

精神分裂症的动物模型研究进展

王也夫 吴桐 李平 焦宇 赵容杰 崔光成

453003 新乡医学院(王也夫);161006 齐齐哈尔医学院(吴桐、李平、焦宇、赵容杰、崔光成)

通信作者:崔光成, Email: gccui@163.net

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.016

【摘要】 精神分裂症是一种在认知、情感、行为、社会功能等多方面存在障碍的慢性重性精神疾病。精神分裂症动物模型被广泛应用于病因机制、药物作用机理乃至新药开发等研究。良好的动物模型构建将有利于解决疾病研究中的工作难题。现对精神分裂症动物模型的类型与精神分裂症发病机制的关联进行综述,为研究精神分裂症的动物实验研究提供文献依据。

【关键词】 精神分裂症; 动物模型; 发病机制; 综述

基金项目: 黑龙江省教育厅2016年度基本科研业务费项目计划(2016-KYYWF-0883)

Animal models and etiology of schizophrenia Wang Yefu, Wu Tong, Li Ping, Jiao Yu, Zhao Rongjie, Cui Guangcheng

Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China (Wang YF); Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China (Wu T, Li P, Jiao Y, Zhang RJ, Cui GC)

Corresponding author: Cui Guangcheng, Email: gccui@163.net

【Abstract】 Schizophrenia is a kind of chronic serious mental disease with impaired cognitive, emotional, behavioral and social functions. Animal models of schizophrenia have been widely used in the study of etiology, mechanism of drug action and new drug development. Good animal model construction will help to solve the difficult problems in disease research. This article reviews the relationship between the types of animal models of schizophrenia and the pathogenesis of schizophrenia, and provides literature basis for the study of animal experimental studies of schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Animal model; Pathogenesis; Review

Fund program: 2016 Annual Basic Scientific Research Operating Fee Project Plan of Heilongjiang Education Department (2016-KYYWF-0883)

目前关于精神分裂症造模的方式种类主要概括为:药物诱导模型、神经生长发育模型、动物生命早期脑损伤模型、基因模型以及基因与环境联合诱导的精神分裂症模型。本综述将根据现有的造模理论及方法简要对精神分裂症的动物模型进行归纳总结,以期精神分裂症的动物实验研究提供文献依据。

一、药理模型与精神分裂症

根据神经递质假说建立的药物诱导的精神分裂症动物模型,可模拟临床症状中的某些症状,并通过行为学测试评价药物干预后症状的改善情况,用于药物有效性的初步筛选和评价。以下常用的精神分裂症药理模型是分别基于多巴胺功能亢进与谷氨酸系统功能低下假说建立的。

1. 多巴胺与精神分裂症动物模型:以多巴胺(Dopamine, DA)受体激动剂苯丙胺类为诱导的药物造模研究已经是一种成熟的手段,常用于药物研究

的应用,如Uzunser等^[1]利用此类模型进行了氟哌啶醇的剂量研究。DA释放促进剂苯丙胺能够诱发精神病样症状,但需要指出的是,慢性安非他明诱导精神病样的阳性征状,但不复制阴性或认知症状。

同时此类模型也应用于精神分裂症手术治疗的研究,王晓峰等^[2]通过甲基苯丙胺模型诱导的精神分裂症模型进行了大鼠的杏仁核损毁的相关研究。

精神分裂症的DA假说认为患者存在中脑边缘通路的DA功能亢进而前额叶的DA功能降低,认为在以阴性症状和认知症状损害为主的患者中,脑皮层DA功能低下影响阴性症状,这些部位主要分布D1样受体,而中脑的D2受体功能增加则恶化阳性症状^[3]。临床研究显示,精神分裂症患者前额叶皮层部位D1受体密度低于健康人群,D1受体的激动剂有利于改善精神分裂症的认知障碍,D1受体完全激动剂(SKF-81297)能够有效改善精神分裂症模型

动物的工作记忆障碍^[4]。

由于苯丙胺类药物属于精神活性药物,在我国禁止此类药物的流通,所以有些研究者实验选取了抗帕金森类药物左旋多巴。在20世纪我国曾有学者探讨过左旋多巴对大鼠脑部结构的改变。近些年也有国外关于应用左旋多巴+卡比多巴来构建精神分裂症动物模型的报道^[5]。

