Central South University), Changsha 410011, China]

ABSTRACT

Objective: THAP domain-containing protein 6 (THAP6) is a member of the THAP family and contains a conserved THAP zinc-finger domain, allowing it to regulate gene expression as a transcription factor. Previous studies have shown that THAP6 may be involved in macrophage activation and transcriptional regulation related to social stimuli; however, whether THAP6 affects emotional behavior and brain tissue structure has not yet been reported. This study aims to clarify the effects of *Thap6* gene deletion on emotional behaviors in mice, preliminarily explore the effects of *Thap6* gene knockout on mouse brain tissue, and provide experimental evidence for revealing the potential role of THAP6 in neuropsychiatric disorders.

Methods: A whole-body *Thap6* knockout mouse model was generated using CRISPR/Cas9 technology. Genotyping was performed to select heterozygous *Thap6* knockout ($Thap6^{+/-}$; n=8) and wild-type (WT; n=10) male C57BL/6J mice as study subjects. After the mice reached adulthood, motor and balance abilities were assessed using the rotarod test; general locomotor activity and exploratory ability were evaluated using the open-field test; depression-like behaviors were assessed using the sucrose preference test and tail suspension test; anxiety-like behavior was evaluated using the elevated plus-maze test; and social behavior was assessed using the three-chamber social test. After behavioral assessments, mouse brain tissues were collected, and hematoxylin and eosin (HE) staining and Nissl staining were used to observe changes in brain microstructure and neuronal number.

Results: Behavioral results showed that, compared with WT mice, $Thap6^{+/-}$ mice had a significantly lower percentage of entries into the open arms in the elevated plus maze test (t=2.516, P=0.024) and a significantly higher average movement speed in the open arms (t=3.045, P=0.013). In the three-chamber social test, the sociability index (t=4.350, P<0.001) and social preference index (t=2.732, P=0.014) of $Thap6^{+/-}$ mice were significantly lower than those of WT mice. No statistically significant differences were observed between the 2 groups in other behavioral indicators (all P>0.05). HE staining of brain tissues showed scattered abnormal cell morphology, loose cytoplasm, and blurred nuclei in the cortex of $Thap6^{+/-}$ mice; loosely arranged neurons, enlarged intercellular spaces, and extensive vacuole formation in the amygdala; disordered arrangement of cerebellar Purkinje cells, unclear boundaries, swelling and dissolution of some nuclei, and cell loss; and loss of neuronal nucleoli and partial cellular pyknosis in the substantia nigra. In the hippocampus of $Thap6^{+/-}$ mice, neurons were orderly arranged, with relatively good cell morphology, a larger number of cells, and compact arrangement. Nissl staining showed that the number of neurons in the hippocampal dentate gyrus region was significantly increased in $Thap6^{+/-}$ mice (U=0, P=0.029), whereas morphological abnormalities and reduced neuronal numbers were observed in the cortex, amygdala, cerebellum, and substantia nigra (all U=0, P=0.029).

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

Conclusion: *Thap6* gene knockout leads to anxiety-like behavior and social behavioral deficits in mice. It also causes structural abnormalities and reductions in neuronal number across multiple brain regions. This study systematically reveals, for the first time, the important role of THAP6 in the regulation of emotional and social behaviors, provides new evidence for understanding the functional differentiation of THAP family proteins in the central nervous system, and suggests that *Thap6* knockout mice may serve as a novel animal model for studying neuropsychiatric disorders related to anxiety and social deficits.

KEY WORDS *THAP6*; emotion; behavior; anxiety; social behavior

THAP结构域蛋白6(THAP domain-containing protein 6，THAP6)是THAP家族成员之一。THAP结构域是一种新型的锌指结构，能够特异性识别并结合RNA或DNA靶序列，作为转录因子调节基因的表达[1-2]。含THAP结构域的蛋白质在动物中已发现200多种，在人类中也已发现12种(THAP 0~11)。既往研究[3-5]表明，THAP家族成员广泛参与细胞增殖、分化及基因表达调控等多种生物学过程，但不同成员在不同组织和系统中的功能存在差异。目前，相较于其他家族成员，针对THAP6的研究较少，既往研究[6]发现，*THAP6*基因可作为转录因子参与巨噬细胞激活过程，在γ干扰素诱导的经典激活巨噬细胞中短暂上调，提示其可能参与特定生物学状态下的转录调控。此外，*Thap6*基因在雌性孔雀鱼脑内对交配刺激和社会刺激方面表现出明显的时空表达模式差异，提示THAP6可能参与社会相关刺激的反应的调控[7]。

THAP结构域基因突变可导致神经元发育紊乱[8]。功能分析研究[9]表明，THAP11可调节发育中斑马鱼胚胎的神经前体增殖和分化，在其大脑发育中起重要作用。此外，THAP1也与神经系统结构和功能异常密切相关。在*Thap1*$^{+/-}$小鼠脑内发现突触可塑性受损，具体表现为长时程抑制(long-term depression，LTD)和突触去电位(depotentiation)的异常。体外观察*Thap1*$^{+/-}$基因鼠神经元发育时，发现其轴突较野生型(wild-type，WT)更短，表明*THAP1*突变可能影响轴突生长和突触可塑性[8]。在THAP1相关肌张力障碍(THAP1-related dystonia，DYT-THAP1)患者(携带*THAP1*基因突变)中，中型多棘神经元(medium spiny neurons，MSNs)对γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid，GABA)刺激的钙离子应答振幅显著降低，且$GABA_A$受体α2亚基编码基因的表达显著下调，GABAergic信号转导功能受损[10]。且有动物研究[11]表明*Thap1*突变小鼠小脑齿状核中的投射神经元异常。而神经元发育异常和退行性改变常与多种行为和情绪障碍的发生密切相关[12]。

THAP家族基因异常还与神经系统疾病表型相关。对THAP家族基因的研究发现，脊髓小脑性共济失调(spinocerebellar ataxia，SCA)患者的共济失调症状或小脑性共济失调伴癫痫等表型与*THAP11*的CAG重复序列扩增相关[13]；且英国生物样本库发现了另1例共济失调和帕金森病病例[14]，其临床特征包括进行性步态和肢体共济失调、构音障碍，脑结构和功能检测发现小脑萎缩，而神经传导正常[15]。值得注意的是，临床观察[16]发现SCA患者普遍存在非运动症状，包括抑郁、焦虑、易激惹、情感淡漠和人格改变等。这种情绪症状的出现可能与前额叶-边缘系统环路的功能连接异常有关，相关脑区的结构-功能耦合失调是情绪障碍的重要神经基础[17]。*THAP11*$_{F80L}$突变可导致维生素B_{12}代谢障碍[18]，而维生素B_{12}的代谢障碍可能与抑郁、焦虑、精神病性症状、痴呆和谵妄等神经精神疾病有关[19]。同源的*THAP6*与*THAP11*在结构上均具有保守的THAP结构域，且对THAP结构域蛋白预测的α螺旋区段内氨基酸残基的两亲性模式(从螺旋顶部观察时，疏水性氨基酸残基位于螺旋区段的一侧，极性氨基酸残基位于另一侧)进行研究，发现*THAP6*和*THAP11*的预测α螺旋区域均显示出非常弱的两亲性排列，提示二者可能具有相似的功能[20]，均能作为转录因子，调节相关基因的表达[21]。本课题组在前期已成功构建的*Thap6*基因敲除小鼠中，初步观察到了*Thap6*基因敲除杂合子(*Thap6*$^{+/-}$)小鼠焦虑样行为的增加。但*Thap6*基因缺失是否还影响其他情绪行为及脑结构和功能改变，还有待进一步研究。

基于此，本研究以C57BL/6J小鼠采用CRISPR/Cas9技术构建*Thap6*基因敲除小鼠，以*Thap6*$^{+/-}$(*n*=8)和WT(*n*=10)雄性小鼠为研究对象，在成年期，全面评估*Thap6*$^{+/-}$基因敲除小鼠的运动和平衡能力、一般活动性和探索性、抑郁样行为和焦虑样行为、社交行为，以及采用苏木精-伊红(hematoxylin and eosin，

