

精神分裂症的脱髓鞘机制研究进展

黄怡颖 王文强

361102 厦门大学医学院(黄怡颖); 361012 厦门市仙岳医院儿童心理科(王文强)

通信作者: 王文强, Email: wwq5392616@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.02.016

【摘要】 精神分裂症是一种以思维、知觉、情感和行为等多方面障碍为主要表现的常见精神疾病,其病理生理及病因过程错综复杂,其中脱髓鞘机制愈发受到人们的关注,通过了解精神分裂症脱髓鞘病变的机制有利于从根本上治疗和预防精神分裂症。现从少突胶质细胞、神经递质和神经炎症3个方面总结精神分裂症相关的脱髓鞘病变机制,探讨脱髓鞘对精神分裂症病理过程的影响,从而寻找新的治疗方向。

【关键词】 精神分裂症; 脱髓鞘; 少突胶质细胞; 神经递质; 神经炎症; 综述

基金项目: 福建省自然科学基金项目面上项目(2012D048)

Research progress of demyelination mechanism in schizophrenia Huang Yiyang, Wang Wenqiang
Medical College of Xiamen University, Xiamen 361102, China(Huang YY); Department of Child Psychology, Xianyue Hospital of Xiamen, Xiamen 361012, China(Wang WQ)
Corresponding author: Wang Wenqiang, Email: wwq5392616@sina.com

【Abstract】 Schizophrenia is a common mental illnesses with aspects of obstacles such as thinking, perception, emotion and behavior. The physiological pathology and etiology process is complex, and demyelinating mechanism has attracted more and more attention. Understanding the mechanism of schizophrenia demyelinating lesions is conducive to the fundamental treatment and prevention of schizophrenia. This paper is a summary of the mechanism of schizophrenia-related demyelinating lesions from the three aspects of oligodendrocytes, neurotransmitter and neuroinflammation, so as to explore the influence of demyelination on the pathological process of schizophrenia and to find the new therapeutic direction.

【Key words】 Schizophrenia; Demyelination; Oligodendrocyte; Neurotransmitters; Neuroinflammation; Review

Fund program: Natural Science Foundation Project of Fujian Province (2012D048)

一、少突胶质细胞

1. 少突胶质细胞的分化和成熟: 髓鞘是一种脂肪性的白色物质,在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中由少突胶质细胞形成,包围在轴突表面,发挥绝缘、加快电冲动传导等作用。少突胶质细胞起源于多功能神经祖细胞(neural progenitor cells, NPCs)。NPCs在胚胎发育过程中就已经形成,随后其继续分化成具有增殖和迁移能力的少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cell, OPCs),OPCs可进一步分化为不成熟的少突胶质细胞,该细胞不再具有分裂增殖能力,亦无形成髓鞘功能,其表面特异性标记蛋白主要是环核苷酸磷酸二酯酶(cyclic nucleotide phosphodiesterase, CNP)和CC1。不成熟少突胶质细胞继续分化,形成了密集而粗大的突起,

此时的少突胶质细胞具有形成髓鞘的能力,其表面特异性标记蛋白主要为髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)^[1],因此少突胶质细胞每一阶段的增殖和分化都在髓鞘形成过程中起着至关重要的作用。

2. 少突胶质细胞与精神分裂症相关的脱髓鞘改变: 21世纪后,越来越多的证据表明精神分裂症的发病机制与神经髓鞘发育异常相关。细胞结构研究表明精神分裂症与神经连接突变有关,人们发现精神分裂症患者前额皮质^[2]、海马^[3]等区域的少突胶质细胞大量凋亡和坏死,胞质内的线粒体密度和细胞核面积下降,并伴随着CNP、MOG的减少。形态学研究更直观显示了精神分裂症患者视觉投射区

髓鞘的超微结构损伤和少突胶质细胞的退化^[4],为进一步探究, Kolomeets 和 Uranova^[5]检测了精神分裂症患者视觉投射区少突胶质细胞的颗粒密度,结果显示颗粒密度显著下降,这可能是导致精神分裂症少突胶质细胞营养障碍和发育异常的重要原因。

除了脑影像学 and 尸检的研究外,少突胶质细胞在基因研究方面也有明显进展。Hakak 等^[6]通过对精神分裂症患者尸体前额皮质组织进行基因芯片分析,发现有6组髓鞘/少突胶质细胞相关基因(myelin/oligodendrocyte-related genes, MRG/ORG)表达显著下降,首次从分子层面说明精神分裂症与脱髓鞘病变相关。为进一步了解介导精神分裂症少突胶质细胞发生异常改变的分子机制,人们开始研究精神分裂症少突胶质细胞表达的MRG/ORG。Liu 等^[7]基于前人发现精神分裂症存在MOG表达减少的这一研究,认为MOG基因位于精神分裂症患者的易感性位点,他们以患有精神分裂症的中国家庭为单位,通过对MOG三组小随体的遗传分析,证实MOG与精神分裂症存在弱阳性关系。然而Zai 等^[8]对精神分裂症患者的MOG采用同样的方法研究,并未得到上述的阳性结果,这可能与所选人种存在差异相关,说明MOG的易感性可能受人种的影响。