2. 谷氨酸与精神分裂症动物模型: 皮层下结构DA的D2受体功能亢进及前额叶皮层D1与N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体功能减低是精神分裂症的中心病理学特征, NMDA受体非竞争性拮抗剂能够引起动物阳性与阴性行为障碍的同时产生精神分裂症相关的认知损害^[6]。NMDA介导兴奋性突触后电流,属于谷氨酸配体型离子通道,主要由两个必需的亚基NR1和不同的NR2亚基组成, NR1敲除后大鼠能够表现出较为全面的拟精神分裂症^[7]。一般认为海马的神经突触可塑性与学习和记忆的发生机制紧密相关,一定条件下的刺激可以导致突触活动快速且持续加强,即长时程增强(long-term potentiation, LTP), LTP可易化突触传递,放大突触信号介导突触重塑, NMDA受体参与此过程, NMDA受体所介导的信号通路异常可能是精神分裂症发病的病因^[8]。

NMDA非竞争性受体拮抗剂MK-801所介导的信号通路异常已广泛应用于建立精神分裂症动物模型,但其使用剂量、持续作用时间等尚未形成统一标准及评价体系。一般分为高剂量单次急性给药(>0.5 mg/kg)与低剂量重复给药(<0.5 mg/kg)或者出生后早期的药物处理,如Liu等^[9]通过出生7 d的大鼠幼鼠皮下注射MK-801进行造模。

由于前额叶谷氨酸能神经元通过中间神经元 γ -氨基丁酸(GABA)调控DA神经元功能,并且精神分裂症小鼠的海马在mRNA水平上GABA表达降低, NR1表达升高^[10],说明一些原因使谷氨酸能神经元不能够通过GABA中间神经元调控DA神经元,所以应用NMDA受体非竞争性拮抗剂导致的NMDA功能低下可造成皮层下DA神经功能亢进。同时DA再作用于5-HT能神经元,使得中脑DA与5-HT能神经元经由纹状体-丘脑-皮质通路刺激皮质,反向调控皮质的谷氨酸能神经元功能,结果形成正反馈而最终导致谷氨酸的过度释放形成神经毒性。

二、神经发育动物模型与精神分裂症

目前神经发育动物模型较为成熟的构建包括: 围产期注射聚肌苷酸胞嘧啶核苷酸(Polycytidine

cytosine nucleotides, PolyI : C)或脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、社会隔离、母婴分离、孕期甲基氧化偶氮甲醇(methylazoxymethanol, MAM)暴露。

1. 隔离饲养: 隔离饲养是一种早期社会隔离手段,最一致的行为表现为运动增多,研究表明这种运动增多主要是由于隔离大鼠的休息时间减少而不是运动速度的改变(旷场研究),隔离饲养的鼠成年后出现前脉冲抑制(prepulse inhibition, PPI)障碍,并有种系差异特异性^[11]。从断乳起隔离养育幼鼠,以防止其与伙伴的社会接触,社会剥夺会改变大鼠脑部发育进而造成成年期的行为改变。隔离个体会出现细胞增殖与神经再生的缺陷,这些改变与DA系统、谷氨酸系统和5-HT系统等多个神经递质系统的改变相关^[12]。

2. PolyI : C母鼠免疫刺激: 围产期母鼠经PolyI : C处理后所产下的子代大鼠有明显的精神分裂症样表现。PolyI : C是一种人工合成的双链RNA,可模拟病毒感染,经血液进入母体后激活固有免疫系统产生炎症因子^[13]。炎症因子中白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 、TNF- α ,中枢神经系统可引起小胶质细胞的经典活化(M1表型的极化),而IL-4、IL-10、IL-13可引起小胶质细胞的替代活化(M2表型的极化)。M2表型极化的细胞可分解局部炎症,清除细胞碎片,提供营养因子,而M1表型的极化可使细胞释放破坏性的炎症介质加剧大脑的损害^[14]。母体免疫在啮齿动物的胚胎期干扰了DA能神经系统的发育,且行为学表现与孕期相关,在大鼠的孕早期妊娠期10 d(gestation days, GD10)注射仅表现为PPI损害并不是安非他明的敏感, GD14注射表现出PPI的损害、安非他明敏感化、潜伏抑制障碍, GD19注射不会直接影响DA神经的发育^[15]。