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

HE)染色和尼氏染色观察脑组织结构改变。初步探讨*Thap6*基因敲除对小鼠情绪和社交行为的影响及脑组织变化。预期结果将进一步丰富情绪行为相关疾病的动物模型，拓宽*THAP6*基因在神经科学领域的研究范围，也将为精神心理疾病的发病机制提供新的理论依据和潜在的治疗靶点。

1 对象与方法

1.1 伦理声明

本研究已获得中南大学湘雅二医院实验动物伦理委员会批准(审批号：20240975)，符合动物研究相关规定。

1.2 对象和分组

以WT(n=10)和*Thap6*$^{+/-}$(n=8)雄性C57BL/6J小鼠为研究对象。小鼠于中南大学湘雅二医院实验动物中心进行繁殖饲养。所有饲养环境为无特定病原体(specific pathogen-free，SPF)级，饲养环境设置12 h(8:00—20:00)的定时光照，环境温度[(22±1) ℃]适宜、定时更换垫料，保证小鼠可以自由地饮水、进食。

1.3 方法

1.3.1 *Thap6*基因敲除小鼠动物模型构建

采用CRISPR/Cas9技术构建*Thap6*基因全身敲除小鼠模型，由赛业(苏州)生物科技有限公司完成。获得F1代*Thap6*杂合子(*Thap6*$^{+/-}$)后，将其转移到中南大学湘雅二医院实验动物中心进行品系扩大繁育。将*Thap6*$^{+/-}$小鼠与WT小鼠合笼交配。新生小鼠断乳后，雌雄分笼饲养，取小鼠脚趾，使用试剂盒提取基因组DNA备用。

1.3.2 *Thap6*小鼠基因型鉴定

将获取的DNA进行聚合酶链反应(polymerase chain reaction，PCR)扩增，根据PCR试剂盒说明书操作，在20 μL体系中加入1 μL DNA样本。反应条件：首先在95.0 ℃下预热5 min；然后进行30个循环，每个循环由95.0 ℃下解链15 s，55.5 ℃下扩增15 s，72.0 ℃下缓冲30 s组成；最后在72.0 ℃下10 min。根据小鼠*Thap6*基因编码的外显子序列设计2对引物，引物序列见表1。

使用琼脂糖粉末和1×三羟甲基氨基甲烷-乙酸-乙二胺四乙酸(tris-acetate-ethylenediaminetetra-acetic acid，TAE)缓冲液制作琼脂糖凝胶，待胶冷却凝固后，将琼脂糖凝胶放入电泳槽中，浸泡在TAE缓冲液中。将DNA Marker和PCR产物各5 μL依次加入点样孔中，120 V电泳30 min。通过紫外凝胶成像系统对电泳后的凝胶进行显影，根据Marker确定产物大小，以确定小鼠基因型。

表1　基因型鉴定的PCR引物

Table 1　PCR primers for genotyping

Direction	Sequence	Tm/℃
F1	5'-GCTACAGGCTAAATGTCCACTGA-3'	56.8
R1	5'-ATAATTGAGAATATGGACGAGGCG-3'	54.3
R3	5'-AGTCTGTCTTCTTGAAGTGTCTTG-3'	54.1

PCR：聚合酶链反应；Tm：熔解温度；F1：正向引物1；R1：反向引物1；R3：反向引物3。

1.3.3 小鼠行为评估方法

对成年后(10周龄)小鼠进行行为学检测。遵循对动物影响最小原则，行为学检测依次进行旷场实验、转棒实验、高架十字迷宫实验、三箱社交实验、糖水偏好实验和悬尾实验。

1.3.3.1 旷场实验

采用Clever Sys旷场实验箱(30 cm×30 cm)进行实验。实验开始时，将小鼠放入旷场箱中心区域，由自动录像系统记录小鼠5 min内的活动情况。动物行为分析系统分析小鼠5 min活动总距离和平均速度、中央活动距离和时间比例、大便颗数，用于评估小鼠在新异环境中的一般活动性、探索行为和焦虑水平。

1.3.3.2 转棒实验

实验装置为一水平旋转棒(直径约为3 cm)，小鼠置于其上，随棒旋转而被迫行走。实验从低转速(4 r/min)开始，5 min内逐渐增加转速(至40 r/min)。实验持续2 d，每天5个试次，试次间休息1 min，取第2天的5个试次的掉落时间和对应转速平均值进行分析，以评估小鼠的运动协调能力、平衡能力和运动耐力。

1.3.3.3 高架十字迷宫实验

迷宫有开放臂/闭合臂(5 cm×35 cm×15 cm)各2条，呈相互垂直的“十”字形，离地50 cm。实验开始时，将小鼠头朝向同一开放臂放于高架十字中心区域，观察并记录小鼠5 min内在开放臂/闭合臂的活动情况，采用活动距离和平均速度、进入开放臂的次数和时间百分比、开放臂运动速度反映小鼠的焦虑水平。

1.3.3.4 三箱社交实验

测试装置是1个由2个隔板均匀隔成3个区域的亚克力板长方体箱(每个区域的尺寸为15 cm×20 cm×25 cm)，箱体的顶部保持开放状态。箱内每个隔板上有1个矩形开口，便于小鼠自由穿梭；箱体2侧区域各放置1个圆柱形铁笼(18 cm×8 cm)。测验共分为3

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

个阶段：1)适应阶段，将小鼠放入中间区域，记录小鼠10 min内对2侧铁笼的嗅探时间；2)社交能力测试阶段，开始前一侧铁笼放入同种属同伴鼠，另一侧为空铁笼；开始时将测试小鼠放入中间区域，记录小鼠在10 min内对空铁笼和同伴鼠的嗅探时间；3)社交偏好测试阶段，将上一阶段的同伴鼠转移到另一侧的空铁笼(熟悉鼠)，将空出的铁笼放入另1只同种属小鼠(陌生鼠)。记录测试小鼠在10 min内对熟悉鼠和陌生鼠的嗅探时间。通过计算社交能力指数[即(对同伴鼠嗅探时间−对空笼嗅探时间)/2侧铁笼总嗅探时间]和社交偏好指数[即(陌生鼠嗅探时间−对熟悉鼠嗅探时间)/总嗅探时间]评估小鼠的社交行为和社交偏好。

1.3.3.5 糖水偏好实验

实验分为3个阶段：第1阶段，同时在鼠笼上放置1瓶1.5%的蔗糖水和1瓶清水，适应24 h；第2阶段，调换2个瓶子位置，适应24 h；第3阶段，先禁水16 h，然后同时给予小鼠1瓶1.5%的蔗糖水和1瓶清水(位置与前1天相反)。3 h后，取走水瓶并称重。计算小鼠3 h内糖水、清水消耗量。采用糖水偏爱指数反映快感缺失水平，糖水偏爱指数=糖水消耗量/(糖水消耗量+清水消耗量)。

1.3.3.6 悬尾实验

将小鼠尾部末端2~3 cm处固定在悬杆上，使其头部向下悬垂且无法轻易向上攀爬，记录小鼠连续5 min内的活动情况。以“不动状态”(即身体松弛、仅保留呼吸运动的静止行为)的时间(s)反映行为绝望程度。

1.3.4 苏木精-伊红染色

在行为学测试完成后的24 h以内，使用二氧化碳麻醉箱对小鼠实施麻醉，开胸灌注，4%多聚甲醛固定；断头取脑，乙醇脱水，石蜡包埋，切片备用。将切片进行脱蜡水化处理，用苏木精染液处理15~30 min，冲洗，用1%的盐酸乙醇进行分化处理，流动水冲洗至少15 min，直至切片组织呈天蓝色；加0.5%的伊红水溶液，染色2 min，流水冲洗后，采用梯度乙醇脱水，中性树胶封片，37 ℃烘干切片，在显微镜下观察并记录脑组织结构变化。

