

· 论著 ·

# 白细胞介素 15 受体 $\alpha$ 基因敲除小鼠的类精神疾病行为分析

贺毅 杨健 贾立娜 马超 刘鑫垚 孙作厘

100088 首都医科大学附属北京安定医院 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室 国家精神心理疾病临床医学研究中心

通信作者: 孙作厘, Email: zuolisun83@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.04.001

**【摘要】** 目的 研究白细胞介素 15 受体  $\alpha$  (IL-15R $\alpha$ ) 基因敲除对小鼠类精神疾病行为的影响。方法 将 8 周龄的基因敲除小鼠分为纯合子和杂合子组, 并以野生型小鼠作为对照, 采用聚合酶链反应(PCR) 进行小鼠基因型鉴定, 通过筑巢实验、社会交互实验及糖水偏好实验分析 IL-15R $\alpha$  基因敲除小鼠的类精神疾病行为。结果 PCR 实验显示, 野生型条带为 171 bp, 纯合子条带为 280 bp, 杂合子条带为 171 bp 和 280 bp。本研究共纳入 8 只野生型、14 只杂合子和 12 只纯合子进行行为学检测。(1) 筑巢评分: 与野生型相比, 纯合子小鼠表现出明显的筑巢功能障碍, 筑巢评分 $[(1.58 \pm 0.79)$ 分]显著低于野生型小鼠 $[(2.71 \pm 0.95)$ 分,  $P < 0.05$ ], 杂合子小鼠的筑巢评分 $[(2.21 \pm 1.05)$ 分]介于野生型和纯合子小鼠之间, 与野生型及纯合子型小鼠比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。 (2) 三箱社交实验: 纯合子小鼠在陌生小鼠所在箱中的运动距离和运动时间与空笼相比差异均无统计学意义[运动距离:  $(22\ 395 \pm 8\ 664)$ mm 比  $(18\ 057 \pm 3\ 438)$ mm; 运动时间:  $(178.5 \pm 49.05)$ s 比  $(161.1 \pm 49.84)$ s;  $t$  值分别为 1.612、0.865, 均 $P > 0.05$ ]; 杂合子小鼠在陌生小鼠所在箱中运动距离明显长于空笼 $[(25\ 454 \pm 12\ 106)$ mm 比  $(16\ 618 \pm 7\ 542)$ mm,  $t=2.295$ ,  $P=0.030$ ]; 野生型小鼠在陌生小鼠箱中的运动距离及运动时间均显著长于空笼 $[(21\ 358 \pm 5\ 278)$ mm 比  $(14\ 800 \pm 4\ 726)$ mm、 $(190.4 \pm 70.36)$ s 比  $(102.0 \pm 32.64)$ s;  $t$  值分别为 2.267、2.573, 均 $P < 0.05$ ]。 (3) 糖水偏好实验: 结果显示, IL-15R $\alpha$  基因敲除小鼠未表现出明显的快感缺失, 与野生型小鼠糖水偏好率 $[(87.97 \pm 5.18)\%]$ 比较, 纯合子和杂合子小鼠糖水偏好率[分别为 $(80.02 \pm 16.59)\%$ 、 $(84.84 \pm 6.53)\%$ ]差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。结论 IL-15R $\alpha$  敲除小鼠表现出明显的类精神疾病行为, 包括筑巢及社交功能障碍, 但未表现出抑郁相关快感缺失行为。

**【关键词】** 白细胞介素 15 受体  $\alpha$  基因; 基因敲除; 精神疾病; 行为

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(31970918); 北京市属医院科研培育计划(PX2018065)

**Analysis of psychiatric disorders like behaviors in interleukin-15 receptor  $\alpha$  knockout mice** He Yi, Yang Jian, Jia Lina, Ma Chao, Liu Xinyao, Sun Zuoli

The National Clinical Research Center for Mental Disorder, Beijing Key Laboratory of the Diagnosis and Treatment of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