3. 孕期MAM暴露模型: 动物食用MAM是苏铁属植物种子中的天然成分, MAM通过甲基化DNA产生抗有丝分裂和抗细胞增殖的作用,特异性作用于神经母细胞,不影响胶质细胞,也不导致外周器官产生畸形。有研究发现孕期MAM(GD17效果最佳)暴露的小鼠子代Morris水迷宫的再学习能力以及反转学习能力受损^[16]。

4. 其他神经发育模型: 发育阶段的其他因素如营养不良、维生素D缺乏、亲代高育龄等以及对新生动物的脑部损伤与新生大鼠围产期缺氧缺血等造模方式^[17]。

三、基因模型与精神分裂症

精神分裂症是一种多基因遗传病,目前关于多

基因疾病遗传学的研究存在多种方式,有全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)、候选基因研究等。动物基因模型也被广泛用于精神疾病的研究中。

1. GWAS与动物基因模型: GWAS的单核苷酸多态性(SNPs)中包含了几百种与精神分裂症明显关联的独立基因座,单个基因的变化影响有限,而任何一个变异都不足以引发精神疾病,很少有证据说明哪个基因座变化可以采用到动物模型中去。但是GWAS中可以通过依靠基因结构变异的DNA拷贝数变异(copy number variation, CNVs)进行模型构建。CNVs指人类基因组中广泛存在的,由于DNA的缺失、重复、插入和复杂多位点的变异,从1 kb到几个Mb范围内DNA片段存在拷贝数差异的现象。其相比于SNPs来说给予了精神分裂高度患病风险。目前存在8种与精神分裂高度关联的CNVs,其中有5种CNVs应用到了造模中^[18]。

精神分裂症断裂基因DISC1就是一种常用的CNVs造模方式。DISC1基因是一种参与两百多种蛋白相关的信号通路的基因,突变是由一个染色体易位导致DISC1基因断裂所致。DISC1是一个早期发现的突触蛋白,在早期神经发育中发挥作用,在神经元增殖、迁移、神经元突触形成及可塑性,星形胶质细胞、少突胶质细胞的分化等方面有重要的作用。细胞分子水平上DISC1与RacGEF、kalirin-7相互作用调控树突棘形态,树突棘形态改变的分子机制可能为DISC1调节树突棘骨架蛋白的能力的损害^[19]。脑形态方面DISC1转基因小鼠双侧脑室间隙扩大,大脑皮质厚度和体积均减小。DISC1还在一些基因与环境相互作用的模型中应用,如Lipina等^[20]利用DISC1基因缺陷小鼠与围产期注射PolyI:C联合作用进行造模。DISC1基因敲除的动物模型发现该基因能活化磷酸二酯PDE4B,提示其在cAMP依赖信号通路中起作用^[21]。

2. 候选基因研究与动物基因模型: 神经调素1(neuromodulin1, NRG1)是精神分裂症的一个候选基因表达蛋白,其受体为酪氨酸激酶受体ErBb4。在成熟脑内NRG1于神经元胞体合成后运输并储存在谷氨酸能突触囊泡中,而最主要的受体ErBb4在突触后致密区表达丰富,ErBb4可以通过与PSD-5蛋白的相互作用来调节NMDA受体和 α -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)受体的功能,所以NRG1与ErBb受体对神经系统发育与神经可塑性具有重要的调节作用^[22]。

NRG1基因缺陷动物用于精神分裂症的造模,基因突变小鼠会出现高活动性、攻击性增加及感觉运动门控功能受损等精神分裂症样行为,并发现该动物模型的脑源性神经营养因子(BDNF)在前额叶皮质的表达及细胞因子改变^[23]。

此外还有根据精神分裂症候选基因缺陷进行造模的方式,如BDNF基因缺陷造模以及BDNF基因缺陷联合低氧环境造模^[24]。同理研究发现与NMDA受体等相关的基因突变同样是造成精神分裂症的候选基因遗传因素。