1.3.5 尼氏染色

切片制作同苏木精-伊红(hematoxylin and eosin，HE)染色。将备用的切片脱蜡水化，再进行甲苯胺蓝染色30 min(50~60 ℃)，冲洗后，70%乙醇浸泡1~3 min、95%乙醇浸泡3~5 min、100%乙醇浸泡3 min。随后，使用二甲苯对切片进行透明化处理，重复2次，每次5 min。最后，使用中性树胶封闭切片，在显微镜下观察并记录脑组织中神经元数量和结构变化。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件对数据进行分析。数据均以均值±标准差表示。对2组数据(*Thap6*$^{+/-}$小鼠与WT小鼠)分别进行Shapiro-Wilk正态性检验，若2组数据均符合正态分布(P>0.05)，则进一步采用Levene检验进行方差齐性检验；若方差齐(P>0.05)，采用独立样本t检验；若方差不齐(P<0.05)，则采用Welch's t检验(即校正自由度的t检验)；若任一数据不符合正态分布(P<0.05)，则采用Mann-Whitney U非参数检验。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 转棒实验

转棒实验结果显示，2组小鼠在平均掉棒时间(t=1.044，P=0.314)、平均掉棒转速(t=0.928，P=0.369)方面差异均无统计学意义(图1)。

2.2 旷场实验

旷场实验结果显示：2组小鼠在活动总距离(t=0.880，P=0.391)、活动速度(t=0.928，P=0.369)、中心区域活动距离百分比(t=0.345，P=0.735)中差异均无统计学意义。2组小鼠大便颗数(U=31.500，P=0.500)、中心区域活动时间百分比(U=37.000，P=0.829)差异均无统计学意义(图2)。

2.3 糖水偏好实验

糖水偏好实验结果显示，2组小鼠的糖水偏好指数差异无统计学意义(t=0.943，P=0.360；图3)。

2.4 悬尾实验

悬尾实验结果显示：2组小鼠的悬尾不动时间差异无统计学意义(U=32.000，P=0.500；图4)。

2.5 高架十字迷宫实验

高架十字迷宫实验结果显示，与WT组相比，*Thap6*$^{+/-}$组小鼠进入开放臂的次数百分比显著降低(t=2.516，P=0.024)，且在开放臂中的运动速度显著增快(t=3.045，P=0.013)；2组在活动总距离(t=0.943，P=0.360)、平均活动速度(t=0.945，P=0.359)和在开放臂停留时间百分比(t=0.635，P=0.534)方面差异均无统计学意义(图5)。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

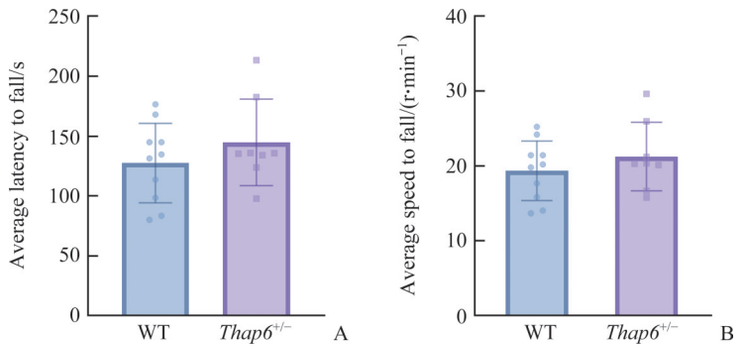


图1　2组小鼠转棒实验结果

Figure 1　Rotarod test in the 2 groups of mice

A: Average latency to fall between the WT group and the *Thap6*$^{+/-}$ group. Independent-samples *t*-test. B: Average speed at fall between the WT group and the *Thap6*$^{+/-}$ group. Welch's *t*-test. Data are presented as mean±standard deviation, similarly hereinafter. Error bars represent standard deviation, similarly hereinafter. Each scatter point represents an individual mouse, similarly hereinafter. The WT group: *n*=10; The *Thap6*$^{+/-}$ group: *n*=8. WT: Wild-type; *Thap6*$^{+/-}$: *Thap6* heterozygous knockout.

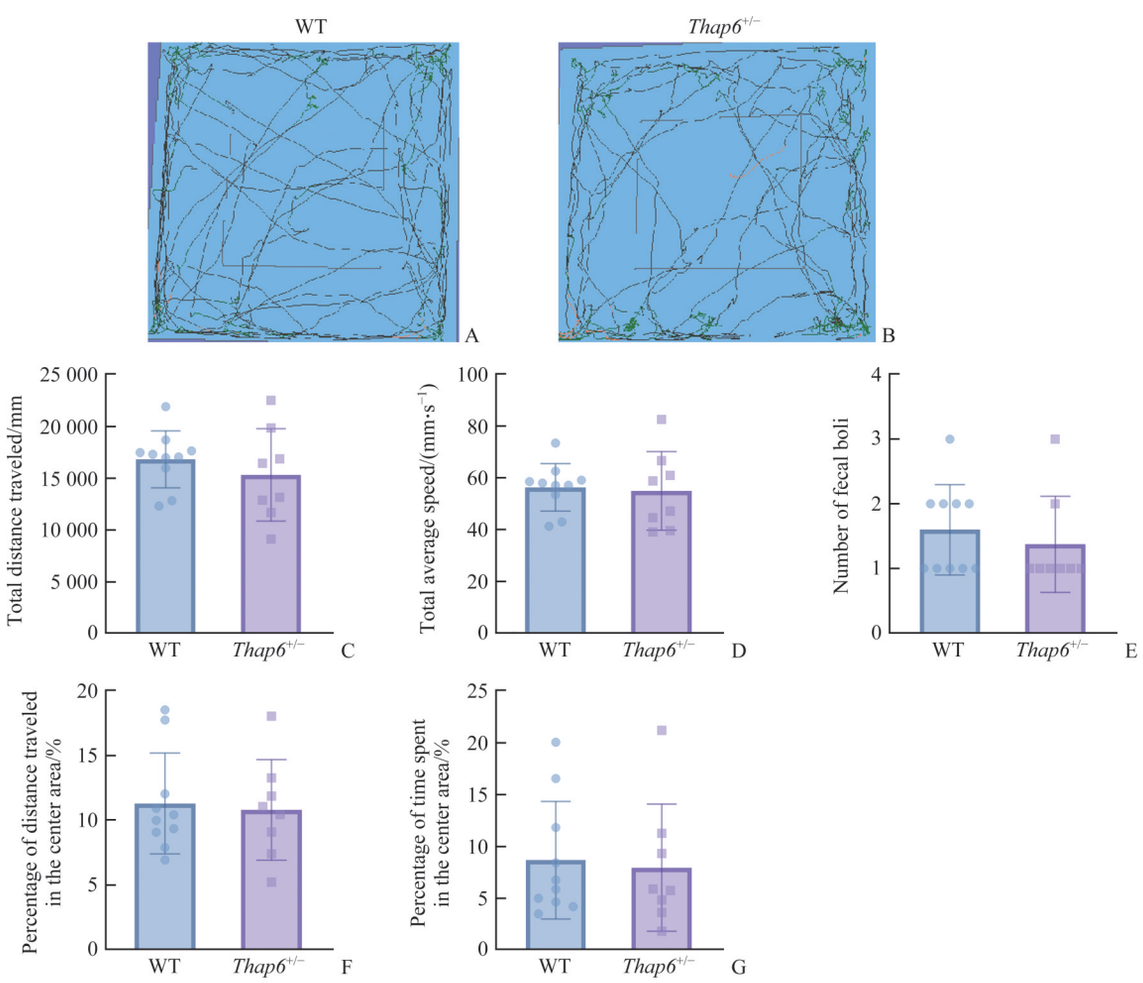


图2　2组小鼠旷场实验结果

Figure 2　Open field test in the 2 groups of mice

A: Movement trajectory of WT mice in the open field. B: Movement trajectory of *Thap6*$^{+/-}$ mice in the open field. C: Total distance between the 2 groups. D: Total average speed between the 2 groups. E: Number of fecal boli between the 2 groups. F: Percentage of distance in the center area between the 2 groups. G: Percentage of time spent in the center area between the 2 groups. The WT group: *n*=10; The *Thap6*$^{+/-}$ group: *n*=8. C, D, and F: Independent-samples *t*-test. E and G: Mann-Whitney *U* test.

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

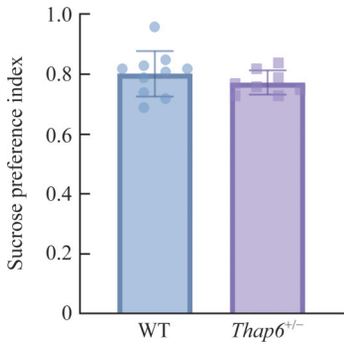


图3 2组小鼠糖水偏好实验结果

Figure 3 Sucrose preference test in the 2 groups of mice

The WT group: n=10; The *Thap6*$^{+/-}$ group: n=8. Independent-samples t-test.

