基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003850

百里香酚通过SCIN改善自闭症核心症状的作用研究

王楚萱[1]，余丽娟[2]，吕明其[2]，李英博[1]
（1.重庆医科大学神经科学研究中心，重庆 400016；2.重庆医科大学实验教学管理中心人体机能实验室，重庆 400016）

【摘 要】目的：通过构建丙戊酸（valproic acid，VPA）诱导的自闭症（autism spectrum disorder，ASD）大鼠模型并进行百里香酚（thymol，Thy）的干预，探讨Thy通过肌切蛋白（scinderin，SCIN）改善ASD大鼠核心症状的作用。**方法：**通过三箱社交实验、旷场实验以及青年社交实验观察大鼠的ASD样行为；RNA-seq实验检测大鼠前额叶皮层（prefrontal cortex，PFC）中RNA表达情况；Western blot实验检测大鼠PFC中SCIN蛋白水平。**结果：**与对照组大鼠相比，模型组大鼠表现出了ASD样行为，包括社交能力下降、社交偏好受损、探索能力下降、重复刻板行为[与对照组大鼠相比，模型组大鼠站立次数减少（P<0.001）；自我梳理时间增加，（P=0.003）]等，且PFC中SCIN表达水平升高；通过对模型组大鼠进行Thy治疗后，其ASD样行为明显改善[（与模型组大鼠相比，干预组大鼠站立次数增加（P<0.001）；自我梳理时间减少（P=0.004）]，且SCIN表达基本恢复到了正常水平。**结论：**ASD模型大鼠PFC中SCIN的异常表达可能会导致大鼠的ASD样行为，Thy干预后可以降低SCIN的表达水平从而改善ASD核心症状。

【关键词】自闭症谱系障碍；丙戊酸；百里香酚；肌切蛋白
【中图分类号】R338 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2025-02-27

Thymol improves the core symptoms of autism through regulating scinderin expression

Wang Chuxuan[1]，*Yu Lijuan*[2]，*Lü Mingqi*[2]，*Li Yingbo*[1]
（*1.Neuroscience Research Center，Chongqing Medical University；2.Human Function Laboratory，Experimental Teaching Management Center，Chongqing Medical University*）

【Abstract】*Objective*：To explore the effect of thymol on improving the core symptoms of autism through regulating scinderin expression in autism spectrum disorder（ASD）rats by constructing valproic acid-induced ASD rat model and intervening with thymol. ***Methods*：**The ASD-like behaviors of rats were observed using three box social experiment，open field experiment，and youth social experiment. RNA-seq was used to detect the expression of RNA in the prefrontal cortex of rats. The protein level of scinderin in the prefrontal cortex of rats was measured by Western blot. ***Results*：**Compared with the rats in the control group，the rats in the model group showed ASD-like behaviors，including decreased social ability，impaired social preference，decreased exploration ability，and repeated stereotyped behavior. Compared with the control group，the model group showed reduced standing times（P<0.001）and increased self combing time（P=0.003）. Moreover，the expression level of scinderin in the prefrontal cortex increased in model rats. After thymol treatment，the ASD-like behaviors in the model group were significantly improved. Compared with the model group，the number of standing times in the intervention group increased（P<0.001）and the self grooming time decreased（P=0.004）. The expression of scinderin basically returned to the normal level. ***Conclusion*：**The abnormal expression of scinderin in the prefrontal cortex of ASD model rats can lead to ASD-like behaviors. Thymol intervention can reduce the expression of scinderin and improve the core symptoms of ASD.

【Key words】autism spectrum disorder；valproic acid；thymol；scinderin

近年来，自闭症谱系障碍（autism spectrum disorder，ASD）越来越受到社会广泛的关注。ASD的病因复杂，病程长，治疗手段多样化，如果预后不理想，甚至会有终生障碍，给患病家庭及社会带来沉重负担[1]。研究发现，ASD受遗传和环境多种因素共同影响，也是多基因突变导致的复杂疾病[2-3]。其中环境因素里最常见的是孕产期生化及免疫因素，例如孕期母体使用抗癫痫药物丙戊酸（valproic acid，VPA），其后代患ASD的风险明显增加[4]。已有文献证实，百里香酚（thymol，Thy）可调节VPA诱导的ASD大鼠的炎症反应，改善ASD大鼠的核心症状[5]。因此，首先对正常组大鼠、VPA诱导的ASD模型大鼠以及VPA+Thy干预组大鼠进行了RNA-seq检测，结果发现与对照组大鼠相比，VPA诱导的

作者介绍：王楚萱，Email：wangchuxuan0225@163.com，研究方向：ASD发病机制。
通信作者：李英博，Email：liyingbo@cqmu.edu.cn。
基金项目：重庆医科大学未来医学青年创新团队发展支持计划资助项目（编号：W0007）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250428.1314.002（2025-04-29）