四、早期脑部损伤模型与精神分裂症

在人类中影响认知功能的主要区域为前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC),而在啮齿类动物中影响认知能力的脑区是海马区。既往研究表明背侧海马可能与个体的空间学习、记忆功能相关,而海马腹侧核损伤则会导致伏隔核内DA的增加,并且腹侧海马损伤与个体的行为(如自发运动)相关^[25]。早期海马损伤的方式与母婴分离具有高度相似性,大鼠脑内氧自由基过度堆积可导致海马CA1区神经元损伤^[26]。海马CA1区神经元损伤会影响认知功能,因为在杏仁核、内侧中脑和海马中的NMDA受体参与了记忆的巩固,海马的CA1区的NMDA结合位点最为集中,杏仁核的基侧核密度最大。

精神分裂症患者多在青壮年发病,主要原因是这一时期的脑部边缘系统的发育较快,而前额叶皮质发育的不平衡导致了问题的产生,最近在人类的研究中结果表明,与树突棘过度修剪有关的基因变异与精神分裂症的风险增加有关,棘突的密度反映椎体细胞接受谷氨酸能兴奋性神经元兴奋的程度。研究显示,兴奋性椎体细胞与包括小清蛋白抑制性中间神经元在内的不平衡改变是背侧前额叶功能紊乱的原因^[27]。精神分裂症患者脑部细胞数量上没有变化,但是存在形态上的改变,尤其表现在背侧前额叶第3层的椎体细胞的体积减小以及树突棘密度的降低(46区最为明显)。

动物研究中发现PFC中兴奋/抑制的平衡受损会影响到中脑DA能神经元,PFC神经兴奋的缺陷会增加纹状体DA的释放^[28]。前PFC的新生功能不足会引起伏隔核的核心区DA的不规律释放^[29]。同时DA的不规律释放会通过GABA能神经元影响睡眠节律,在临床中精神分裂症患者的睡眠规律也会受到不同程度的影响。因此通过精神分裂症动物的睡眠节律的改变,并观测睡眠改变的相关通路有可能是研究精神分裂症发病神经机制与修复治疗的路径。

综上所述,目前认为精神分裂症主要形成原因与造成神经发育异常的因素相关,包括基因与环境因素,精神分裂症动物模型需要从现有理论上继续研究关于疾病的阴性症状和认知障碍的形成原因,从而解决临床中的难题。在临床中认知功能障碍较为复杂,通常早于明显阳性症状的出现,很难在疾病发病之前发现预兆^[30],因此需要通过动物模型的研究来发现症状的形成机制,从而达到改善临床患者生活质量的最终目的。多种动物模型的研究说明,现阶段的某些动物模型可以从表观效应中体现出研究目的症状的效果,如NMDA非竞争性受体拮抗剂的应用适合于抗精神疾病治疗药物的广泛基础研究,同时多种动物模型的利用也有助于阐述精神分裂症复杂的疾病发病机理与发现疾病成因的探索新途径。

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 论文撰写为王也夫,文献调研与整理为焦宇,论文修订为吴桐与李平,审校为赵容杰与崔光成

