

赵崙机,樊圃. 精氨酸加压素 1b 受体敲除对雌性大鼠焦虑和社交行为的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(6): 69-75.
Zhao YJ, Fan P. Effects of arginine vasopressin 1b receptor knockout on anxiety behavior and social behavior in female rats [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(6): 69-75.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.06.010

精氨酸加压素 1b 受体敲除对雌性大鼠焦虑和社交行为的影响

赵崙机,樊圃*

(中国医学科学院基础医学研究所 医学分子生物学国家重点实验室,北京 100005)

【摘要】 目的 探究精氨酸加压素 1b 受体(arginine vasopressin 1b receptor, *Avpr1b*)基因敲除对雌性大鼠血浆皮质酮含量、焦虑和社交行为的影响。**方法** 以精氨酸加压素 1b 受体敲除(*Avpr1b*^{KO})和野生型(wild type, WT)的 SD 雌性大鼠为研究对象,首先采用原位杂交技术检测 WT 和 *Avpr1b*^{KO} 大鼠大脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)与视上核(supraoptic nucleus, SON)中精氨酸加压素 1b 受体的表达水平;采用高效液相色谱串联高分辨质谱分析 WT 和 *Avpr1b*^{KO} 大鼠静息状态下血浆皮质酮含量;通过旷场实验中 WT 和 *Avpr1b*^{KO} 大鼠进入中心区域的时间、次数,以及高架十字迷宫实验中 WT 和 *Avpr1b*^{KO} 大鼠进入开放臂的时间和次数来评价大鼠的焦虑水平;通过三箱实验中 WT 和 *Avpr1b*^{KO} 大鼠探索陌生大鼠的时间来评价大鼠社交能力;并根据 WT 和 *Avpr1b*^{KO} 大鼠探索熟悉程度不同陌生大鼠的时间来评价大鼠社交新颖性。**结果** 在 *Avpr1b*^{KO} 大鼠室旁核与视上核脑区精氨酸加压素 1b 受体均无表达;静息状态下, *Avpr1b*^{KO} 大鼠血浆中皮质酮含量较 WT 大鼠无差异($P>0.05$);旷场实验中 *Avpr1b*^{KO} 大鼠进入中心区域的时间、次数与 WT 大鼠无差异($P>0.05$);高架实验中 *Avpr1b*^{KO} 大鼠进入开放臂区域的时间、次数与 WT 大鼠无差异($P>0.05$);在三箱实验中 *Avpr1b*^{KO} 大鼠的社交能力指数与 WT 大鼠的社交能力指数无显著差异($P>0.05$);同时 *Avpr1b*^{KO} 大鼠的社会新颖指数与 WT 大鼠的社会新颖指数无显著差异($P>0.05$)。**结论** 精氨酸加压素 1b 受体敲除不影响雌性大鼠静息状态下血浆中皮质酮含量、焦虑水平、社交能力以及社交新颖性。

【关键词】 精氨酸加压素 1b 受体;雌性大鼠;焦虑水平;社交行为

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 06-0069-07

Effects of arginine vasopressin 1b receptor knockout on anxiety behavior and social behavior in female rats

ZHAO Yinji, FAN Pu*

(State Key Laboratory of Medical Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of arginine vasopressin 1b receptor (*Avpr1b*) gene knockout on the plasma corticosterone level, anxiety, and social behaviors in female rats. **Methods** Female *Avpr1b* knockout (*Avpr1b*^{KO}) and wildtype (WT) SD rats were used. First, the expression levels of *Avpr1b* in the paraventricular nucleus (PVN) and supraoptic nucleus (SON) of the brains of WT and *Avpr1b*^{KO} rats were examined by performing *in situ* hybridization. The basal plasma corticosterone levels of WT and *Avpr1b*^{KO} rats were then analyzed by conducting high-

[基金项目] 中国医学科学院与健康科技创新工程项目(2021-I2M-1-034);国家重点实验室专项(2060204);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(2017RC31010)。