ASD模型大鼠前额叶皮层（prefrontal cortex，PFC）中的肌切蛋白（scinderin，SCIN）表达明显升高，给予Thy干预后SCIN表达明显下调，提示SCIN可能参与Thy改善ASD核心症状过程。SCIN是一种钙依赖性的肌动蛋白[6]，主要参与细胞骨架的重组和细胞分泌过程[7]，可能在神经元发育、突触功能和细胞骨架动态中发挥作用。相关文献证明，SCIN基因SNPs位点的变化在多发性硬化症发病中起着主要的作用[8]。多发性硬化症是一种中枢神经系统慢性炎症脱髓鞘性疾病，神经髓鞘受到破坏会影响到神经轴突的信号传导，从而失去大脑和脊髓对外周的控制，以至于丧失多部位功能[8]。但目前并没有SCIN与ASD的相关报道。本实验将在前期工作基础上，初步探究Thy通过SCIN改善ASD核心症状的作用，期望能为ASD的干预和治疗提供新的理论依据和思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SD大鼠从重庆医科大学实验动物中心采购Sprague-Dawley（SD）大鼠共30只（雌雄比2∶1），饲养于23~25 ℃，相对湿度50%~60%条件下，自由进食和饮水。本研究得到重庆医科大学实验动物中心实验动物伦理委员会的审查批准（批准号：IACUC-CQMU-2024-0953）。

1.1.2 主要试剂 Western blot专用二抗（碧云天生物技术有限公司，中国）；Western blot化学发光HRP底物（Millipore，美国）；5%牛血清白蛋白（武汉博士德生物工程有限公司，中国），BCA蛋白浓度测定试剂盒（碧云天生物技术有限公司，中国）；PMSF蛋白酶抑制剂（碧云天生物技术有限公司，中国）；PAGE凝胶快速制备试剂盒（上海雅酶生物医药科技有限公司，中国）；PVDF膜（Millipore，美国）；RIPA裂解液（碧云天生物技术有限公司，中国）；WB一抗稀释液（碧云天生物技术有限公司，中国）；VPA（Sigma，美国）；Thy（福建中农牧生物药业有限公司，中国）；抗SCIN（杭州华安生物技术有限公司，中国，HA722465，1∶1 000）；抗β-actin（武汉三鹰生物技术有限公司，66009-1-Ig，1∶5 000）。

1.2 实验方法

1.2.1 VPA诱导的ASD大鼠模型建立 将成年SD大鼠饲养两周适应环境后，按照雌雄比例1∶1于每晚18∶00点进行合笼。如果次日早上有阴栓脱落则表明受孕成功，当天标记为受孕第1天。将受孕的雌鼠分为2组，1组按照600 mg/kg的剂量在大鼠妊娠第12.5天时腹腔注射VPA溶液，产下的雄性崽鼠经过行为学鉴定即为VPA模型鼠[5]；另一组大鼠在受孕第12.5天腹腔注射等体积生理盐水，产下的雄性崽鼠即为正常对照鼠[5]。

1.2.2 Thy干预 从VPA大鼠出生后第28天开始，将Thy（300 mg/mL溶于羧甲基纤维素）按照30 mg/kg的剂量灌胃给药[9]，1次/d，连续7 d。将大鼠分为3组：对照组、模型组、干预组。

1.2.3 行为学检测

1.2.3.1 三箱社交实验 该测试在受试大鼠出生第35天进行。三箱社交实验检测SD大鼠的社交行为和它们对新事物的偏好[10]。将1个矩形透明亚克力箱（120 cm×45 cm×40 cm）分成3个大小一致的腔室（A箱、B箱、C箱）。本实验一共包括了3个阶段，①适应阶段：提前1 d将受试大鼠送到行为学实验室以适应测试环境，在A、C箱中放入相同的铁笼，分别记为circle a和circle b。将受试大鼠从B箱放入，让受试大鼠在箱子中自由活动10 min。②第一阶段（0~10 min）：在circle a内放入1只与受试大鼠陌生且同龄的雄性大鼠（陌生鼠1），circle b内不放东西（空笼子）。受试大鼠从B箱放入，由Smart软件监测受试大鼠活动情况。③第二阶段（10~20 min）：暂取出受试大鼠，在circle b内放入1只新的与受试大鼠陌生且同龄的雄性大鼠（陌生鼠2），circle a不变（陌生鼠1）。再将受试大鼠放入B箱，继续由Smart软件监测受试大鼠活动情况。