Corresponding author: Sun Zuoli, Email: zuolisun83@163.com

**【Abstract】 Objective** To study the effect of interleukin-15 receptor  $\alpha$  (IL-15R $\alpha$ ) gene knockout on the psychiatric disorders like behavior of mice. **Methods** 8-week old IL-15R $\alpha$  knockout mice were divided into homozygous and heterozygous groups, and wild-type mice were used as controls. The genotypes of mice were identified by polymerase chain reaction (PCR). The neuropsychological behaviors were analyzed by nest building test, social interaction test and sucrose preference test. **Results** The results of PCR showed that the bands of wild-type, homozygote and heterozygote were 171 bp, 280 bp and 171 bp and 280 bp respectively. In this study, 8 wild-type, 14 heterozygotes and 12 homozygotes were included for behavioral testing. (1) Nesting score: Compared with the wild-type, the homozygous knockout mice showed significant nest building dysfunction. The nesting score  $(1.58 \pm 0.79)$  of homozygous knockout mice was significantly lower than that of wild-type mice

( $2.71 \pm 0.95$ ,  $P < 0.05$ ). At the same time, the nesting score of heterozygous mice ( $2.21 \pm 1.05$ ) was between that of wild-type and homozygous group. Compared with the wild-type and homozygous group, there was no statistical significance ( $P > 0.05$ ). (2) Three-chamber social test: The data showed that there was no significant difference in the walking distance and walking time of the homozygous knockout mice in the strange mice chamber compared with the empty chamber [Walking distance ( $22\ 395 \pm 8\ 664$ ) mm vs ( $18\ 057 \pm 3\ 438$ ) mm; Time ( $178.5 \pm 49.05$ ) s vs ( $161.1 \pm 49.84$ ) s;  $t=1.612$ ,  $0.865$  respectively;  $P > 0.05$ ]. The walking distance of the heterozygous group in the strange mice chamber was significantly longer than that in the empty chamber [( $25\ 454 \pm 12\ 106$ ) mm vs ( $16\ 618 \pm 7\ 542$ ) mm;  $t=2.295$ ;  $P=0.030$ ]. The walking distance and walking time of the wild-type mice in the strange mice chamber was significantly higher than those in the empty chamber [( $21\ 358 \pm 5\ 278$ ) mm vs ( $14\ 800 \pm 4\ 726$ ) mm, ( $190.4 \pm 70.36$ ) s vs ( $102.0 \pm 32.64$ ) s;  $t=2.267$ ,  $2.573$  respectively;  $P < 0.05$ ]. (3) Sucrose preference test: IL-15R $\alpha$  knockout mice showed no obvious anorexia. Compared with the sucrose preference ratio of wild-type mice, there was no statistical significance in that of homozygous ( $80.02 \pm 16.59$ )% and heterozygous ( $84.84 \pm 6.53$ )% mice ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** IL-15R $\alpha$  knockout mice showed obvious psychiatric disorders like behaviors, including nesting and social dysfunction, but did not show depressive-related pleasure loss behavior.

**【Key words】** IL-15R $\alpha$ ; Gene knockout; Psychiatric disorders; Behavior

**Fund prgrams:** National Natural Science Foundation of China (31970918); Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (PX2018065)

近年来,精神疾病包括精神分裂症和抑郁症的社会负担加重,成为全球亟待解决的社会公共卫生问题。目前精神分裂症和抑郁症的发病机制不清,虽然两者的临床表现不同,但研究显示发病机制存在相似性,包括单胺类神经递质紊乱、神经炎症反应、氧化应激、神经营养缺乏等<sup>[1-2]</sup>。其中,免疫炎症反应在精神疾病发病中的作用越来越被重视<sup>[3-4]</sup>。

白细胞介素 15(interleukin-15, IL-15)属于 4 $\alpha$  超螺旋细胞因子超家族,其受体是由  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$  亚基构成的三聚体, $\beta$  和  $\gamma$  亚基是共用的亚基, $\alpha$  亚基可特异地结合 IL-15 发挥生物学效应。IL-15 受体  $\alpha$  (interleukin-15 receptor  $\alpha$ , IL-15R $\alpha$ ) 广泛分布于各种组织细胞,作为经典的免疫活性分子能促进 T 细胞、自然杀伤(natural killer, NK) 细胞、树突状细胞等免疫细胞增殖分化以及功能成熟,在免疫调节中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。本课题组前期研究结果显示,IL-15R $\alpha$  基因突变可能是精神分裂症发生的因素之一<sup>[6]</sup>。这些都提示 IL-15R $\alpha$  作为免疫活性分子可能与精神疾病的发生有关。为了探讨 IL-15R $\alpha$  与精神疾病的关系,本研究利用多种精神疾病动物行为检测方法,观察 IL-15R $\alpha$  基因敲除小鼠是否出现类精神分裂样及抑郁样行为,探讨 IL-15R $\alpha$  与精神分裂症和抑郁症的关系。