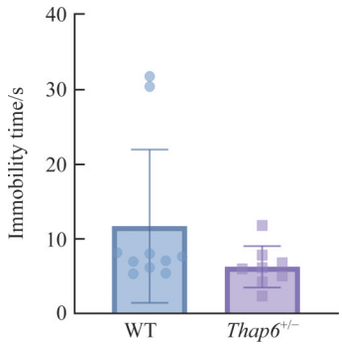


图4 2组小鼠悬尾实验结果

Figure 4 Tail suspension test in the 2 groups of mice

The WT group: n=10; The *Thap6*$^{+/-}$ group: n=8. Mann-Whitney U test.

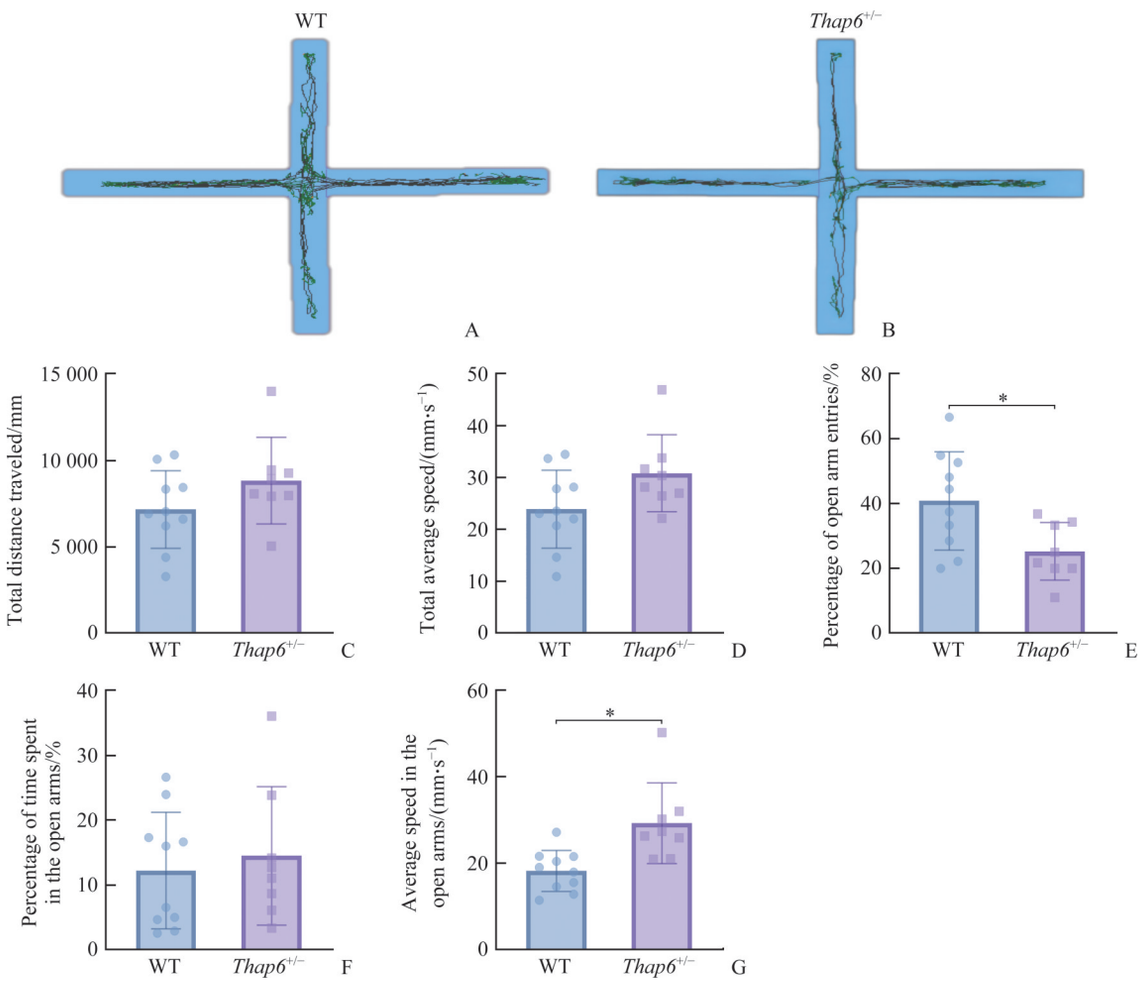


图5 2组小鼠高架十字迷宫实验结果

Figure 5 Elevated plus-maze test in the 2 groups of mice

A: Movement trajectory of WT mice in the elevated plus-maze. B: Movement trajectory of *Thap6*$^{+/-}$ mice in the elevated plus-maze (the left and right arms are closed arms; the top and bottom arms are open arms). C: Total distance in the elevated plus-maze between the 2 groups. D: Average speed between the 2 groups. E: Percentage of open arm entries between the 2 groups. F: Percentage of time spent in the open arms between the 2 groups. G: Average speed in the open arms between the 2 groups. *P<0.05 . The WT group: n=10; The *Thap6*$^{+/-}$ group: n=8. Independent-samples t-test.

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

2.6 三箱社交实验

三箱社交结果显示，第1阶段，2组小鼠的位置偏好指数差异无统计学意义(U=21.500，P=0.107)；第2阶段，*Thap6*$^{+/-}$组小鼠的社交能力指数显著低于WT组(t=4.350，P<0.001)；第3阶段，*Thap6*$^{+/-}$组小鼠的社交偏好指数也显著低于WT组(t=2.732，P=0.014；图6)。