[作者简介] 赵崙机(1996—),女,在读硕士研究生,研究方向:神经生物学。E-mail:18730277187@163.com

[通信作者] 樊圃(1985—),女,助理研究员,博士,研究方向:共情行为的神经环路机制研究。E-mail:pu.fan@ibms.edu.cn

performance liquid chromatography tandem high-resolution mass spectrometry. Additionally, the anxiety levels of rats were evaluated by using an open field test and elevated plus maze test. Finally, the social ability and social novelty of WT and *Avpr1b*^{KO} rats were measured by performing a three-chamber experiment. **Results** There was no expression of *Avpr1b* in paraventricular nucleus or supraoptic nucleus of *Avpr1b*^{KO} rats. The basal plasma corticosterone level of *Avpr1b*^{KO} rats was not significantly different from that of WT rats ($P>0.05$). The duration and bouts of *Avpr1b*^{KO} rats entering the central area in the open field experiment were not different from those of WT rats ($P>0.05$). Similarly, the duration and bouts of *Avpr1b*^{KO} rats entering the open arm area in the elevated plus maze were not different from those of WT rats ($P>0.05$). In the social interaction experiment, the sociability index of *Avpr1b*^{KO} rats was not different from that of WT rats ($P>0.05$). In the social novelty experiment, the social novelty index of *Avpr1b*^{KO} rats was not different from that of WT rats ($P>0.05$). **Conclusions** A knockout of *Avpr1b* in female SD rats does not affect their basal plasma corticosterone level, anxiety level, sociability, or interest in social novelty.

[Keywords] arginine vasopressin 1b receptor; female rats; anxiety level; social behavior

精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP), 简称为加压素, 也称为抗利尿激素。加压素主要在下丘脑室旁核和视上核中合成^[1], 经由神经垂体后叶释放于血液中, 通过作用于动脉血管和肾的 *Avpr1a* 和 *Avpr2* 受体来调节动脉压和水的再吸收。同时精氨酸加压素也会通过作用于垂体前叶的 *Avpr1b* 受体来促进促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing-hormone, CRH) 和促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 的分泌以及通过激活位于肾上腺髓质的 *Avpr1b* 受体释放儿茶酚胺 (catecholamine, CA), 在应激和焦虑中发挥多重调节作用^[2]。

研究表明, 在哺乳类中枢神经系统中仅存在 *Avpr1a* 和 *Avpr1b* 受体, 其中 *Avpr1b* 受体不仅参与调控下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 的活性^[3], 还通过调控其它脑区来影响啮齿动物的焦虑水平及多种行为。如向基底外侧杏仁核 (basolateral amygdala, BLA) 注射 *Avpr1b* 受体拮抗剂之后, 发现大鼠焦虑程度降低, 向中央杏仁核 (central amygdala, CEA) 注射 *Avpr1b* 受体拮抗剂之后有抗抑郁的作用^[4]。此外 *Avpr1b* 受体还调节社会行为, 如 *Avpr1b* 受体缺失导致攻击性增强^[5], 并且 *Avpr1b* 受体在控制情绪识别^[6]、社会动机^[7]、母婴照顾^[8] 等方面都起到了重要作用。

研究表明, 室旁核加压素神经元缺失会使雄性小鼠焦虑水平升高, 但不影响雌性小鼠的焦虑行为^[9]。研究表明, 向侧间隔 (lateral septal nucleus, LS) 脑区注射 AVP, 可增强幼年雄性大鼠的社会认知, 但对雌性大鼠社会认知没有影响^[10]。并且 AVP 调控攻击行为具有性别特异性^[11], 提示 AVP 在调节焦虑水平和社会行为方面存在性别差异。大脑

中的 AVP 发挥功能依赖于 AVP 在大脑中的受体, 这暗示着精氨酸加压素的受体在调节焦虑以及社会行为方面也可能存在着性别差异。已有文献报道在 *Avpr1a* 受体敲除小鼠中焦虑水平存在性别差异^[12], 但 *Avpr1b* 受体对焦虑水平的调控是否存在性别差异并无研究报道, 以往研究多针对雄性中 *Avpr1b* 受体敲除的对焦虑以及社会行为的影响, 对于 *Avpr1b* 受体敲除在雌性中对焦虑以及社会行为造成影响的研究较少。一些精神疾病的发病率存在性别差异, 例如女性被诊断出患有焦虑症的频率是男性的 2.25 倍^[13], 关注雌性动物可能会解释发病率中的性别差异, 并提供针对不同性别的治疗方法。但目前多数研究缺乏对雌性动物的关注, 因此, 本研究采用雌性大鼠作为模式动物研究敲除 *Avpr1b* 受体对雌性大鼠焦虑以及社会行为的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 10 周龄的 *Avpr1b*^{KO} 雌性 SD 大鼠和野生型雌性 SD 大鼠各 12 只, 体重 210~230 g。SPF 级 SD 大鼠, 购于北京维通利华 [SCXK (京) 2021-0006], 使用 CRISPR/Cas9 技术构建了 *Avpr1b*^{KO} 的 SD 大鼠, 由北京大学饶毅实验室惠赠。后进行扩大繁殖, 通过 *Avpr1b*^{+/-} 杂合子交配得 WT 和 *Avpr1b*^{KO} 大鼠。大鼠饲养和行为实验均在中国军事医学研究院国家蛋白质科学中心 SPF 级动物房 [SYXK (军) 2020-0002] 进行, 饲养温度为 (25±2) °C, 湿度控制在 40%~60%, 暗周期为中午 12:00-24:00。本实验所有动物饲养和行为实验均符合实验动物“3R”原则, 经中国医学科学院基础医学研究所动物伦理委员会批准 (IACUC-A01-2021-048)。