## 材料与amp;方法

### 一、材料

1. 实验动物: IL-15R $\alpha$  基因敲除小鼠购买自美国 JAX lab(003723)。因购买的敲除鼠的基因背景为 B6; 129 杂交一代,为去除种系杂交对实验结果的

干扰以及利于得到稳定一致的对照鼠,将敲除鼠与野生型无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级 C57BL/6J 小鼠(购自北京维通利华实验动物技术有限公司)进行杂交,杂交六代后得到的杂合子小鼠再雌雄相交,其后代小鼠用于行为学测试。所有小鼠饲养及繁殖于首都医科大学实验动物中心内。本研究采用同窝的雄性小鼠,根据基因型鉴定结果,将野生型小鼠作为对照,基因敲除小鼠分为杂合子和纯合子,鼠龄 8 周进行行为学检测。实验动物的饲养和操作遵循 3R 原则,即减少(reduction)、替代(replacement)、优化(refinement)。本研究方案经首都医科大学动物伦理委员会审核通过。

2. 小鼠基因型鉴定: 取出生后 6 ~ 8 d 小鼠尾部末端,采用 DNA 提取试剂盒(TaKaRa R074A, 日本)提取基因组 DNA。以提取的基因组 DNA 0.1  $\mu$ g 为模板进行聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)。野生型引物上游: ATT GAG CAT GCT GAC ATC CG; 野生型引物下游: ACT GAT GCA CTT GAG GCT GG; IL-15R $\alpha$  引物上游: CTT GGG TGG AGA GGC TAT TC, IL-15R $\alpha$  引物下游: AGG TGA GAT GAC AGG AGA TC。混合模板和上述两对引物及 PCR 反应混合体系至 20  $\mu$ l, 扩增条件为: 98  $^{\circ}$ C 3 min; 98  $^{\circ}$ C 20 s; 63  $^{\circ}$ C 20 s, 72  $^{\circ}$ C 30 s, 共 35 个循环; 72  $^{\circ}$ C 3 min 进行延长。将扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳,曝光后观察 IL-15R $\alpha$  基因条带以确定小鼠基因型。

### 二、方法

1. 筑巢实验: 实验前 1 d 晚上 6: 00, 将待测小鼠单独放置于笼中检测筑巢行为<sup>[7]</sup>。每个笼子内放

有一片5 cm × 5 cm压缩棉,于次日清晨拍照并进行单盲评分。评分采用5分法:压缩棉完全(大于90%)被撕碎,筑巢完整成圆形且形成巢的形状为5分;压缩棉完全(大于90%)被撕碎,筑巢不成圆形且巢体高度较小为4分;压缩棉被部分(50%~90%)撕碎,筑巢不完整为3分;压缩棉被部分(50%~90%)撕碎没有筑巢为2分;压缩棉基本(>90%)完整为1分。利用评分分析小鼠的筑巢行为。

2. 社会交互实验:即三箱社交实验<sup>[7]</sup>,三箱系统由3个箱体组成,每个箱体长宽为20 cm × 30 cm,中间有通道进行连接(图1)。检测之前将待测小鼠置于中间箱适应5 min。适应后在左箱放入一个有陌生雄性小鼠(C57BL/6J小鼠且不与待测小鼠同笼饲养)的笼子,右箱放入一个空笼,打开3个箱子中间的门板,开启摄像头记录小鼠运动轨迹,记录时间为10 min。分析待测小鼠在左、右箱中的运动距离及运动时间。

3. 糖水偏好实验:准备两瓶水,即1%蔗糖水和纯水,放置于小鼠笼两侧,使小鼠自由饮水2 d,中间1 d时调换两瓶位置,防止产生位置偏好(图2)。适应2 d后小鼠禁水12 h开始正式实验,让小鼠自由饮水或蔗糖水,记录24 h小鼠的饮水量,中间12 h的时候调换两瓶水的位置<sup>[8]</sup>。糖水偏好率=糖水消耗量/(糖水+纯水)总消耗量 × 100%。

4. 统计学方法:采用SPSS 20.0进行数据分析,正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。野生型、杂合子、纯合子3组小鼠之间的行为参数均采用单因素方差分析进行检验,并采用Bonferroni校正进行两组多重比较。社会交互实验结果采用独立样本 $t$ 检验比较每组小鼠在左箱和右箱的运动行为。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 小鼠基因型鉴定:将杂交后的小鼠通过PCR的方法进行基因型鉴定(图3)。扩增出一条171 bp条带的为野生型,一条280 bp条带的为纯合子,既