参 考 文 献

- [1] Uzuneser TC, Schindehütte M, Dere E, et al. Schizophrenia dimension-specific antipsychotic drug action and failure in amphetamine-sensitized psychotic-like rats[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28: 1382-1393. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.09.005.
- [2] 王晓峰,李拴德,刘建新,等.杏仁核毁损对甲基苯丙胺精神分裂症大鼠边缘区多巴胺D-2受体的影响[J].*立体定向和功能性神经外科杂志*, 2005, 18(3): 147-150. DOI: 10.3969/j.issn.1008-2425.2005.03.005.
Wang XF, Li SD, Liu JX, et al. The effect of nucleus amygdalae lesion on dopamine receptor 2 in brim region in methamphetamine rats[J]. *Chin J Stereotact Funct Neurosurg*, 2005, 18(3): 147-150.
- [3] Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway [J]. *Schizophr Bull*, 2009, 35(3): 549-62. DOI: 10.1093/schbul/sbp006.
- [4] Nakako T, Murai T, Ikejiri M, et al. Effects of a dopamine D1 agonist on ketamine-induced spatial working memory dysfunction in common marmosets[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 249: 109-115. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.04.012.
- [5] Kucher EO, Egorov Alu, Chernikova NA. Modeling of schizophrenia with Levodopa + Carbidopa [J]. *Zh Evol Biokhim Fiziol*, 2013, 49(5): 352-356. DOI: 10.1134/S002209301305006X.
- [6] Cadinu D, Grayson B, Podda G, et al. NMDA receptor antagonist rodent models for cognition in schizophrenia and identification of novel drug treatments, an update[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 142: 41-62. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.045.
- [7] Forrest AD, Bang J, Featherstone RE, et al. Pyramidal cell-selective GluN1 knockout causes impairments in salience attribution and related EEG activity[J]. *Exp Brain Res*, 2018, 236(3): 837-846. DOI: 10.1007/s00221-017-5152-8.
- [8] Delgado-García JM. Learning as a Functional State of the Brain; Studies in Wild-Type and Transgenic Animals[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1015: 75-93. DOI: 10.1007/978-3-319-62817-2-5.
- [9] Liu Y, Tang Y, Pu W, et al. Concentration change of DA, DOPAC, Glu and GABA in brain tissues in schizophrenia developmental model rats induced by MK-801 [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2011, 36(8): 712-719. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2011.08.002.
- [10] Ding J, Zhou HH, Ma QR, et al. Expression of NR1 and apoptosis levels in the hippocampal cells of mice treated with MK801 [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8359-8364. DOI: 10.3892/mmr.2017.7674.
- [11] Lei M, Luo L, Ma SQ, et al. Behavioral and neurobiological abnormalities induced by social isolation as a useful animal model of schizophrenia [J]. *Sheng li xue bao*; [Acta physiologica Sinica], 2013, 65(1): 101-108.
- [12] Mumtaz F, Khan MI, Zubair M. Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model-A comprehensive review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 1205-1222. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.086.
- [13] Khalil OS, Forrest CM, Pizar M, et al. Prenatal activation of maternal TLR3 receptors by viral-mimetic poly(I: C) modifies GluN2B expression in embryos and sonic hedgehog in offspring in the absence of kynurenine pathway activation [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2013, 35(5): 581-593. DOI: 10.3109/08923973.2013.828745.
- [14] Liu X, Liu J, Zhao S, et al. Interleukin-4 Is Essential for Microglia/Macrophage M2 Polarization and Long-Term Recovery After Cerebral Ischemia [J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 498-504. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012079.
- [15] Gray A, Tattoli R, Dunn A, et al. Maternal immune activation in mid-late gestation alters amphetamine sensitivity and object recognition, but not other schizophrenia-related behaviours in adult rats [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 356(8): 358-364. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.08.016.
- [16] Moore H, Jentsch JD, Ghajarnia M, et al. A neurobehavioral systems analysis of adult rats exposed to methylazoxymethanol acetate on E17: implications for the neuropathology of schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(3): 253-264.
- [17] Hefter D, Marti HH, Gass P. Perinatal Hypoxia and Ischemia in Animal Models of Schizophrenia [J]. *Frontiers Psychiatry*, 2018, 9: 106. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00106.
- [18] Forsingdal A, Jørgensen TN, Olsen L, et al. Can Animal Models of Copy Number Variants That Predispose to Schizophrenia Elucidate Underlying Biology? [J]. *Biol Psychiatry*, 2018. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.07.004.
- [19] Tropea D, Hardingham N, Millar K. Mechanisms underlying the role of DISC1 in synaptic plasticity [J]. *J Physiol*, 2018, 596(14): 2747-2771. DOI: 10.1113/JP274330.
- [20] Lipina TV, Zai C, Hlousek D, et al. Maternal immune activation during gestation interacts with Disc1 point mutation to exacerbate schizophrenia-related behaviors in mice [J]. *Neurosci*, 2013, 33(18): 7654-7666. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0091-13.2013.
- [21] Millar JK, Pickard BS, Mackie S, et al. DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling [J]. *Science*, 2005, 310(5751): 1187-1191. DOI: 10.1126/science.1112915.