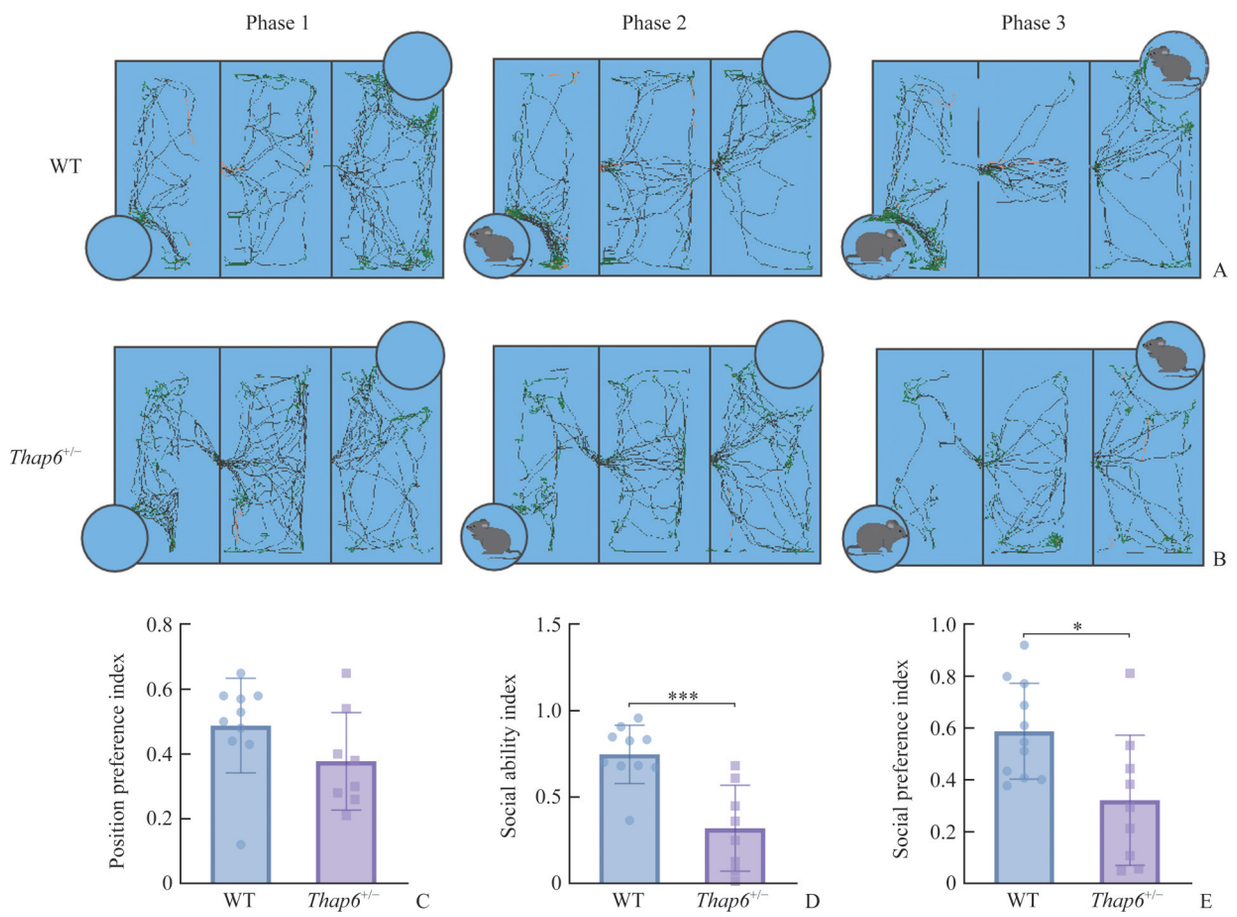


图6　2组小鼠三箱社交实验结果

Figure 6　Three-chamber social test in the 2 groups of mice

A: Movement trajectory of WT mice in the three-chamber apparatus. B: Movement trajectory of *Thap6*$^{+/-}$ mice in the three-chamber apparatus. C: Position preference index in Phase 1 between the 2 groups. Position preference index = time spent sniffing the left empty cage/(time spent sniffing the left empty cage + time spent sniffing the right empty cage). D: Social ability index in Phase 2 between the 2 groups. E: Social preference index in Phase 3 between the 2 groups. *P<0.05, ***P<0.001. The WT group: n=10; The *Thap6*$^{+/-}$ group: n=8. C: Mann-Whitney U test. D and E: Independent-samples t-test.

2.7 脑组织HE染色

脑组织HE染色结果显示，*Thap6*$^{+/-}$组小鼠皮质层可观察到大量的细胞，排列较为致密。与WT组小鼠相比，散在可见少量的细胞形态出现异常，细胞质疏松(黄色箭头)，细胞核模糊；*Thap6*$^{+/-}$组小鼠海马神经元排列整齐有序，结构完整，核仁与核膜清晰可见，总体形态较好，数目较多，排列紧密；在*Thap6*$^{+/-}$组小鼠杏仁核观察到神经元数目较少，排列分散，细胞之间间隔增大，出现大量的空泡，表现为筛网状，细胞形态较差。*Thap6*$^{+/-}$组小鼠小脑浦肯野细胞排列不齐，边界不清，排列分散，部分细胞细胞核肿胀、溶解，细胞质着色变浅，出现云状结构，存在细胞缺失现象(红色箭头)；*Thap6*$^{+/-}$组小鼠黑质可观察到有大量的神经元和小胶质细胞，但大部分神经元核仁丢失，以及散在可见细胞固缩(黄色箭头，图7)。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

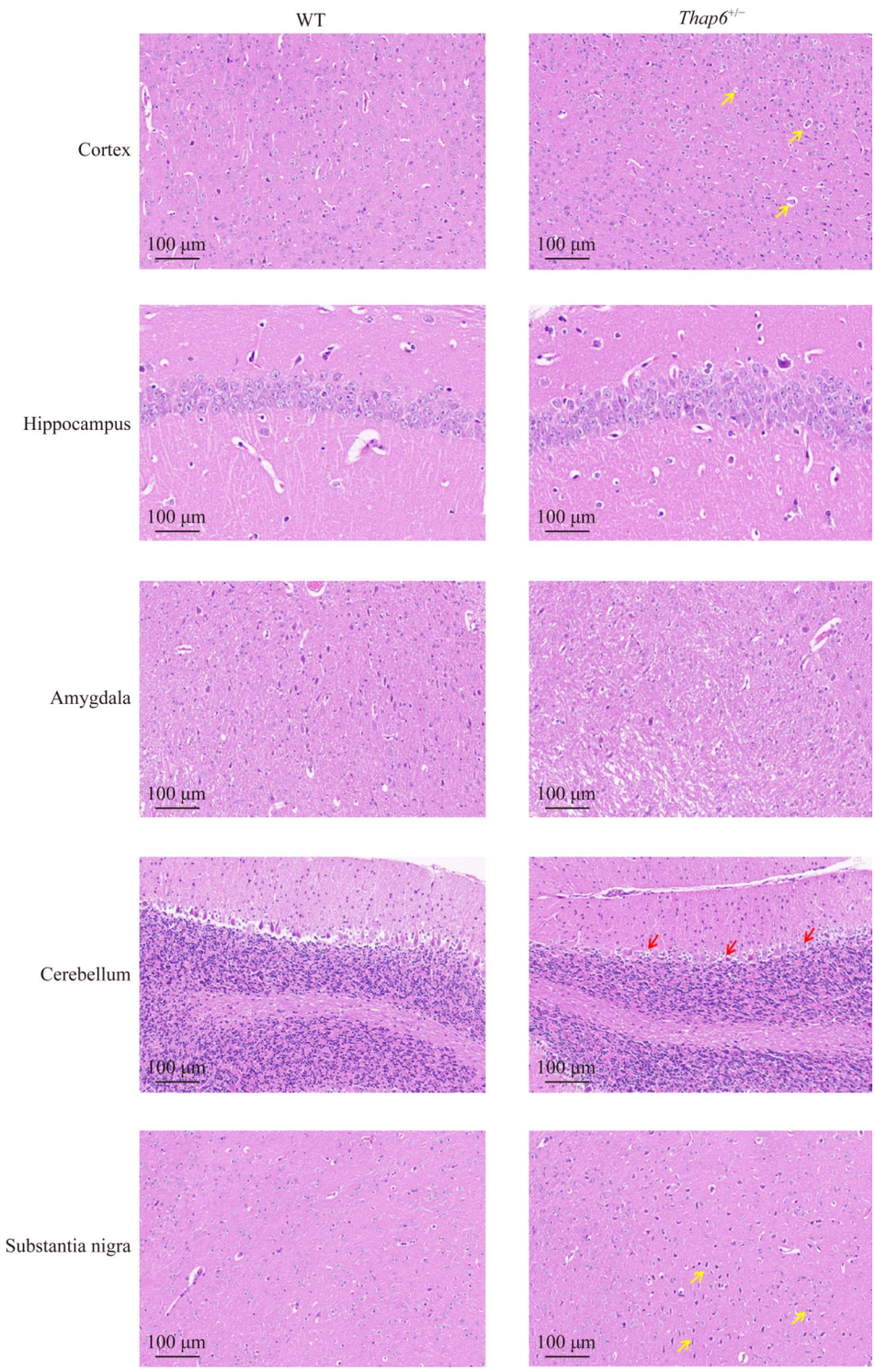


图7 2组小鼠小脑和大脑脑区HE染色结果(*n*=4)

Figure 7 HE staining in cerebellar and cerebral regions of the 2 groups of mice(*n*=4)

Arrows indicate abnormal cells as detailed in the results description. HE: Hematoxylin and eosin.