有171 bp又含有280 bp条带的为杂合子。最后,本研究共纳入8只野生型、14只杂合子和12只纯合子进行行为学检测。

2. IL-15R $\alpha$ 基因敲除小鼠筑巢功能受损:见图4。3组小鼠筑巢得分差异有统计学意义( $F=3.384$ ,  $P=0.047$ )。野生型小鼠筑巢功能良好,筑巢评分为( $2.71 \pm 0.95$ )分,显著高于纯合子小鼠[( $1.58 \pm 0.79$ )分,  $P < 0.05$ ]。杂合子小鼠的筑巢评分为( $2.21 \pm 1.05$ )分,介于野生型和纯合子小鼠之间,但与野生型和纯合子小鼠评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

3. IL-15R $\alpha$ 基因敲除小鼠社交行为缺陷:见表1和图5。野生型小鼠在左箱(有陌生小鼠)的运动距离及运动时间均显著高于右箱(空笼)( $P < 0.05$ ),小鼠的运动轨迹也提示野生型在左箱与陌生小鼠的接触显著高于空笼。但纯合子小鼠左、右箱的运动距离及运动时间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。杂合子小鼠在左箱的运动距离显著高于右箱( $P < 0.05$ ),但运动时间在两箱之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

4. 糖水偏好率比较:在糖水偏好测试中,野生型糖水偏好率为( $87.97 \pm 5.18$ )%,纯合子和杂合子分别为( $80.02 \pm 16.59$ )%、( $84.84 \pm 6.53$ )%。3型小鼠糖水偏好率差异无统计学意义( $F=1.331$ ,  $P=0.280$ )。

## 讨 论

在前期工作中,本课题组对132位精神分裂症患者进行IL-15R $\alpha$ 基因外显子的测序筛查,发现有1例患者存在1个罕见错义突变(rs528238821, C > A, G195V),该突变使其胞外端近膜处的亲水性的甘氨酸突变成疏水性的缬氨酸,破坏了该受体主要的下游信号传递(信号传导与转录激活因子3信号通路),且患者共患了强直性脊柱炎这一自身免疫性疾病<sup>[6]</sup>。该突变只存在于东亚人群,在东亚人群最小等位基因频率(MAF)为1%,而该研究被试患者人群中达到了8%,首次报道了该突变存在于精神

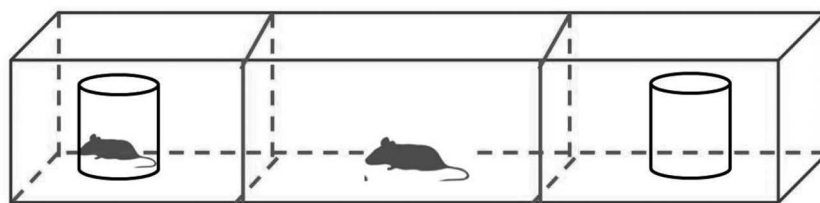


图1 小鼠三箱社会交互实验示意图

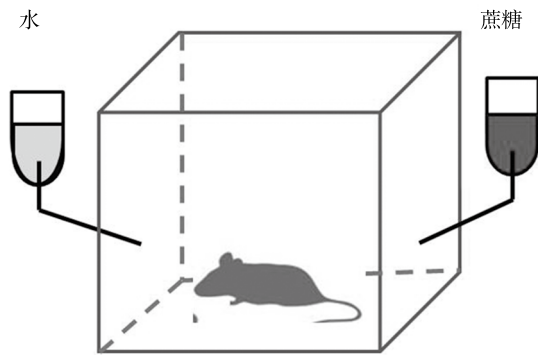
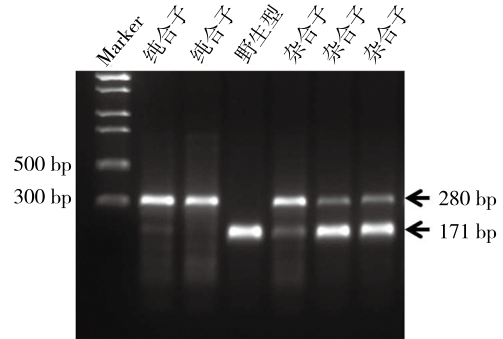