1.2.3.2 旷场实验 该测试在大鼠出生第37天进行。本实验采用开放式不透明亚克力箱（100.0 cm×100.0 cm×46.7 cm）记录动物的运动活动和探索情况。使用Smart行为学检测软件将箱子底面划分为25个均一的正方形格子，取中间9个格子作为中间格，外面16个格子作为外周格。在试验开始前1 d，每只受试大鼠给予10 min时间进入箱子熟悉环境。试验开始后计时10 min，其间受试大鼠可自由探索。记录受试大鼠捋毛时间[11]（重复刻板行为）以及站立次数（探索能力）。

1.2.3.3 青年社交实验 该测试在受试大鼠出生第39天进行。将受试大鼠置于方形亚克力箱（50 cm × 50 cm × 50 cm）中，箱内铺有5 cm厚的干净垫料。将受试大鼠和陌生大鼠（与被受试大鼠不同笼、不同年龄，同性别）放入箱子中10 min。在测试过程中，由Smart行为学软件对受试大鼠进行录像，并手动记录受试大鼠的互动时间（嗅、舔、触、跟随）、主动追逐陌生大鼠的时间和挖掘垫料的时间[12]。

1.2.4 RNA-seq实验 本实验是由苏州帕诺米克生物医药科技有限公司检测（项目编号：HT202210310600019）。用寡核苷酸（dT）磁珠富集总RNA中具有polyA结构的mRNA，然后用离子中断法将RNA分割成约300 bp长的片段。以RNA为模板用6碱基随机引物和反转录酶合成cDNA第一链，并以第一链cDNA为模板进行第二链cDNA的合成。文库构建完成后，利用PCR扩增富集文库片段，进而根据片段的大小（300~400 bp）进行文库筛选。然后用Agilent 2100生物分析仪检测文库大小，荧光定量检测文库总浓度。选择最佳的上样量上机，以单链文库为模板进行桥式pcr扩增、测序引物退火、边合成边测序。

1.2.5 Western blot实验 大鼠腹腔注射30 mg/kg戊巴比妥钠溶液麻醉。灌注生理盐水直至肝脏变白，血液变清。快速剥离脑组织取出PFC，并在含有苯磺酰氟（phenylmethanesulfonyl fluoride，PMSF，1 mmol/mL）的蛋白裂解液中均质化。在4 ℃下以12 000 r/min离心15 min后收集上清液并在-80 ℃下储存。将蛋白质添加到变性的10%或12% SDS-PAGE凝胶中，并转移到PVDF膜上。将膜在室温下与5%脱脂牛奶一起孵育2 h。然后将PVDF膜与一抗孵育12~15 h。次日，将膜与酶标记的二抗在室温下孵育1 h。使用Image J对条带进行定量分析。

1.3 统计学方法

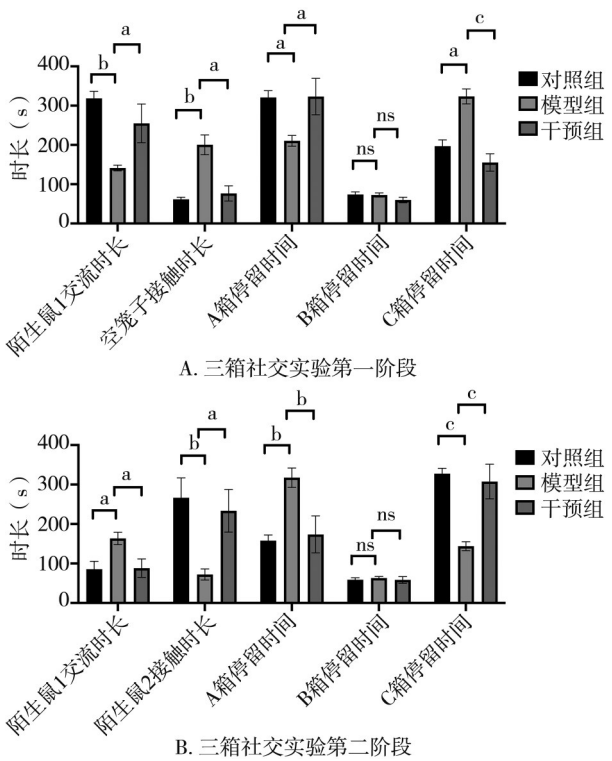
以上所有实验结果均为平均值。采用GraphPad Prism

8.0进行数据统计分析，符合正态分布和方差齐性的计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，使用单因素方差分析，并以Tukey多重比较检验作为组间两两比较。对于不符合正态分布的计量资料用中位数（四分位间距）[$M_d(P_{25},P_{75})$]表示，采用Kruskal-Wallis非参数检验，并以Dunn's多重比较检验作为组间两两比较。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 Thy可改善VPA诱导的ASD大鼠ASD样行为