1.2 主要试剂与仪器

Denharts(赛默飞,美国,批号:2191092);Yeast RNA(罗氏,美国,批号:50678421);Herring sperm DNA(赛默飞,美国,批号:2149750);DIG RNA Labeling Mix(罗氏,美国,批号:39354521);Anti-Digoxigenin-AP Fab fragments(罗氏,美国,批号:32871922)。Bond Elut Plexa 柱(安捷伦,美国,批号:6588422-02);冰冻切片机(徠卡,德国,型号:CM3050s);三重四极杆液质联用系统(安捷伦,美国,型号:6495C);正置显微镜(徠卡,德国,型号:DM6B);旷场装置(上海欣软,中国,型号:XR-XZ301);高架十字迷宫装置(上海欣软,中国,型号:XR-XG201)。

1.3 实验方法

1.3.1 *AvpR1b*^{KO} 大鼠鉴定

剪取出生第 10 天左右的大鼠脚趾,进行加入蛋白酶 K 进行裂解。根据 NCBI 中 *AvpR1b* 基因序列设计引物,引物序列为:F:5'-CTCCTTTCATTGTCCTTTCATC-3';R:5'-CAGGTTCTGTAGATCTC GTGGC-3'。反应程序为:94℃ 预变性 2 min,94℃ 变性 30 s,60℃ 退火 25 s,72℃ 延伸 60 s,进行 35 个循环,72℃ 延伸 10 min,4℃ 保存,扩增产物使用 1% 的琼脂糖凝胶进行电泳。

1.3.2 原位杂交

根据 NCBI 中的 *AvpR1b* 基因序列设计并制备探针。*AvpR1b*^{KO} 和 WT 大鼠各 3 只,腹腔注射 1% 戊巴比妥钠(4 mL/kg)后进行心脏灌流,剥离脑组织。于 4℃ 环境下利用多聚甲醛灌注液固定 24 h,后利用蔗糖对组织进行梯度脱水。取出脱水组织,用冷冻切片剂包埋,进行冠状切片。贴片后将干燥的脑片在 50℃ 烘箱中烘烤 20~30 min。加入 4% 多聚甲醛溶液,室温放置 20 min。浸入磷酸缓冲盐溶液中 5 min。加蛋白酶 K 缓冲液,室温放置 10 min。浸入磷酸缓冲盐溶液中 5 s。加 4% 多聚甲醛溶液,室温放置 10 min。浸入磷酸缓冲盐溶液中 5 min。加入三乙胺缓冲液,室温放置 10 min。浸入磷酸缓冲盐溶液中 5 min。加入预杂交液,室温放置 1 h。加入制备好的探针,混匀后置于 85℃ 金属浴锅中 5 min,随后立即放入冰水混合物中 3 min,震荡混匀后,将混合均匀的杂交液加入到载玻片,盖上盖玻片,置于 65℃ 水浴锅中孵育 12~16 h。划掉盖玻片,在 65℃ 的缓冲液中浸泡 60 min。在室温的缓冲溶液中分别浸泡 5 min。加入含有羊血清的缓冲液室

温放置 1 h。加入抗地高辛并携带碱性磷酸酯酶标记的探针,在湿盒中 4℃ 孵育过夜。在室温的缓冲液中浸泡 20 min。脑片加入碱性磷酸酯酶显色反应液,湿盒中孵育 2 h。后用磷酸缓冲盐溶液冲洗,停止反应后封片。使用徠卡正置显微镜 DM6B 显微镜的 20 倍镜头拍摄。

1.3.3 高效液相色谱法测皮质酮含量

用皮质酮标准品制备 10、20、30、40、50 ng/mL 的标准品,进行标准曲线的绘制。测试样品为静息状态下 *AvpR1b*^{KO} 和 WT 雌性大鼠经尾静脉取血得到的血清。使用安捷伦公司 Agilent Bond Elut Plexa 30 mg,1 mL 小柱进行样品前处理。处理后样品使用高效液相色谱串联高分辨质谱检测血清中皮质酮含量。测试参数为:C₈ 色谱柱,柱温为 35℃,流动相 A 为水+1% 甲酸,流动相 B 为甲醇+1% 甲酸,流速为 0.3 mL/min,液相梯度为:80%~0% A,20%~100% B,0~4 min;100% B,4~6 min;0%~80% A,100%~20% B,6~8 min。