图2 小鼠糖水偏好实验示意图



注：野生型小鼠基因扩增后凝胶电泳出现171 bp一条条带；杂合子小鼠出现171 bp和280 bp两条条带；纯合子小鼠出现280 bp一条条带(均为F7代小鼠检测结果)

图3 野生型、白细胞介素15受体α(IL-15Rα)基因敲除杂合子、IL-15Rα基因敲除纯合子小鼠基因型鉴定



图4 野生型、白细胞介素15受体α(IL-15Rα)基因敲除杂合子、IL-15Rα基因敲除纯合子小鼠筑巢行为图

表1 野生型、IL-15Rα基因敲除杂合子、IL-15Rα基因敲除纯合子小鼠三箱社交实验结果

小鼠类型	运动距离(mm)				运动时间(s)			
	左箱	右箱	t值	P值	左箱	右箱	t值	P值
野生型	21 358 ± 5 278	14 800 ± 4 726	2.267	0.047	190.4 ± 70.36	102.0 ± 32.64	2.573	0.030
杂合子	25 454 ± 12 106	16 618 ± 7 542	2.295	0.030	209.3 ± 88.34	150.9 ± 77.34	1.860	0.074
纯合子	22 395 ± 8 664	18 057 ± 3 438	1.612	0.121	178.5 ± 49.05	161.1 ± 49.84	0.865	0.397

注：IL-15Rα 白细胞介素15受体α

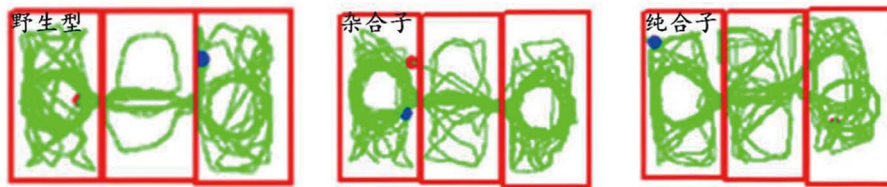


图5 野生型、白细胞介素15受体α(IL-15Rα)基因敲除杂合子、IL-15Rα基因敲除纯合子小鼠三箱社交行为分析

疾病患者中<sup>[6]</sup>。另外,通过查询精神分裂症数据库(schizophrenia data base, <http://www.szdb.org>),发现在精神分裂症患者尸脑内,尤其是海马内的IL-15Rα mRNA表达显著上调。这些结果均提示,IL-15Rα可能与精神疾病,尤其是精神分裂症存在密切的联系,其功能变化可能是精神疾病发病的机制之一。

本研究采用IL-15Rα基因敲除小鼠观察其类

精神疾病样行为,探讨IL-15Rα与精神疾病的关系。小鼠个体筑巢行为可反映小鼠执行功能及其他的非认知功能,其功能缺陷是精神分裂症的重要表型之一<sup>[9]</sup>。筑巢是小鼠的本能行为,集体筑巢行为更是与社会交流有关。本研究中IL-15Rα基因敲除小鼠出现明显的筑巢功能障碍,纯合子小鼠的筑巢评分显著低于野生型,杂合子小鼠与野生型小鼠相比

略有下降,但略高于纯合子小鼠,这存在显著的基因剂量效应。事实上,小鼠筑巢行为依赖于海马和内侧前额叶皮质的完整性,年龄、性别以及影响大脑功能的因素,包括炎症反应、氧化应激、突触功能均影响小鼠的筑巢行为<sup>[10-12]</sup>。这一结果提示,IL-15R $\alpha$ 可能通过炎症反应影响大脑,尤其是海马和前额叶发育或功能,从而使小鼠筑巢功能下降,这反映了精神分裂症的阴性症状,包括社交退缩、无食欲和自我忽视症状<sup>[13]</sup>。