物理治疗在难治性精神分裂症中的应用进展

许珮玮 刘登堂

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心早期精神病性障碍科

通信作者: 刘登堂, Email: erliu110@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.017

【摘要】 难治性精神分裂症的物理治疗包括电休克疗法、重复经颅磁刺激、磁痉挛治疗及深部脑刺激等神经调控技术, 现概述这些物理治疗方法的定义、疗效及不良反应, 为今后进一步优化难治性精神分裂症的物理联合治疗策略提供支持。

【关键词】 精神分裂症; 电惊厥疗法; 经颅磁刺激; 深部脑刺激法; 磁痉挛治疗; 综述

基金项目: 上海市科委引导类项目(15411964400)

Application of physical therapy in refractory schizophrenia Xu Peiwei, Liu Dengtang
First-episode Schizophrenia and Early Psychosis Program, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China
Corresponding author: Liu Dengtang, Email: erliu110@126.com

【Abstract】 Physical therapy for refractory schizophrenia includes electroshock therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation, magnetic spasm therapy and deep brain stimulation. This article summarizes the definition, efficacy and adverse reactions of these physical therapies, and provides support for further optimization of physical combination therapy strategies for refractory schizophrenia in the future.

-
- [22] 王晓东, 司天梅. 抗精神病药慢性给药对大鼠海马 neuregulin 1 与 ErbB4 表达的影响 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(21): 1751-1753, 1765. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-3734.2007.21.007. Wang XD, Si TM. Effects of chronic antipsychotic drug administration on the expression of neuregulin 1 and ErbB4 in rat hippocampus [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2007, 16(21): 1751-1753, 1765.
- [23] 林晔喆, 崔东红. 精神分裂症认知损害动物模型的研究进展 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(10): 1569-1574. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2015.10.028. Lin YZ, Cui DH. Research progresses of animal models of cognitive impairment of patients with schizophrenia [J]. Journal of Shanghai Jiao Tong University Medical Science, 2015, 35(10): 1569-1574.
- [24] Lima-Ojeda JM, Mallien AS, Brandwein C, et al. Altered prepulse inhibition of the acoustic startle response in BDNF-deficient mice in a model of early postnatal hypoxia: implications for schizophrenia [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2018. DOI: 10.1007/s00406-018-0882-6.
- [25] 李楠欣, 平俊丽, 吴玺宏, 等. 精神分裂症神经发育动物模型的研究进展 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(22): 154-157. DOI: 10.3321/j.issn: 1673-8225.2006.22.062. Li NX, Ping JL, Wu XH, et al. Progress in the research of neurodevelopmental animal models of schizophrenia [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2006, 10(22): 154-157.
- [26] 朱永栋, 张英博, 王宁宁, 等. 母婴早期分离对成年大鼠学习记忆的影响及其神经生物学机制实验研究 [J]. 河北中医, 2015, (5): 717-720. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2015.05.028. Zhu YD, Zhang YB, Wang NN, et al. Experimental study of the effects and neurobiological mechanisms of early maternal separation on the learning and memory in rats [J]. Hebei J TCM, 2015, (5): 717-720.
- [27] Glausier JR. Mapping pathologic circuitry in schizophrenia [J]. Handb Clin Neurol, 2018, 150: 389-417. DOI: 10.1016/B978-0-444-63639-3.00025-6.
- [28] Del Pino I, Rico B. Neural circuit dysfunction in mouse models of neurodevelopmental disorders [J]. Curr Opin Neurobiol, 2018, 48: 174-182. DOI: 10.1016/j.conb.2017.12.013.
- [29] Tagliabue E, Pouvreau T, Eybrard S, et al. Dopaminergic responses in the core part of the nucleus accumbens to subcutaneous MK801 administration are increased following postnatal transient blockade of the prefrontal cortex [J]. Behav Brain Res, 2017, 335: 191-198. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.08.021.
- [30] Larson MK, Walker EF. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders [J]. Expert Rev Neurother, 2010, 10(8): 1347-1359. DOI: 10.1586/ern.10.93.

(收稿日期: 2018-10-23)

(本文编辑: 赵金鑫)