1.3.4 旷场实验

旷场测试箱尺寸为 100 cm×100 cm×50 cm,将大鼠放入测试箱的中心区域,摄像机记录其探索旷场过程 5 min,利用 Anymaze 软件分析其进入中心区域的时间和次数。

1.3.5 高架十字迷宫实验

高架十字迷宫由两个开放臂、两个闭合臂和中央平台组成,将大鼠头部正对开放臂放入高架十字迷宫。摄像记录其 5 min 内运动轨迹,利用 Anymaze 软件分析其进入开放臂区域的时间和次数。

1.3.6 位置偏好实验

三箱实验设备为 100 cm×40 cm×30 cm,由一个中央室和左右两个侧室组成,大鼠可以通过中央室和侧室的开口自由探索整个设备,在左右侧室中各有一个空的束缚器,将大鼠放入中央室。使大鼠自由地探索 10 min,记录并分析其进入左右侧室的时间。将大鼠进入左右侧室的总时间作为分母,大鼠进入左侧室的时间作为分子,计算位置偏好指数。

1.3.7 社交能力测试实验

将大鼠放入中央室,此时一侧室的束缚器中有一只同年龄同性别的陌生大鼠 1,另一侧室中的束缚器没有大鼠。使大鼠自由地探索 10 min,记录并分析其探索陌生大鼠和空束缚器的时间。将大鼠探索空束缚器和陌生大鼠 1 的总时间作为分母,将

大鼠探索陌生大鼠 1 的时间作为分子,计算社交能力指数。

1.3.8 社会新颖性测试实验

将大鼠放入中央室,此时左右侧室中其中一侧室束缚器中是陌生大鼠 1 保持不变,另一侧室中的束缚器中有一只新的同年龄同性别的陌生大鼠 2。使大鼠自由探索 10 min,记录并分析其探索陌生大鼠 1 和陌生大鼠 2 的时间。将大鼠探索陌生大鼠 2 和陌生大鼠 1 的总时间作为分母,将大鼠探索陌生大鼠 2 的时间作为分子,计算社交新颖性指数。

1.4 统计学方法

本研究所得数据采用 GraphPad Prism 8.0 进行统计分析并作图,计量资料以平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。使用 *t* 检验进行组间数据比较, $P<0.05$ 表示具有显著差异, $P<0.01$ 表示具有极显著差异。

2 结果

2.1 *AvpR1b*^{KO} 大鼠的鉴定

PCR 鉴定结果如图 1 所示,WT 大鼠 PCR 产物大小为 883 bp,而 *AvpR1b*^{KO} 大鼠 PCR 产物大小为 786 bp,PCR 表明 *AvpR1b*^{KO} 大鼠中 *AvpR1b* 基因第一外显子中 97 bp 序列被成功敲除。利用探针大鼠室旁核与视上核脑区的 *AvpR1b* 受体进行原位杂交,结果如图 2 所示,*AvpR1b*^{KO} 雌性大鼠室旁核与视上核不表达 *AvpR1b* 受体。

2.2 *AvpR1b* 基因敲除对大鼠静息状态下皮质酮含量的影响

静息状态下的 WT 大鼠和 *AvpR1b*^{KO} 大鼠血浆中皮质酮含量如图 3 所示。WT 雌性大鼠在静息状态下血浆皮质酮含量与 *AvpR1b*^{KO} 雌性大鼠在静息状态下血浆皮质酮含量无显著性差异($P>0.05$)。

2.3 *AvpR1b* 基因敲除对大鼠焦虑水平的影响

在旷场实验中,WT 大鼠和 *AvpR1b*^{KO} 大鼠进入中心区域的时间和次数如图 4 所示。与 WT 雌性大

鼠相比,*AvpR1b*^{KO} 大鼠探索中心区域的时间和次数无显著性差异($P>0.05$)。

在高架十字迷宫实验中,WT 雌性大鼠和 *AvpR1b*^{KO} 雌性大鼠进入开放臂区域的时间和次数如图 5 所示。与 WT 雌性大鼠相比,*AvpR1b*^{KO} 大鼠进入开放臂区域的次数无显著性差异($P>0.05$),进入开放臂区域的时间也无统计学上的差异($P>0.05$)。