IL-15R $\alpha$ 基因敲除小鼠还表现出明显的社交功能障碍,三箱社交结果显示,纯合子小鼠的社会交互能力较野生型明显减弱,杂合子小鼠介于两者之间。社交行为是基于啮齿类动物爱好群居、对新事物具有探索能力的特性进行检测。本研究中待测小鼠愿意与陌生小鼠进行长时间接触,表现出社交新奇事物的偏好。社交行为的实施需要多种信息整合,包括感觉、奖励、认知、情绪等<sup>[14]</sup>。因此,大脑多个脑区,例如额叶皮质、边缘系统及奖赏系统等都参与了社交行为的实现,这些脑区功能异常与多种精神疾病有关<sup>[16-18]</sup>。精神分裂症、抑郁症、自闭症等动物模型均表现出明显的社交功能障碍<sup>[19-20]</sup>。通过查询“人脑发育转录组”数据库(Developing Human Transcriptome, <http://www.brainspan.org>)发现,IL-15R $\alpha$ 在脑内感觉相关脑区,如视皮质、听皮质、第一感觉皮质、背侧丘脑等,以及情绪相关脑区,如前额叶、杏仁核、纹状体均呈明显的高表达,提示IL-15R $\alpha$ 功能异常与精神疾病发病的密切关系,但作用机制尚不明确。

本研究并未发现IL-15R $\alpha$ 基因敲除小鼠表现出明显的糖水偏好行为异常,提示IL-15R $\alpha$ 可能与快感缺失无关。快感缺失是抑郁症的典型行为之一,虽然IL-15R $\alpha$ 敲除小鼠不表现出抑郁相关的快感缺失,但本课题组前期研究结果显示,IL-15R $\alpha$ 敲除小鼠在强迫游泳实验中表现出明显的绝望行为及认知功能障碍<sup>[21-22]</sup>,提示IL-15R $\alpha$ 可能与抑郁症的特定临床表型有关。另外,本课题组还发现IL-15R $\alpha$ 敲除小鼠表现出自主运动增加(旷场实验)、条件性恐惧记忆(场景恐惧实验)、空间记忆(水迷宫实验)障碍<sup>[22-24]</sup>,结合本研究结果显示的IL-15R $\alpha$ 敲除小鼠筑巢及社交功能障碍,这与精神分裂症动物模型行为表现一致,提示IL-15R $\alpha$ 可能参与了精神分裂症的发生发展。最新的研究结果表明,海马敲除IL-15R $\alpha$ 小鼠表现出焦虑样行为<sup>[25]</sup>,揭示了IL-15R $\alpha$ 与精神疾病的广泛联系。

综上所述,IL-15R $\alpha$ 基因敲除小鼠表现出明显的类精神疾病样表型,包括筑巢、社交功能障碍,但无明显的快感缺失行为,提示IL-15R $\alpha$ 可能参与了精神疾病,尤其是精神分裂症的发生,但其作用机制还需要进一步研究。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 实验设计为贺毅、孙作厘、杨健,研究实施、数据分析为贺毅、贾立娜、马超、刘鑫垚,论文撰写为贺毅,论文修订为孙作厘、杨健

## 参 考 文 献

- [1] Szczypinski JJ, Gola M. Dopamine dysregulation hypothesis: the common basis for motivational anhedonia in major depressive disorder and schizophrenia?[J]. *Rev Neurosci*, 2018, 29(7): 727-744. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0091.
- [2] Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou JR. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2017, 174(6): 651-660. DOI: 10.1002/ajmg.b.32567.
- [3] Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first?[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1437(1): 57-67. DOI: 10.1111/nyas.13712.
- [4] Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts[J]. *Psychol Med*, 2017, 47(13): 2229-2237. DOI: 10.1017/S0033291717000745.
- [5] Robinson TO, Schluns KS. The potential and promise of IL-15 in immuno-oncogenic therapies[J]. *Immunol Lett*, 2017, 190: 159-168. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.08.010.
- [6] Pan Y, Wang Z, Zhang G, et al. Schizophrenia Patient Shows a Rare Interleukin 15 Receptor alpha Variant Disrupting Signal Transduction[J]. *Curr Mol Med*, 2019, 19(8): 560-569. DOI: 10.2174/1566524019666190617172054.
- [7] Sun Z, Jiang T, Wu Y, et al. Low Field Magnetic Stimulation Ameliorates Schizophrenia-Like Behavior and Up-Regulates Neuregulin-1 Expression in a Mouse Model of Cuprizone-Induced Demyelination[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 675. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00675.
- [8] Jia L, Sun Z, Shi D, et al. Effects of different patterns of electric stimulation of the ventromedial prefrontal cortex on hippocampal-prefrontal coherence in a rat model of depression[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 356: 179-188. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.08.032.
- [9] Berberian AA, Gadelha A, Dias NM, et al. Component mechanisms of executive function in schizophrenia and their contribution to functional outcomes[J]. *Braz J Psychiatry*, 2019, 41(1): 22-30. DOI: 10.1590/1516-4446-2018-0021.
- [10] Xiong XD, Xiong WD, Xiong SS, et al. Age- and Gender-Based Differences in Nest-Building Behavior and Learning and Memory Performance Measured Using a Radial Six-Armed Water Maze in C57BL/6 Mice[J]. *Behav Neurol*, 2018, 2018: 8728415. DOI: 10.1155/2018/8728415.
- [11] Corder KM, Cortes MA, Bartley AF, et al. Prefrontal cortex-dependent innate behaviors are altered by selective knockdown of Gad1 in neuropeptide Y interneurons[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200809. DOI: 10.1371/journal.pone.0200809.