2.1.1 Thy可以改善VPA大鼠社交能力下降，社交偏好受损 第一阶段（0~10 min）的测试中（表1、图1A）：与对照组大鼠相比，模型组大鼠与陌生鼠1交流的时间较少（事后分析，P=0.001）；与空笼子接触的时间较多（事后分析，P=0.003）；在A箱中待的时间较少（事后分析，P=0.040）；在C箱中待的时间较长（事后分析，P=0.032）；在B箱中待的时间差异无统计学意义（事后分析，P=0.978）。与模型组大鼠相比，干预组大鼠与陌生鼠1交流的时间较多（事后分析，P=0.032）；与空笼子接触的时间较少（事后分析，P=0.022）；在A箱中待的时间较多（事后分析，P=0.040）；在C箱中待的时间较少（事后分析，P=0.001）；在B箱中待的时间差异无统计学意义（事后分析，P=0.299）。第二阶段（10~20 min）的测试中（表2、图1B）：与对照组大鼠相比，模型组大鼠与陌生鼠1交流的时间较多（事后分析，P=0.028）；与陌生鼠2接触的时间较少（事后分析，P=0.004）；在A箱中待的时间较多（事后分析，P=0.004）；在C箱中待的时间较少（事后分析，P<0.001）；在B箱中待的时间差异无统计学意义（事后分析，P=0.842）。与模型组大鼠相比，干预组大鼠与陌生鼠1交流的时间较少（事后分析，P=0.040）；与陌生鼠2接触的时间较多（事后分析，P=0.028）；在A箱中待的时间较少（事后分析，P=0.009）；在C箱中待的时间较长（事后分析，P=0.001）；在B箱中待的时间差异无统计学意义（事后分析，P=0.821）。说明与对照组大鼠相比，模型组大鼠社交能力下降、社交偏好受损，给予Thy干预后，大鼠社交能力和社交偏好均得到改善。



注：a，P<0.05；b，P<0.01；c，P<0.001；n=7

图1 三箱社交实验

表1 三箱社交实验第一阶段[$M_d(P_{25},P_{75})$；s]

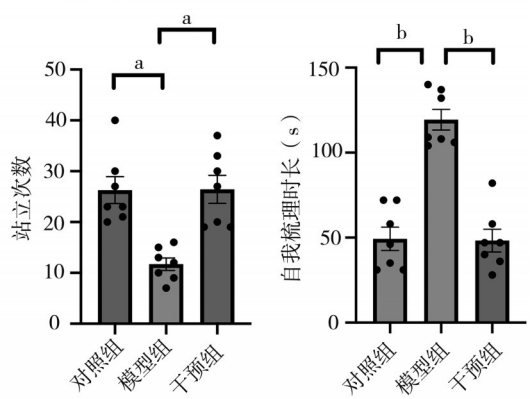
组别	陌生鼠1交流时长	空笼子接触时长	A箱停留时间	B箱停留时间	C箱停留时间
对照组	324.100（269.800,360.000）	61.250（46.690,72.250）	323.000（294.300,334.000）	76.000（60.500,91.000）	185.000（178.000,231.700）
模型组	146.900（129.300,160.800）	167.800（159.200,240.000）	228.300（176.100,237.400）	68.190（59.560,85.590）	306.800（287.600,378.200）
干预组	219.300（148.100,327.100）	71.310（48.690,81.940）	362.300（168.100,397.600）	60.000（40.250,76.800）	128.800（120.200,178.800）
参数检验/非参数检验	$F_{(2,18)}$=8.617	Kruskal-Wallis检验=11.140	Kruskal-Wallis检验=7.213	$F_{(2,18)}$=1.480	Kruskal-Wallis检验=13.860
P值	0.002	0.004	0.027	0.254	<0.001

表2 三箱社交实验第二阶段[$M_d(P_{25},P_{75})$；s]

组别	陌生鼠1交流时长	陌生鼠2接触时长	A箱停留时间	B箱停留时间	C箱停留时间
对照组	51.310（38.000,143.700）	232.900（173.900,284.700）	155.000（150.000,184.000）	60.370（43.000,67.700）	311.600（297.300,359.000）
模型组	175.100（119.800,183.900）	72.810（27.380,110.100）	297.900（270.000,384.100）	62.690（55.690,71.750）	152.100（109.600,167.900）
干预组	60.750（30.000,153.700）	245.400（104.100,375.700）	109.000（58.000,270.600）	46.700（36.810,80.100）	270.700（212.200,466.900）
参数检验/非参数检验	Kruskal-Wallis检验=7.636	Kruskal-Wallis检验=10.710	$F_{(2,18)}$=7.746	$F_{(2,18)}$=0.173	$F_{(2,18)}$=13.680
P值	0.022	0.005	0.004	0.843	<0.001