2.4 *AvpR1b* 基因敲除对大鼠社交能力的影响

在位置偏好实验中,如图 6 所示,WT 大鼠和 *AvpR1b*^{KO} 大鼠进入左室和右室的时间总和和无显著性差异($P>0.05$)。同时,WT 和 *AvpR1b*^{KO} 大鼠的位置偏好指数无显著性差异($P>0.05$),证明 *AvpR1b*^{KO} 大鼠具有正常的位置偏好。

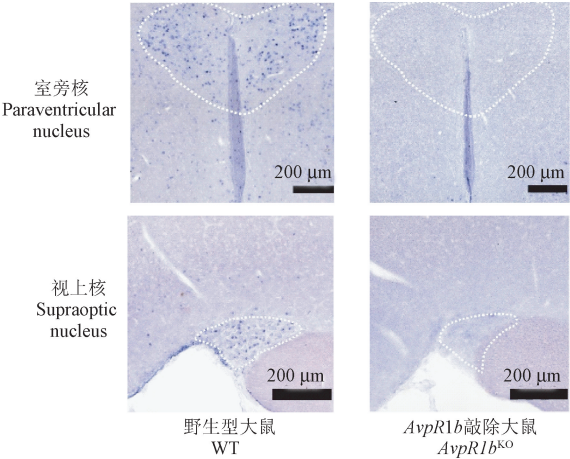


图 2 *AvpR1b* 基因敲除对大鼠室旁核和视上核精氨酸加压素 1b 受体表达的影响
Figure 2 Effect of *AvpR1b* gene knockout on *AvpR1b* expression level in PVN and SON

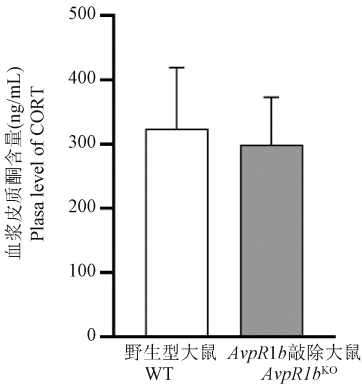
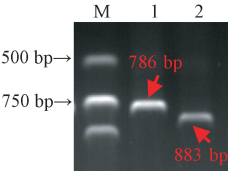


图 3 *AvpR1b* 基因敲除对大鼠静息状态下皮质酮含量的影响
Figure 3 Effect of *AvpR1b* gene knockout on basal corticosterone (CORT) content in rats



注:M;DNA marker;1;*AvpR1b* 基因敲除大鼠;2;野生型大鼠。

图 1 *AvpR1b*^{KO} 大鼠的鉴定
Note. M, DNA marker. 1, *AvpR1b*^{KO} rats. 2, WT rats.
Figure 1 Identification of *AvpR1b*^{KO} rats

在社会互动能力实验中,如图 7 所示,WT 大鼠和 *AvpR1b*^{KO} 大鼠探索空室和陌生大鼠 1 的时间总和和无显著性差异 ($P>0.05$)。同时,WT 大鼠和 *AvpR1b*^{KO} 大鼠的社交能力指数无显著性差异 ($P>0.05$),证明 *AvpR1b*^{KO} 雌性大鼠具有正常的社交能力。

2.5 *AvpR1b* 基因敲除对大鼠社会新颖性的影响

在社会新颖性的测试中,如图 8 所示,WT 大鼠和 *AvpR1b*^{KO} 大鼠探索熟悉程度高的陌生大鼠 1 和熟悉程度低的陌生大鼠 2 的时间总和和无差异 ($P>0.05$)。同时 WT 和 *AvpR1b*^{KO} 雌性大鼠的社会新颖性指数无显著性差异 ($P>0.05$),证明 *AvpR1b*^{KO} 雌性大鼠的具有正常的社会新颖性。

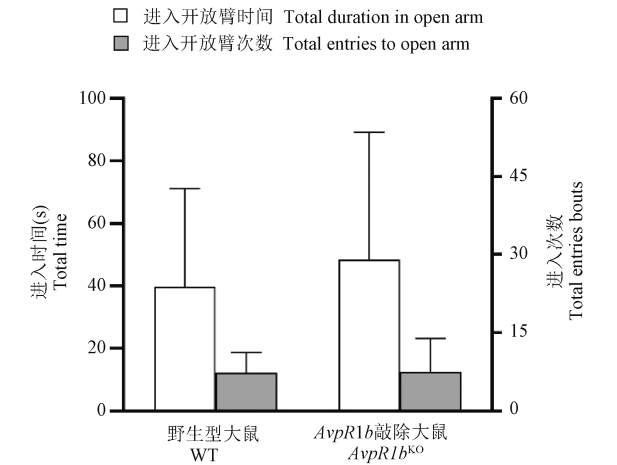


图 5 *AvpR1b* 基因敲除对大鼠探索

高架十字迷宫开放臂时间和次数的影响

Figure 5 Effects of *AvpR1b* gene knockout on open arm exploring duration and entries in EPM in rats