- [ 12 ] Li D, Jing D, Liu Z, et al. Enhanced Expression of Secreted alpha-Klotho in the Hippocampus Alters Nesting Behavior and Memory Formation in Mice[ J ]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 133. DOI: 10.3389/fncel.2019.00133.
- [ 13 ] Pedersen CS, Sorensen DB, Parachikova AI, et al. PCP-induced deficits in murine nest building activity: employment of an ethological rodent behavior to mimic negative-like symptoms of schizophrenia[ J ]. Behav Brain Res, 2014, 273: 63-72. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.023.
- [ 14 ] Guo B, Chen J, Chen Q, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction underlies social deficits in Shank3 mutant mice[ J ]. Nat Neurosci, 2019, 22(8): 1223-1234. DOI: 10.1038/s41593-019-0445-9.
- [ 15 ] Provenzano G, Chelini G, Bozzi Y. Genetic control of social behavior: Lessons from mutant mice[ J ]. Behav Brain Res, 2017, 325(Pt B): 237-250. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.11.005.
- [ 16 ] Hiser J, Koenigs M. The Multifaceted Role of the Ventromedial Prefrontal Cortex in Emotion, Decision Making, Social Cognition, and Psychopathology[ J ]. Biol Psychiatry, 2018, 83(8): 638-647. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.10.030.
- [ 17 ] Khan MS, Boileau I, Kolla N, et al. A systematic review of the role of the nociceptin receptor system in stress, cognition, and reward: relevance to schizophrenia[ J ]. Transl Psychiatry, 2018, 8(1): 38. DOI: 10.1038/s41398-017-0080-8.
- [ 18 ] Hoflich A, Michenthaler P, Kasper S, et al. Circuit Mechanisms of Reward, Anhedonia, and Depression[ J ]. Int J Neuropsychopharmacol, 2019, 22(2): 105-118. DOI: 10.1093/ijnp/pyy081.
- [ 19 ] Carta I, Chen CH, Schott AL, et al. Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior[ J ]. Science, 2019, 363(6424). DOI: 10.1126/science.aav0581.
- [ 20 ] Samsom JN, Wong AH. Schizophrenia and Depression Comorbidity: What We have Learned from Animal Models[ J ]. Front Psychiatry, 2015, 6: 13. DOI: 10.3389/fpsy.2015.00013.
- [ 21 ] Wu X, Hsueh H, Kastin AJ, et al. Interleukin-15 affects serotonin system and exerts antidepressive effects through IL15Ralpha receptor[ J ]. Psychoneuroendocrinology, 2011, 36(2): 266-278. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.07.017.
- [ 22 ] He Y, Hsueh H, Wu X, et al. Interleukin-15 receptor is essential to facilitate GABA transmission and hippocampal-dependent memory[ J ]. J Neurosci, 2010, 30(13): 4725-4734. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6160-09.2010.
- [ 23 ] He Y, Wu X, Khan RS, et al. IL-15 receptor deletion results in circadian changes of locomotor and metabolic activity[ J ]. J Mol Neurosci, 2010, 41(2): 315-321. DOI: 10.1007/s12031-009-9319-z.
- [ 24 ] Pan W, Wu X, He Y, et al. Brain interleukin-15 in neuroinflammation and behavior[ J ]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(2): 184-192. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.11.009.
- [ 25 ] Nguyen L, Bohlen J, Stricker J, et al. Hippocampus-specific deficiency of IL-15Ralpha contributes to greater anxiety-like behaviors in mice[ J ]. Metab Brain Dis, 2017, 32(2): 297-302. DOI: 10.1007/s11011-016-9930-y.

(收稿日期: 2020-02-22)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

## 《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部