2.1.2　Thy可以改善VPA大鼠探索能力下降，重复刻板行为增加　与对照组大鼠相比，模型组大鼠站立次数减少[图2A：$F_{(2,18)}$=13.350，P<0.001；事后分析，P<0.001]，自我梳理时间增加[图2B：对照组=46.000（31.000，72.000），模型组=109.000（106.000，137.000），Kruskal-Wallis检验=13.410，P=0.001；事后分析，P=0.003]。与模型组大鼠相比，干预组大鼠站立次数增加[图2A：$F_{(2,18)}$=13.350，P<0.001；事后分析，P<0.001 for]，自我梳理时间减少[图2B：模型组=109.000（106.000，137.000），干预组=47.000（36.000，58.000），Kruskal-Wallis检验=13.410，P=0.001；事后分析，P=0.004]。说明Thy干预后模型组大鼠ASD样焦虑情绪得到缓解，探索能力提高，重复刻板行为减少。

2.1.3　Thy可以改善VPA大鼠自主交流、探索能力下降　与对照组相比，模型组大鼠社交时间[图3：对照组=107.000（95.000，113.000），模型组=51.000（39.000，64.000），Kruskal-Wallis检验=13.590，P=0.001；事后分析，P=0.007]、主动追逐时间[图3：$F_{(2,18)}$=36.600，P<0.001；事后分析，P<0.001]、挖掘时间均减少[图3：$F_{(2,18)}$=6.915，P=0.006；事后分析，P=0.007]。与模型组大鼠相比，干预组大鼠的社交时间[图3A：模型组=51.000（39.000，64.000），干预组=122.000（85.000，125.000），Kruskal-Wallis检验=13.590，P=0.001；事后分析，P=0.001]、主动追逐时间[图3A：$F_{(2,18)}$=36.600，P<0.001；事后分析，P<0.001]、挖掘时间均增加[图3：$F_{(2,18)}$=6.915，P=0.006；事后分析，P=0.013]。说明给予Thy干预后模型组大鼠的社会交往能力增强，探索能力提高。基于以上行为学测试结果，发现Thy减轻了VPA诱导的ASD模型大鼠的社交缺陷行为。



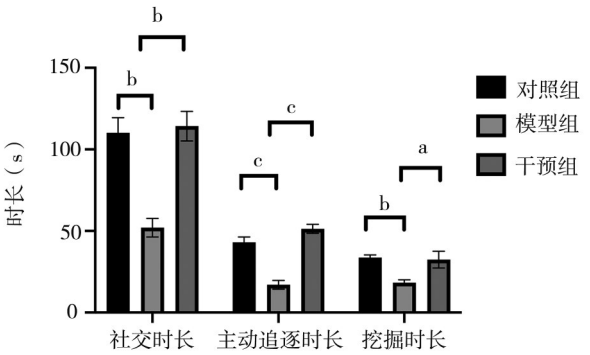
A. 旷场实验统计站立次数　B. 旷场实验统计自我梳理时间

注：a，P<0.001；b，P<0.01

图2　旷场实验（n=7）

2.2　Thy可通过SCIN改善ASD大鼠的核心症状

2.2.1　RNA-seq筛选差异基因　通过RNA-seq对3组大鼠筛选差异基因，发现SCIN表达差异最为明显。与对照组大鼠相比，模型组大鼠SCIN表达明显增加；与模型组大鼠相比，干预组大鼠SCIN表达明显下降；且对照组大鼠与干预组大鼠SCIN表达差异不明显（表3）。SCIN作为一种肌动蛋白结合蛋白，主要参与细胞骨架的重组和细胞分泌过程，与中枢神经系统疾病密切相关，提示SCIN可能是参与Thy改善ASD核心症状过程的重要调控因子。



青年社交实验统计社交时间、主动追逐时间、挖掘时间

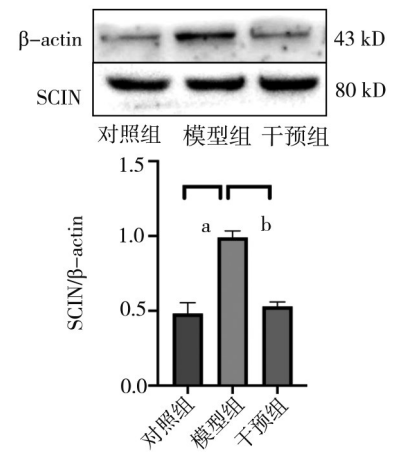
注：a，P<0.05；b，P<0.01；c，P<0.001

图3　青年社交实验（n=7）

表3　各组共有的差异表达基因

基因	log2（差异倍数）（模型组/对照组）	P值（模型组/对照组）	log2（差异倍数）（干预组/模型组）	P值（干预组/模型组）
SCIN	2.915	0.012	−2.655	0.035
Cnn1	2.234	0.001	−2.025	0.005
AABR07044362.1	2.193	0.034	−2.402	0.047
Dnah8	2.046	0.000	−1.944	0.002
St8sia6	1.604	0.001	−1.616	0.002
Eln	1.603	0.001	−1.264	0.021
Actg2	1.571	0.018	−2.428	0.007
Fam111a	−2.075	0.031	3.333	2.402