2.8 脑组织尼氏染色

脑组织尼氏染色结果显示，与WT组小鼠相比，*Thap6*$^{+/-}$组小鼠皮质神经元数目显著减少(U=0，P=0.029)，排列稀疏，细胞质中嗜碱性颗粒着色浅，尼氏小体数目较少，偶见细胞出现肿胀破损(箭头)；而海马齿状回区域神经元数量显著增多(U=0，P=0.029)，形态饱满，可见较多的尼氏小体分布，细胞质中尼氏颗粒着色较深，密度较高；杏仁核部位神

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

经元数目显著减少(U=0，P=0.029)，排列较为分散，细胞质疏松，形态异常，未观察到明显的尼氏小体；小脑部分神经元数目显著减少(U=0，P=0.029)，大部分细胞出现核固缩，尼氏染色较深，正常的尼氏小体数目较少；黑质可观察到神经元数目显著减少(U=0，P=0.029)，尼氏小体数目较少，着色较浅，少部分细胞质中颗粒着色深，散在可见大量的小胶质细胞的细胞质中嗜碱性颗粒着色深(图8)。

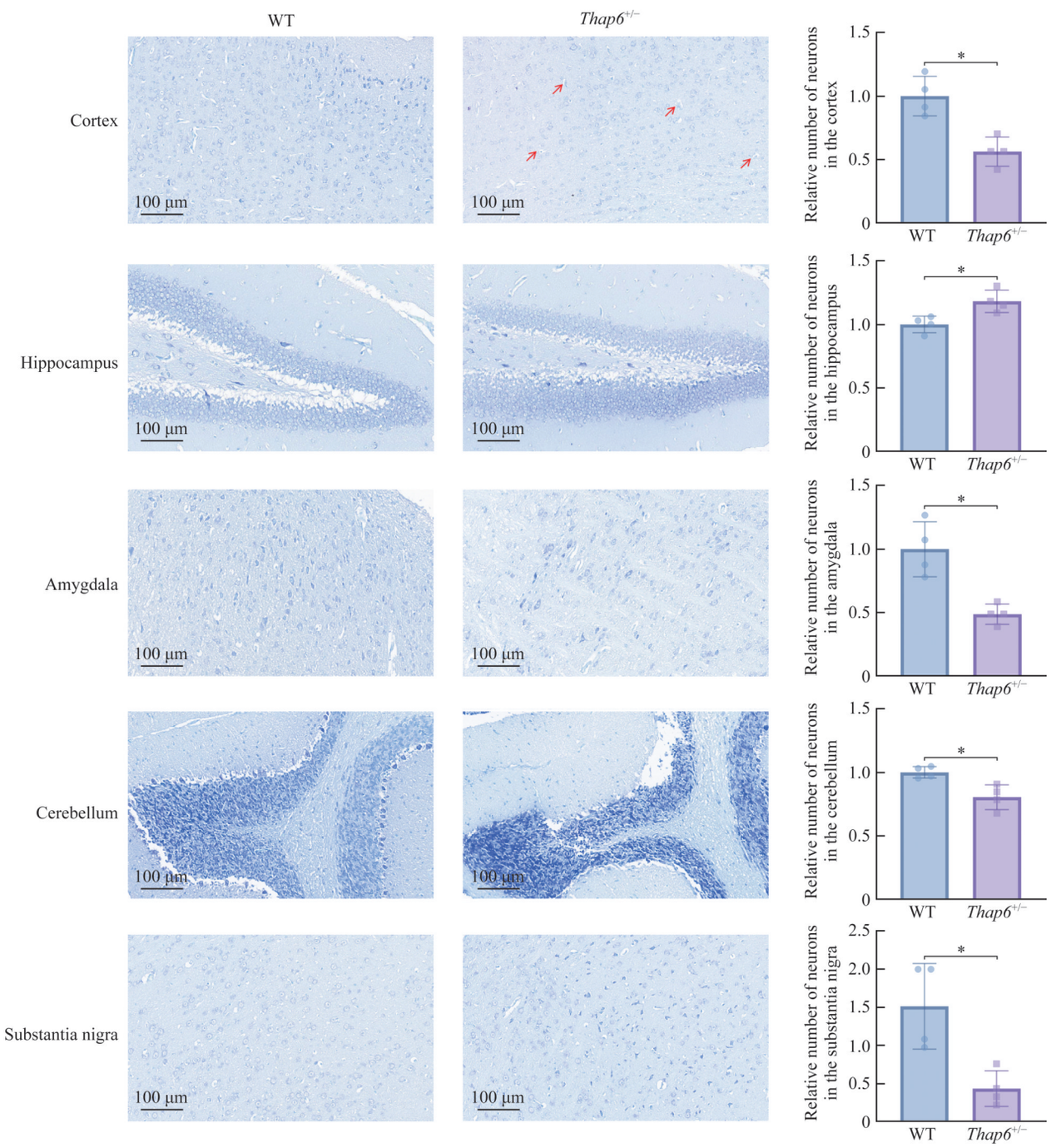


图8　2组小鼠小脑和大脑脑区尼氏染色结果(n=4)

Figure 8　Nissl staining in cerebellar and cerebral regions of the 2 groups of mice (n=4)

Arrows indicate abnormal cells, as detailed in the results description. *P<0.05. Mann-Whitney U test.

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

3 讨 论

本研究采用CRISPR/Cas9技术成功构建了*Thap6*基因敲除小鼠模型，首次系统评估了*Thap6*$^{+/-}$小鼠在多种行为范式中的表现，并初步探讨了脑组织微结构改变。结果发现，成年*Thap6*$^{+/-}$小鼠表现出明显的焦虑样行为和社交行为缺陷；脑组织染色进一步揭示*Thap6*$^{+/-}$小鼠在皮质、杏仁核、小脑、黑质等关键脑区存在神经元排列紊乱、数量减少及形态异常等问题。本研究结果为THAP6在调节情绪与社交行为中的重要作用提供了客观证据。

首先，本研究采用旷场实验、转棒实验、糖水偏好实验、悬尾实验、高架十字迷宫实验、三箱社交实验对*Thap6*$^{+/-}$基因敲除小鼠的行为表现进行分析发现，在转棒实验中，*Thap6*$^{+/-}$小鼠与WT小鼠的平均掉棒时间和平均掉棒转速的差异均无统计学意义，表明*Thap6*$^{+/-}$小鼠的运动、平衡能力正常；在旷场实验中，*Thap6*$^{+/-}$小鼠与WT小鼠的活动总距离及在中央区域活动的距离百分比、时间百分比的差异均无统计学意义，表明其具有和WT小鼠水平一致的一般活动性和对新异环境的探索性；在糖水偏好实验和悬尾实验中，*Thap6*$^{+/-}$小鼠与WT小鼠的糖水偏好指数及悬尾不动时间的差异均无统计学意义，表明*Thap6*$^{+/-}$小鼠并未出现快感缺失、行为绝望等抑郁样行为。值得注意的是，同属THAP家族的*Thap1*基因在小鼠中的缺失可导致明显的运动缺陷及小脑结构异常[22]，而*Thap6*的缺失在本研究条件下并未引起类似的行为学改变，提示THAP家族不同成员在神经系统中的功能可能存在分化。

其次，本研究在高架十字迷宫中的行为分析发现，与WT小鼠相比，*Thap6*$^{+/-}$小鼠进入开放臂的次数百分比显著更小，且在开放臂中的运动速度显著更快，表明了*Thap6*$^{+/-}$小鼠具有更高的焦虑水平，对于新环境的探索表现出回避行为。适度的焦虑是一种适应性保护机制，在面对潜在危险时进行预防并减轻机体的损伤[23]。然而，由遗传或后天因素(例如慢性压力或创伤性脑损伤)导致的过度焦虑会引发病理性焦虑障碍[24-25]，焦虑障碍作为最常见的精神疾病，在成年人中的终生患病率超过28%[26]。尽管焦虑障碍普遍存在，但目前已确定的治疗靶点相对有限[27]。本研究的模型动物行为与经典焦虑模型(如*NLGN2*敲除小鼠[28])及小脑损伤模型[29]结果吻合。结合脑组织染色观察，本研究还发现*Thap6*$^{+/-}$小鼠小脑、皮质、杏仁核、黑质等脑区存在微结构损伤、神经元减少和形态异常。而既往研究表明这些脑区和焦虑样行为联系紧密，如焦虑状态下小脑的异常激活模式可能与焦虑神经网络其他脑区(如杏仁核[30-31]、内侧前额叶皮层[32-33]和扣带回皮层[34])的连接改变有关，且小脑通过小脑核(cerebellar nuclei，CN)→未定带(zona incerta，ZI)谷氨酸/GABA能投射编码急性应激[35]。而*Thap6*缺失可能削弱小脑与这些区域间通路对“逃离倾向”的抑制作用，导致小鼠在开放区域表现出矛盾的高活动性(既回避又冲动)。这一现象与人类社交焦虑障碍患者面对威胁时的“冻结-逃离”行为模式具有相似性[36]，提示小脑在整合运动与情绪反应中的关键作用。此外，研究[37]表明杏仁核中GABA能抑制性神经传递对于维持情绪稳定至关重要，如在应激状态下，自中缝背核(dorsal raphe nucleus，DRN)的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine，5-HT)/谷氨酸协同投射神经元可激活基底外侧杏仁核(basolateral amygdala，BLA)内的小清蛋白阳性(parvalbumin^{+}，PV^{+})中间神经元释放GABA，作用于五羟色胺能神经末梢上的GABA受体，抑制5-HT在BLA内的释放，最终诱导出空间回避等焦虑样行为。而中央杏仁核(central amygdala，CeA)中的生长抑素(somatostatin，SOM)阳性神经元也可通过GABA能投射调控下游黑质等脑区的活动来影响焦虑行为[38-39]。这些研究结果提示，*THAP6*基因缺失可能通过破坏杏仁核及其构成的精细环路的平衡，从而导致焦虑样行为的异常表达。