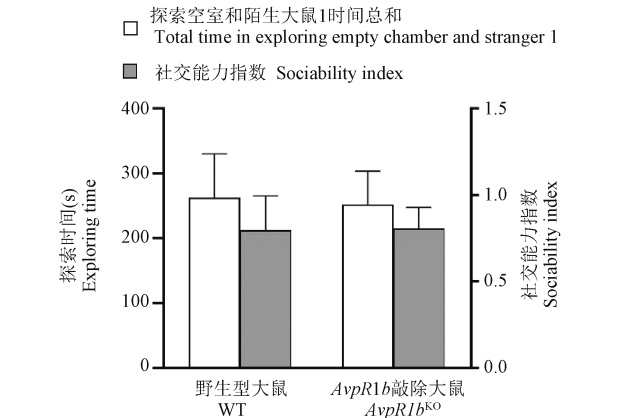


图 7 *AvpR1b* 基因敲除对大鼠社交能力的影响

Figure 7 Effects of *AvpR1b* gene knockout on sociability in rats

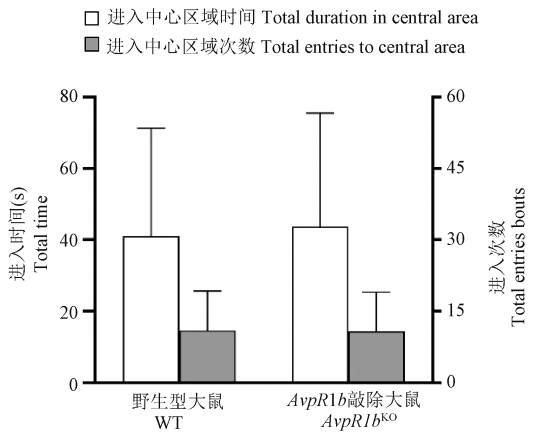


图 4 *AvpR1b* 基因敲除对大鼠探索旷场中心区域时间和次数的影响

Figure 4 Effects of *AvpR1b* gene knockout on central zone exploring duration and entries in OFT in rats

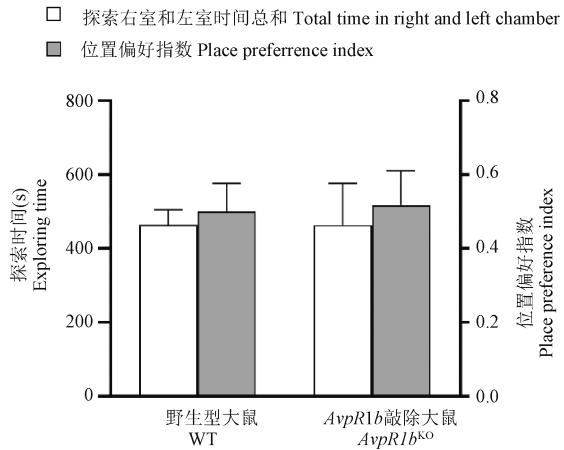


图 6 *AvpR1b* 基因敲除对大鼠位置偏好的影响

Figure 6 Effects of *AvpR1b* gene knockout on location preference in rats

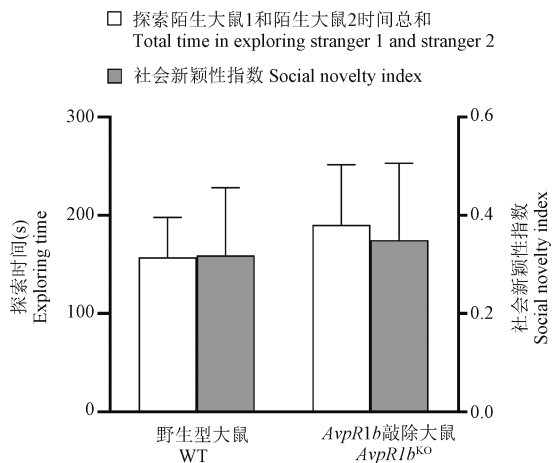


图 8 *AvpR1b* 基因敲除对大鼠社会新颖性的影响

Figure 8 Effects of *AvpR1b* gene knockout on social novelty in rats

3 讨论

AvpR1b 受体在大脑中分布广泛,研究表明 AvpR1b 受体存在于室旁核、视上核以及海马等区域^[14]。本研究利用原位杂交方法验证了在 WT 大鼠室旁核和视上核脑区存在 AvpR1b 受体,而 *AvpR1b*^{KO} 雌性大鼠的室旁核和视上核脑区不存在 AvpR1b 受体,并且 PCR 结果显示 *AvpR1b* 第一外显子 97 bp 敲除成功。因而 *AvpR1b*^{KO} 鼠可用于研究 *AvpR1b* 的缺失对雌性大鼠静息状态下血浆中皮质酮含量、焦虑水平以及社交能力的影响。