2.2.2　Thy可降低VPA大鼠PFC中SCIN蛋白表达水平　根据RNA-seq结果显示，与对照组大鼠相比，模型组大鼠SCIN表达水平明显升高；对模型组大鼠给予Thy干预后，SCIN表达水平恢复正常。基于这个结果，进行了Western blot实验，对各组大鼠SCIN的蛋白水平进行了检测。发现与对照组大鼠相比，模型组大鼠SCIN的蛋白水平明显升高[图4：$F_{(2,6)}$=29.550，P=0.001，事后分析，P=0.001]；对模型组大鼠给予Thy干预后，SCIN的蛋白水平恢复到正常水平[图4：$F_{(2,6)}$=29.550，P=0.001，事后分析，P=0.001]，与前一部分结果一致。



Western blot实验检测SCIN表达量的变化

注：a，P<0.001；b，P<0.01

图4　对照组大鼠、模型组大鼠以及干预组大鼠SCIN表达水平比较（n=3）

3 讨 论

ASD是一种神经发育疾病，目前已知与ASD发生相关的主要脑区包括PFC、海马、杏仁核和下丘脑。PFC负责社会行为、情绪处理和决策[13]。PFC对哺乳动物社会行为活动的各个方面都至关重要，包括社会动机、认知和决策等方面[14]。患有ASD的个体表现出不典型的社会行为和社会认知缺陷，例如心智受损以及缺乏社交兴趣[15]。神经影像学研究显示，患有ASD的个体在社交活动期间的PFC发生了改变[16]。

Thy是伞形烃和香芹酚互变异构体的天然酚类单萜衍生物，具有抗菌、抗氧化、抗癌、抗炎和止咳活性[17]。Thy是一种挥发油，具有易挥发、分子量小、易穿过血脑屏障、适合治疗脑部疾病等优点[18]。已有研究证明，Thy可预防味精诱导的大鼠注意缺陷/多动障碍行为[19]，可以调节慢性不可预见性温和应激抑郁模型中IL-1β和TNF-α的表达[20]。有表明Thy对腹膜炎、胸膜炎、风湿性关节炎以及皮炎等炎症有良好的抗炎促愈合的作用[21-22]。Thy作为一种补充剂，起到保护神经和弥补认知缺陷的作用，还可以改善学习和记忆障碍[23]。有研究表明，Thy可以在体内和体外改善肠道微生物群[24]。在体内模型中发现肠道微生物群通过产生神经活性代谢物来调节小鼠的行为[25]。微生物群-肠-脑轴代表了神经胶质功能的重要调节剂，使其成为改善神经退行性疾病发展和进展的可行靶标[26]。由此可见Thy可能通过影响肠道微生物群起到改善ASD的作用。因此，通过RNA-seq对对照组大鼠、模型组大鼠以及Thy干预组大鼠筛选差异基因，发现SCIN表达差异最为明显。与对照组大鼠相比，模型组大鼠SCIN的RNA水平明显增加；与模型大鼠相比，干预组大鼠SCIN的RNA水平下降；且对照组大鼠与干预组大鼠SCIN表达差异不明显。

SCIN是1986年学者在牛肾上腺髓质提取出一种类似凝溶胶蛋白的蛋白，是一种重要的肌动蛋白结合蛋白，主要参与细胞骨架的重组和细胞分泌过程[7]，可能在神经元发育、突触功能和细胞骨架动态中发挥作用。近来研究表明SCIN在机体不同发育阶段和不同组织、细胞中的表达存在一定的差异，且功能各异[27-28]，并且可能与机体生长发育相关。在实验中通过Western blot验证了RNA-seq的结果：与对照组大鼠相比，模型组大鼠SCIN蛋白表达水平明显增加；与模型大鼠相比，干预组大鼠SCIN蛋白表达水平下降；且对照组大鼠与干预组大鼠SCIN表达差异不明显，提示SCIN可能参与Thy改善ASD核心症状过程。根据SCIN的结构与功能特点结合以上实验结果可以推测出：由于SCIN参与调节肌动蛋白细胞骨架，对突触的形成、成熟和可塑性至关重要。而ASD患者常存在突触功能障碍，因此SCIN功能异常很有可能会导致突触结构和功能的改变，影响神经信息传递，进而引发ASD相关的行为症状。在大脑发育早期，神经元的正确迁移对于构建正常的神经网络至关重要。SCIN异常可能会影响神经元的迁移过程，导致大脑皮层结构异常，这也是ASD神经病理学的一个特征。