此外，本研究的三箱社交实验的结果显示，在实验的第1阶段，2组小鼠对左右2个空笼子的嗅探时间差异无统计学意义，这表明小鼠对笼子位置无偏好。在第2阶段，*Thap6*$^{+/-}$小鼠的社交能力指数显著低于WT小鼠，反映出其社交兴趣降低。在第3阶段，*Thap6*$^{+/-}$小鼠的社交偏好指数也显著低于WT小鼠，表明其对社交新颖性的偏好减少，更倾向于与熟悉的同伴互动。值得注意的是，*Thap6*基因敲除并未影响基础运动功能(转棒实验无差异)，表明其社交缺陷并非继发于运动障碍，而更可能是与社会兴趣和动机下降相关。社交行为障碍是孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder，ASD)的核心诊断标准之一[40]，本研究的结果与ASD模型(如*Shank3*敲除小鼠[41])及小脑发育异常患者[29, 42]的表型一致。研究[41]发现抑制小脑齿状核到内侧前额叶皮层的特定环路会损害社交新颖性偏好(即小鼠失去对陌生小鼠的正常兴趣)，而激活该环路则可以逆转*Shank3*基因敲除小鼠的社交缺陷。除小脑外，社交行为的正常表达还高度依赖于由杏仁核和黑质等脑区构成的网络的协同工作。研究[37]表明，药理学抑制BLA区的5-羟色胺1B受体(5-hydroxytryptamine 1B receptor，5-HT1B receptor)受体会直接导致社交回避；CeA被过

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

度激活时，小鼠表现出防御性行为和社交探索行为降低。同时，多巴胺能系统是产生社交偏好和探索新颖社交对象的神经基础，研究[43]发现多巴胺能神经元分布密集的黑质致密部(substantia nigra pars compacta，SNc)为社交互动提供核心的驱动力，抑制多巴胺神经元对背侧纹状体的投射会损害小鼠的社交偏好，而不影响其基本运动能力。本研究结果提示，*THAP6*基因缺失可能破坏了包括小脑、皮质、杏仁核与黑质在内的社交神经网络的功能完整性，导致大脑无法有效整合社会线索和信号，从而削弱了社交兴趣和新颖性偏好。

值得一提的是，THAP6属于THAP结构域蛋白家族，可能作为转录调控因子参与发育及细胞功能调节。在前期构建的*Thap6*基因敲除小鼠中，本研究初步观察到*Thap6*$^{-/-}$小鼠出生率显著下降，且存在明显的运动障碍；而*Thap6*$^{+/-}$小鼠在转棒实验和旷场实验中未表现出明显的运动和平衡能力异常。而本研究关注的是*Thap6*基因鼠在相对完整的运动能力和基本正常的生理状态下所表现出的情绪和行为变化。因此，仅纳入了*Thap6*$^{+/-}$杂合子小鼠作为研究对象，未来研究可进一步对*Thap6*$^{-/-}$全敲小鼠进行研究，以全面解释*Thap6*基因功能。此外，受样本量相对较小限制，部分行为学指标存在组内差异较大的问题。未来仍需扩大样本量进一步验证。

综上所述，本研究首次构建了*Thap6*基因敲除小鼠模型，并从多维度深入探究了其情绪和社交行为表现，结果表明*Thap6*$^{+/-}$小鼠表现出明显的焦虑样行为、社交兴趣和社交新颖性降低，并伴有中枢多个脑区不同程度的结构损伤和神经元数量减少。

作者贡献声明：陆清　研究构思与实施，数据采集、分析及解释，论文写作与修改；吴佳莹、董毅　研究实施，数据采集、分析及解释，论文写作与修改；张若祎、范亮亮　研究构思，论文写作与修改；陈欣雨、周筱　研究实施，数据采集、分析及解释；张逸　研究构思，论文指导、写作与修改、审阅并最终同意论文的发表。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明：作者声称无任何利益冲突。

参考文献

[1] Clouaire T, Roussigne M, Ecochard V, et al. The THAP domain of THAP1 is a large C2CH module with zinc-dependent sequence-specific DNA-binding activity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(19): 6907-6912. https://doi.org/10.1073/pnas.0406882102.

[2] Gervais V, Campagne S, Durand J, et al. NMR studies of a new family of DNA binding proteins: the THAP proteins[J]. J Biomol NMR, 2013, 56(1): 3-15. https://doi.org/10.1007/s10858-012-9699-1.

[3] Rashmi R, Nandi C, Majumdar S. Bioinformatic analysis of THAP9 transposase homolog: conserved regions, novel motifs [J]. Curr Res Struct Biol, 2023, 7: 100113. https://doi.org/10.1016/j.crstbi.2023.100113.

[4] Ma X, Gou X, Zhang H. T16G12.6/IMPORTIN 13-mediated cytoplasm-to-nucleus transport of the THAP transcription factor LIN-15B controls autophagy and lysosome function in C. elegans[J]. Autophagy, 2025, 21(8): 1779-1790. https://doi.org/10.1080/15548627.2025.2482724.

[5] Mukherjee K, Moroz LL. Transposon-derived transcription factors across metazoans[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1113046. https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1113046.

[6] Roy S, Schmeier S, Arner E, et al. Redefining the transcriptional regulatory dynamics of classically and alternatively activated macrophages by deepCAGE transcriptomics[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(14): 6969-6982. https://doi.org/10.1093/nar/gkv646.

[7] Bittar A, Botia C, Martínez S, et al. Spatiotemporal patterns of gene expression associated with mating stimuli in the brain of female guppies[J/OL]. Genes Brain Behav, 2025, 24(6): e70035 [2025-12-21]. https://doi.org/10.1111/gbb.70035.

[8] Zakirova Z, Fanutza T, Bonet J, et al. Mutations in *THAP1*/DYT6 reveal that diverse dystonia genes disrupt similar neuronal pathways and functions[J/OL]. PLoS Genet, 2018, 14(1): e1007169[2025-12-21]. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007169.

[9] Quintana AM, Yu HC, Brebner A, et al. Mutations in THAP11 cause an inborn error of cobalamin metabolism and developmental abnormalities[J]. Hum Mol Genet, 2017, 26 (15): 2838-2849. https://doi.org/10.1093/hmg/ddx157.

[10] Staege S, Kutschenko A, Baumann H, et al. Reduced expression of GABA $_A$ receptor Alpha2 subunit is associated with disinhibition of DYT-THAP1 dystonia patient-derived striatal medium spiny neurons[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 650586. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.650586.

[11] Ruiz M, Perez-Garcia G, Ortiz-Virumbrales M, et al. Abnormalities of motor function, transcription and cerebellar structure in mouse models of THAP1 dystonia[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(25): 7159-7170. https://doi.org/10.1093/hmg/ddv384.

[12] 罗伟, 缪雪梅, 刘涛, 等. 高血糖调控脑源性神经营养因子前体表达加重脊髓缺血再灌注损伤模型小鼠神经损伤和炎症反应的机制[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(12): 1875-1884. https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2024.240198.
LUO Wei, MIAO Xuemei, LIU Tao, et al. Mechanism by which hyperglycemia regulates precursor of brain-derived neurotrophic factor expression to exacerbate neurological injury and inflammation in a mouse model of spinal cord ischemia-reperfusion injury[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2024, 49(12): 1875-1884. https://doi.org/10.