下丘脑-垂体-肾上腺轴在维持基础和应激状态下的内环境平衡中起着重要作用。在 HPA 轴中,AvpR1b 受体表达于垂体前叶和肾上腺髓质,有调控激素释放的作用。本研究发现,在静息状态下 WT 雌性大鼠与 *AvpR1b*^{KO} 雌性大鼠血浆中的皮质酮含量没有差异。在雄鼠的研究中,WT 雄性小鼠与 *AvpR1b*^{KO} 雄性小鼠在静息状态下的皮质酮含量也无显著性差异^[15],表明 AvpR1b 受体的缺失不影响 HPA 轴的基础调节能力。但在面临长期压力或有害刺激的情况下,AvpR1b 受体的缺失会损害 HPA 轴的反应,例如在强迫游泳以及束缚压力后,*AvpR1b*^{KO} 雄性小鼠血浆中促肾上腺皮质激素水平较 WT 雄性小鼠血浆中促肾上腺皮质激素水平显著下降^[16]。提示着 AvpR1b 受体在 HPA 轴应对刺激中起到调控作用。

旷场与高架十字迷宫实验可以测试动物焦虑水平,进入旷场中央区域和开放臂区域的时间和次数显示焦虑程度,进入时间越长、次数越多表明焦虑程度越低。在本实验中,与 WT 组相比,*AvpR1b*^{KO} 大鼠未表现出焦虑样表型。这与 *AvpR1b*^{KO} 雄性小鼠焦虑水平不变的结论相符合^[5,17]。但在向雄性小鼠腹腔注射 AvpR1b 受体拮抗剂会降低焦虑水平^[18],转基因大鼠和药理学数据之间的差异可能由于转基因大鼠 AvpR1b 受体在其整个发育过程中的缺失,引起了代偿作用。

三箱行为实验中,啮齿类动物通常花费更多时间去探索同类,而在陌生鼠和熟悉鼠之间,更偏向于选择探索陌生大鼠^[19]。本实验中 *AvpR1b*^{KO} 和 WT 大鼠都具有正常的社交能力与社交新颖性。符合雄性小鼠具有正常的社会互动性^[20]和社交新颖性^[5]的研究。本实验中 *AvpR1b*^{KO} 大鼠在短期内能够识别出与其进行互动过的鼠,证明 *AvpR1b*^{KO} 大鼠

短期社交记忆正常。更多关于 AvpR1b 受体的研究则聚焦于长期的社交记忆形成中,研究报道 *AvpR1b*^{KO} 雄性小鼠的长期社交记忆受到了损伤^[5],具体表现为 *AvpR1b*^{KO} 雄性小鼠不能识别出 30 min 之前进行过社会互动的鼠。特异性激活海马 AvpR1b 神经元延长了社交记忆的维持时间^[21]。这些研究结果提示,AvpR1b 受体在长期社交记忆形成中起到了重要作用,而对社交能力与社交新颖性无显著影响。

综上所述,*AvpR1b* 基因敲除降低了 AvpR1b 受体在室旁核与视上核的表达,不影响雌性大鼠的焦虑行为、社会互动能力与社交新颖性。

本研究测试了 *AvpR1b*^{KO} 雌性大鼠基础焦虑水平与社交水平,结果表明缺失 *AvpR1b* 基因并不影响这些行为,为深入研究 *AvpR1b*^{KO} 雌性的社会记忆、攻击行为、应激等复杂行为提供了参考依据。本研究聚焦于静息状态下的焦虑与社交水平,而 AvpR1b 受体还参与 HPA 轴的动态活动的调控,并且 HPA 轴在应激与压力的调节中也起到重要作用^[22]。这提示 AvpR1b 受体有可能参与应激、压力、恐惧状态下的行为调控。所以本研究下一步要对应激、压力状态下 *AvpR1b*^{KO} 大鼠进行行为研究,能帮助我们进一步理解 AvpR1b 受体在调控啮齿类动物行为中的作用。本研究弥补了对 *AvpR1b*^{KO} 大鼠基础焦虑和社交行为研究中的雌性空缺,与 *AvpR1b*^{KO} 雄性小鼠表现出类似的行为特征。但大鼠与小鼠之间存在物种差异,为排除物种差异对行为的影响,后续需要测试 *AvpR1b*^{KO} 雄性大鼠的基础焦虑以及社交行为进行后,再对性别差异进行比较。