同时，根据对RNA-seq的结果进行分析，发现多种信号通路发生异常，其中包括Wnt信号通路。已有研究证实，沉默SCIN可能通过Wnt/β-catenin信号通路调控EMT进程从而促进癌细胞的侵袭、增殖及迁移能力[29]；Thy已被证明可调节多种关键信号通路，包括磷酸肌醇3-激酶、Wnt信号通路等[30]。而在结直肠癌的研究中，Thy会降低Wnt/β-catenin信号通路中细胞周期调节蛋白c-myc、cyclinD1的表达，导致结直肠癌细胞G0/G1期阻滞[31]。更重要的是，Wnt信号通路与ASD密切相关。已有研究表明，在暴露于VPA的小鼠中，差异表达蛋白与ASD风险基因以及Wnt信号通路相关基因明显重叠，包括ASD患者死后皮层中存在的分化表达基因[32]。Wnt2基因的突变与ASD的发病呈正相关[33]。β-catenin的过度表达可引起神经元细胞的增殖，可能与ASD大脑早期的过度增殖有关[34]。对Wnt信号通路的获得性和功能丧失性研究发现，Wnt信号通路与ASD相关的大脑发育异常相关[35]。以上研究提示SCIN可能是通过调控Wnt信号通路在ASD中发挥着重要的作用，并将会在后续实验中进一步探究。

综上所述，可以推测出Thy可能通过抑制SCIN表达，从而改善VPA诱导的ASD大鼠的核心症状，但其分子机制尚未可知。在后续实验中继续深入研究SCIN参与ASD核心症状的作用机制，为进一步研究ASD提供新思路，同时为ASD干预及治疗提供新的实验依据。

参 考 文 献

[1] 周婉琼. 电针配合康复训练治疗儿童自闭症临床观察[J]. 光明中医，2022，37(2)：300-303.
Zhou WQ. Clinical observation on electroacupuncture combined with rehabilitation training in the treatment of autism in children[J]. Guangming J Chin Med，2022，37(2)：300-303.

[2] An JY，Claudianos C. Genetic heterogeneity in autism：From single gene to a pathway perspective[J]. Neurosci Biobehav Rev，2016，68：442-453.

[3] Huguet G，Ey E，Bourgeron T. The genetic landscapes of autism spectrum disorders[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet，2013，14：191-