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

11817/j.issn.1672-7347.2024.240198.

[13] Shirai S, Mizushima K, Shibata Y, et al. CAG repeat expansion in THAP11 is not detected in a cohort with spinocerebellar *Ataxia* from Hokkaido, the northernmost island of Japan[J]. Mov Disord, 2024, 39(9): 1657-1658. https://doi.org/10.1002/mds.29975.

[14] Fearnley LG, Rafehi H, Bennett MF, et al. Exploring THAP11 repeat expansion beyond Chinese-ancestry cohorts: an examination of 1000 genomes and UK biobank data[J]. Mov Disord, 2023, 38(12): 2320-2322. https://doi.org/10.1002/mds.29636.

[15] Tan D, Wei C, Chen Z, et al. CAG repeat expansion in THAP11 is associated with a novel spinocerebellar *Ataxia*[J]. Mov Disord, 2023, 38(7): 1282-1293. https://doi.org/10.1002/mds.29412.

[16] Lin CR, Kuo SH, Opal P. Cognitive, emotional, and other non-motor symptoms of spinocerebellar ataxias[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2024, 24(3): 47-54. https://doi.org/10.1007/s11910-024-01331-4.

[17] 赵璇, 殷琦瑞, 赵维, 等. 重度抑郁障碍患者伏隔核的异常功能连接及结构-功能耦合[J]. 中南大学学报(医学版), 2025, 50(9): 1579-1589. https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2025.250392.
ZHAO Xuan, YIN Qirui, ZHAO Wei, et al. Abnormal functional connectivity and structure-function coupling of the nucleus accumbens in patients with major depressive disorder [J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2025, 50(9): 1579-1589. https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2025.250392.

[18] Qin YR, Godoy-Parejo C, Skowronska M, et al. Generation of human pluripotent stem cell lines (WAe009-A) with THAP11F80L cobalamin disorder-associated mutation[J]. Stem Cell Res, 2024, 79: 103483. https://doi.org/10.1016/j.scr.2024.103483.

[19] Sahu P, Thippeswamy H, Chaturvedi SK. Neuropsychiatric manifestations in vitamin B_12 deficiency[M]//Vitamin B12. Amsterdam: Elsevier, 2022: 457-470. https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.01.001.

[20] Sanghavi HM, Mallajosyula SS, Majumdar S. Classification of the human THAP protein family identifies an evolutionarily conserved coiled coil region[J]. BMC Struct Biol, 2019, 19(1): 4. https://doi.org/10.1186/s12900-019-0102-2.

[21] Parker JB, Palchaudhuri S, Yin HW, et al. A transcriptional regulatory role of the THAP11-HCF-1 complex in colon cancer cell function[J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(9): 1654-1670. https://doi.org/10.1128/MCB.06033-11.

[22] van der Heijden ME, Kizek DJ, Perez R, et al. Abnormal cerebellar function and tremor in a mouse model for non-manifesting partially penetrant dystonia type 6[J]. J Physiol, 2021, 599(7): 2037-2054. https://doi.org/10.1113/JP280978.

[23] Abend R. Understanding anxiety symptoms as aberrant defensive responding along the threat imminence continuum[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2023, 152: 105305. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105305.

[24] Welcome MO. Cellular mechanisms and molecular signaling pathways in stress-induced anxiety, depression, and blood-brain barrier inflammation and leakage[J]. Inflammopharmacology, 2020, 28(3): 643-665. https://doi.org/10.1007/s10787-020-00712-8.

[25] Tsuda S, Hou JM, Thompson FJ, et al. Traumatic brain injury-induced anxiety: Injury and plasticity of the central noradrenergic system[J]. Exp Neurol, 2025, 388: 115182. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2025.115182.

[26] Calhoon GG, Tye KM. Resolving the neural circuits of anxiety [J]. Nat Neurosci, 2015, 18(10): 1394-1404. https://doi.org/10.1038/nn.4101.

[27] Mahima, Mazumder A, Pentela B. Future directions in anxiolytic therapy: a comprehensive review of novel targets and strategies[J]. Curr Neurovasc Res, 2025, 22(2): 115-136. https://doi.org/10.2174/0115672026394052250808075022.

[28] Babaev O, Botta P, Meyer E, et al. Neuroligin 2 deletion alters inhibitory synapse function and anxiety-associated neuronal activation in the amygdala[J]. Neuropharmacology, 2016, 100: 56-65. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.06.016.

[29] Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC. The neuropsychiatry of the cerebellum: insights from the clinic[J]. Cerebellum, 2007, 6(3): 254-267. https://doi.org/10.1080/14734220701490995.

[30] Fox AS, Shackman AJ. An honest reckoning with the amygdala and mental illness[J]. Am J Psychiatry, 2024, 181(12): 1059-1075. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240941.

[31] Bouras NN, Mack NR, Gao WJ. Prefrontal modulation of anxiety through a lens of noradrenergic signaling[J]. Front Syst Neurosci, 2023, 17: 1173326. https://doi.org/10.3389/fnsys.2023.1173326.

[32] 程茗, 李宝怡, 张震, 等. 经前期综合征/经前烦躁障碍症患者杏仁核及其亚区的特征[J]. 中南大学学报(医学版), 2025, 50(3): 492-500. https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2025.240526.
CHENG Ming, LI Baoyi, ZHANG Zhen, et al. Characteristics of the amygdala and its subregions in premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder patients[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2025, 50(3): 492-500. https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2025.240526.

[33] Navarro-Nolasco DA, Chi-Castañeda D, López-Meraz ML, et al. The medial prefrontal cortex as a proposed regulatory structure in the relationship between anxiety and perceived social support: a review[J]. BMC Psychol, 2025, 13(1): 152. https://doi.org/10.1186/s40359-025-02449-x.

[34] Hein TP, Gong Z, Ivanova M, et al. Anterior cingulate and medial prefrontal cortex oscillations underlie learning alterations in trait anxiety in humans[J]. Commun Biol, 2023, 6: 271. https://doi.org/10.1038/s42003-023-04628-1.

[35] Zhao Y, Wu JT, Feng JB, et al. Dual and plasticity-dependent regulation of cerebello-zona incerta circuits on anxiety-like behaviors[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 3339. https://doi.org/10.1038/s41467-025-58727-0.

[36] Kramer SL, Rodriguez BF. A comparison of reinforcement sensitivity theory measures: unique associations with social interaction anxiety and social observation anxiety[J].

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

Assessment, 2018, 25(5): 627-639. https://doi.org/10.1177/1073191116654003.

[37] Yu XD, Zhu Y, Sun QX, et al. Distinct serotonergic pathways to the amygdala underlie separate behavioral features of anxiety [J]. Nat Neurosci, 2022, 25(12): 1651-1663. https://doi.org/10.1038/s41593-022-01200-8.

[38] Liu Y, Jiang Y, Bai Y, et al. Serotonergic modulation of social dominance via the dorsal raphe-central amygdala circuit in male mice[J/OL]. Integr Zool, 2025[2026-04-07]. https://doi.org/10.1111/1749-4877.70003.

[39] Tang H, Li Y, Huang PC, et al. Central amygdala-substantia nigra pars *Compacta circuit* mediates anxiety- and depression-like behaviors in MPTP-treated mice[J]. Exp Neurol, 2026, 395: 115489. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2025.115489.

[40] Babaev O, Piletti Chatain C, Krueger-Burg D. Inhibition in the amygdala anxiety circuitry[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(4): 1-16. https://doi.org/10.1038/s12276-018-0063-8.

[41] Kloth AD, Badura A, Li A, et al. Cerebellar associative sensory learning defects in five mouse autism models[J/OL]. eLife, 2015, 4: e06085[2025-12-21]. https://doi.org/10.7554/eLife.06085.

[42] Govek EE, Hull C, Hatten ME. ASTN2 in ASD and neurodevelopmental disorders[M]//Cerebellum Development and Disease. Amsterdam: Elsevier, 2026: 429-448. https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2026.02.003.

[43] Hoche F, Guell X, Sherman JC, et al. Cerebellar contribution to social cognition[J]. Cerebellum, 2016, 15(6): 732-743. https://doi.org/10.1007/s12311-015-0746-9.

（责任编辑　宋柳）

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.