参考文献:

- [1] Iovino M, Giagulli VA, Licchelli B, et al. Synaptic inputs of neural afferent pathways to vasopressin- and oxytocin-secreting neurons of supraoptic and paraventricular hypothalamic nuclei [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2016, 16 (4): 276-287.
- [2] Demissele J, Fage N, Radermacher P, et al. Vasopressin and its analogues in shock states: a review [J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 9.
- [3] Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems [J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(4): 1813-1864.
- [4] Salomé N, Stemmelin J, Cohen C, et al. Differential roles of amygdaloid nuclei in the anxiolytic- and antidepressant-like effects of the V1b receptor antagonist, SSR149415, in rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006, 187(2): 237-244.

- [5] Wersinger SR, Ginns EI, O'carroll AM, et al. Vasopressin V1b receptor knockout reduces aggressive behavior in male mice [J]. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(9): 975-984.
- [6] Wu N, Shang S, Su Y. The arginine vasopressin V1b receptor gene and prosociality: Mediation role of emotional empathy [J]. *Psych J*, 2015, 4(3): 160-165.
- [7] Wersinger SR, Kelliher KR, Zufall F, et al. Social motivation is reduced in vasopressin 1b receptor null mice despite normal performance in an olfactory discrimination task [J]. *Horm Behav*, 2004, 46(5): 638-645.
- [8] Bayerl DS, Klampfl SM, Bosch OJ. Central V1b receptor antagonism in lactating rats; impairment of maternal care but not of maternal aggression [J]. *J Neuroendocrinol*, 2014, 26(12): 918-926.
- [9] Rigney N, Whylings J, De Vries GJ, et al. Sex Differences in the control of social investigation and anxiety by vasopressin cells of the paraventricular nucleus of the hypothalamus [J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(6): 521-535.
- [10] Veenema AH, Bredewold R, De Vries GJ. Vasopressin regulates social recognition in juvenile and adult rats of both sexes, but in sex- and age-specific ways [J]. *Horm Behav*, 2012, 61(1): 50-56.
- [11] Terranova JJ, Ferris CF, Albers HE. Sex differences in the regulation of offensive aggression and dominance by arginine-vasopressin [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 308.
- [12] Bielsky IF, Hu SB, Young LJ. Sexual dimorphism in the vasopressin system; lack of an altered behavioral phenotype in female V1a receptor knockout mice [J]. *Behav Brain Res*, 2005, 164(1): 132-136.
- [13] Bekker MH, Van Mens-Verhulst J. Anxiety disorders; sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment [J]. *Gend Med*, 2007, 4: 178-193.
- [14] Corbani M, Marir R, Trueba M, et al. Neuroanatomical distribution and function of the vasopressin V1B receptor in the rat brain deciphered using specific fluorescent ligands [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2018, 258: 15-32.
- [15] Lolait SJ, Stewart LQ, Jessop DS, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in mice lacking functional vasopressin V1b receptors [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(2): 849-856.
- [16] Stewart LQ, Roper JA, Young WS 3rd, et al. Pituitary-adrenal response to acute and repeated mild restraint, forced swim and change in environment stress in arginine vasopressin receptor 1b knockout mice [J]. *Neuroendocrinol*, 2008, 20(5): 597-605.
- [17] Egashira N, Tanoue A, Higashihara F, et al. Disruption of the prepulse inhibition of the startle reflex in vasopressin V1b receptor knockout mice; reversal by antipsychotic drugs [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30(11): 1996-2005.
- [18] Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C, et al. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(9): 6370-6375.
- [19] 孙秀萍, 杨久山, 张楠, 等. 慢性皮质酮处理对小鼠学习记忆和突触相关蛋白的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24(3): 253-257.
- [20] Yang M, Scattoni ML, Zhodzishsky V, et al. Social approach behaviors are similar on conventional versus reverse lighting cycles, and in replications across cohorts, in BTBR T+tf/J, C57BL/6J, and vasopressin receptor 1B mutant mice [J]. *Front Behav Neurosci*, 2007, 1(1): 1-9.
- [21] Smith AS, Williams Avram SK, Cymerblit-Sabba A, et al. Targeted activation of the hippocampal CA2 area strongly enhances social memory [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(8): 1137-1144.
- [22] Stephens MA, Wand G. Stress and the HPA axis; role of glucocorticoids in alcohol dependence [J]. *Alcohol Res*, 2012, 34(4): 468-483.

[收稿日期] 2022-01-21