213.
[4] Christensen J, Pedersen L, Sun YL, et al. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(1): e186606.
[5] Xiong Y, Chen JH, Lü MQ, et al. Thymol improves autism-like behaviour in VPA-induced ASD rats through the Pin1/p38 MAPK pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 117: 109885.
[6] Zhou B, Chen TW, Jiang YB, et al. Scinderin suppresses cell proliferation and predicts the poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2020, 19(3): 2011-2020.
[7] 赖章超，宋 鑫. 肌切蛋白的结构与功能多样性[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2012, 28(7): 617-623.
Lai ZC, Song X. Structure and diversified functions of scinderin[J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2012, 28(7): 617-623.
[8] Bush WS, McCauley JL, DeJager PL, et al. A knowledge-driven interaction analysis reveals potential neurodegenerative mechanism of multiple sclerosis susceptibility[J]. Genes Immun, 2011, 12(5): 335-340.
[9] Deng XY, Li HY, Chen JJ, et al. Thymol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice[J]. Behav Brain Res, 2015, 291: 12-19.
[10] Qin LY, Ma KJ, Wang ZJ, et al. Social deficits in Shank3-deficient mouse models of autism are rescued by histone deacetylase (HDAC) inhibition[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(4): 564-575.
[11] Wang RX, Hausknecht K, Shen RY, et al. Potentiation of glutamatergic synaptic transmission onto dorsal raphe serotonergic neurons in the valproic acid model of autism[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1185.
[12] Rodriguez-Porcel F, Green D, Khatri N, et al. Neonatal exposure of rats to antidepressants affects behavioral reactions to novelty and social interactions in a manner analogous to autistic spectrum disorders[J]. Anat Rec (Hoboken), 2011, 294(10): 1726-1735.
[13] Dixon ML, Thiruchselvam R, Todd R, et al. Emotion and the prefrontal cortex: an integrative review[J]. Psychol Bull, 2017, 143(10): 1033-1081.
[14] Kieckhaefer C, Schilbach L, Bzdok D. Social belonging: brain structure and function is linked to membership in sports teams, religious groups, and social clubs[J]. Cereb Cortex, 2023, 33(8): 4405-4420.
[15] Morrison KE, DeBrabander KM, Jones DR, et al. Social cognition, social skill, and social motivation minimally predict social interaction outcomes for autistic and non-autistic adults[J]. Front Psychol, 2020, 11: 591100.
[16] Sumiya M, Okamoto Y, Koike T, et al. Attenuated activation of the anterior rostral medial prefrontal cortex on self-relevant social reward processing in individuals with autism spectrum disorder[J]. Neuroimage Clin, 2020, 26: 102249.
[17] Salehi B, Mishra AP, Shukla I, et al. Thymol, thyme, and other plant sources: health and potential uses[J]. Phytother Res, 2018, 32(9): 1688-1706.
[18] Zhang YL, Long Y, Yu S, et al. Natural volatile oils derived from herbal medicines: a promising therapy way for treating depressive disorder[J]. Pharmacol Res, 2021, 164: 105376.
[19] Abu-Elfotuh K, Abdel-Sattar SA, Abbas AN, et al. The protective effect of thymoquinone or/and thymol against monosodium glutamate-induced attention-deficit/hyperactivity disorder(ADHD)-like behavior in rats: Modulation of Nrf2/HO-1, TLR4/NF-κB/NLRP3/caspase-1 and Wnt/β-Catenin signaling pathways in rat model[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155: 113799.
[20] Deng XY, Li HY, Chen JJ, et al. Thymol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice[J]. Behav Brain Res, 2015, 291: 12-19.
[21] Islam MT, Khalipha ABR, Bagchi R, et al. Anticancer activity of thymol: a literature-based review and docking study with Emphasis on its anticancer mechanisms[J]. IUBMB Life, 2019, 71(1): 9-19.
[22] Elbe H, Yigitturk G, Cavusoglu T, et al. Apoptotic effects of thymol, a novel monoterpene phenol, on different types of cancer[J]. Bratisl Lek Listy, 2020, 121(2): 122-128.
[23] Peng XY, Zhang XW, Sharma G, et al. Thymol as a potential neuroprotective agent: mechanisms, efficacy, and future prospects[J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(13): 6803-6814.
[24] Liu Y, Yan H, Yu B, et al. Protective effects of natural antioxidants on inflammatory bowel disease: thymol and its pharmacological properties[J]. Antioxidants(Basel), 2022, 11(10): 1947.
[25] Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice[J]. Cell, 2019, 177(6): 1600-1618.
[26] Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 37.
[27] Lueck A, Brown D, Kwiatkowski DJ. The actin-binding proteins adseverin and gelsolin are both highly expressed but differentially localized in kidney and intestine[J]. J Cell Sci, 1998, 111(Pt 24): 3633-3643.
[28] Rodríguez Del Castillo A, Vitale ML, Tchakarov L, et al. Human platelets contain scinderin, a Ca^{2+}-dependent actin filament-severing protein[J]. Thromb Haemost, 1992, 67(2): 248-251.
[29] 练 涛. 沉默肌切蛋白对乳腺癌细胞 MCF-7 上皮间-质转化的影响及其分子机制探究[D]. 南昌：南昌大学, 2020.
Lian T. Effect of silent myosin on epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cell MCF-7 and its molecular mechanism[D]. Nanchang: Nanchang University, 2020.
[30] Herrera-Bravo J, Belén LH, Reyes ME, et al. Thymol as adjuvant in oncology: molecular mechanisms, therapeutic potentials, and prospects for integration in cancer management[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024, 397(11): 8259-8284.
[31] 曾琼瑶. 百里酚通过 Wnt/β-catenin 信号通路抗结直肠癌作用研究[D]. 昆明：昆明理工大学, 2020.
Zeng QY. Anti-colorectal cancer effect of thymol through Wnt/β-catenin signaling pathway[D]. Kunming: Kunming University of Science and Technology, 2020.
[32] Park G, Jang WE, Kim S, et al. Dysregulation of the Wnt/β-catenin signaling pathway *via* Rnf146 upregulation in a VPA-induced mouse model of autism spectrum disorder[J]. Exp Mol Med, 2023, 55(8): 1783-1794.
[33] Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, et al. Evidence supporting *WNT2* as an autism susceptibility gene[J]. Am J Med Genet, 2001, 105(5): 406-413.
[34] Verkaar F, Zaman GJR. New avenues to target Wnt/β-catenin signaling[J]. Drug Discov Today, 2011, 16(1/2): 35-41.
[35] Caracci MO, Avila ME, Espinoza-Cavieres FA, et al. Wnt/β-catenin-dependent transcription in autism spectrum disorders[J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14: 764756.

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：
王楚萱，余丽娟，吕明其，等. 百里香酚通过SCIN改善自闭症核心症状的作用研究[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(7): 957-962.