除了MOG,还报道了许多MRG/ORG在精神分裂症患者大脑不同区域的改变,包括MBP、MAG、CNP、SOX10、PLP1、QKI、TRF^[9-14],它们的表达水平在精神分裂症患者脑内均有下降。Aberg 等^[12]通过尸检分析QKI表达水平与6组MRG/ORG在个体间mRNA表达的差异,认为QKI在人体内可能调控少突胶质细胞的分化和成熟,因此将其列为新的MRG/ORG。McCullumsmith 等^[13]通过尸检方式对QKI进一步研究,发现QKI的表达与CNP和MAG有相关性,进一步证明了QKI对少突胶质细胞和髓鞘形成的重要性。神经调节素1(neuregulin 1, NRG1)属于MRG/ORG,是精神分裂症的易感基因,其在少突胶质细胞发育和髓鞘形成中发挥重要作用,Wang 等^[15]对精神分裂症患者前扣带回进行NRG1基因多态性的研究,发现精神分裂症患者特定基因型的NRG1表达下降,并检测到脑白质完整性异常。因此MRG/ORG可能通过影响少突胶质细胞的功能来降低脑白质完整性,进而对精神分裂症的易感性产生作用。精神分裂症断裂基因1(disrupted in schizophrenia 1, DISC1)是精神分裂症的一个易感基因,研究发现该基因与少突胶质细胞的发育过程相关。在鼠内过表达截断的人DISC1可以抑制发育过

程中的少突胶质细胞分化,从而影响大脑皮层组织结构,导致精神分裂症的病理生理异常^[16]。这提示DISC1可以作为一个新的MRG/ORG。

那么这些易感基因为何会表达异常呢? Gregg 等^[17]发现氯丙嗪处理的大鼠前额皮质的MRG/ORG表达下降,伴随着前额皮质介导的行为学异常,但海马和纹状体区域的MRG/ORG不受氯丙嗪影响,这说明这些基因的下调可能与前额皮质受损相关。Takahashi 等^[18]总结前人研究结果,认为少突胶质细胞功能紊乱与神经电路异常相关,包括多巴胺信号和谷氨酸能信号的改变。具体表现为位于前额皮质的谷氨酸能兴奋性轴突脱髓鞘后,释放谷氨酸神经递质减少,进而使 γ -氨基丁酸能信号减弱,最终造成纹状体内的高多巴胺能状态。有研究表明QKI缺陷的小鼠可以增加多巴胺的代谢和其受体的结合能力^[19],这也说明了MRG/ORG表达下降可能与多巴胺能信号增强有关。因此,神经递质水平的改变可能影响精神分裂症易感基因的表达,从而导致相应的精神病性症状。

二、神经递质

1. 多巴胺与脱髓鞘病变:多巴胺是脑内极其重要的神经递质,主要存在于中脑黑质的致密部,与去甲肾上腺素、肾上腺素同属于儿茶酚胺类。目前主要发现有5种多巴胺受体,分为D1样受体(D1、D5)和D2样受体(D2、D3、D4)。对多巴胺及其受体的研究主要集中于类帕金森症状和精神分裂症。研究显示,少突胶质细胞系上表达多巴胺受体^[20],Belachew 等^[21]认为调控这些受体的功能可以影响这一谱系细胞的增殖和分化,从而促进CNS髓鞘的修复。不少研究表明抗精神分裂症药物可以通过调控不同阶段的少突胶质细胞来修复CNS髓鞘,而这类药物一般都会拮抗D2受体,降低多巴胺能作用,这说明多巴胺能系统亢进可能是精神分裂症脱髓鞘病变的一个机制。erbB4是NRG1的受体,如前所述其与精神分裂症的易感性相关,Roy 等^[22]研究发现erbB4信号缺陷小鼠的少突胶质细胞数量和形态发生改变、髓鞘变薄,且CNS轴突传导速度减慢,此外,这些转基因鼠的多巴胺受体和转运体表达增多。同样地,在nicastatin(一个与erbB4作用类似的蛋白)缺陷小鼠中也发现CNS髓鞘形成减少,且出现与多巴胺能亢进相关的行为学改变^[23],提示髓鞘病变可以导致多巴胺受体激活,这一结论也正是Takahashi 等^[18]的观点。Xu 等^[24]研究显示氯丙嗪处理的小鼠于海马和前额皮质出现单胺氧化酶活性降低、多巴胺水平

升高,以及髓鞘脱失、髓磷脂分解、少突胶质细胞减少,并伴随着相应的行为学改变,且多巴胺能系统活跃相关的改变(包括生物学和行为学的改变)发生于脱髓鞘改变之前,提示在氯丙嗪诱导的精神分裂症脱髓鞘模型中,多巴胺能系统功能亢进可能是导致 CNS 脱髓鞘病变的机制。为了进一步验证上述观点,作者还探究了抗精神分裂症药物对髓鞘损伤的修复作用^[25]。结果显示氟哌啶醇可以减轻前额皮质的髓鞘损害,而喹硫平主要改善海马区域的髓鞘损害,因为氟哌啶醇相较于喹硫平对多巴胺受体拮抗作用更强,提示精神分裂症的脱髓鞘病变主要受前额皮质多巴胺受体功能的影响。Valeiras 等^[26]分别用氯丙嗪处理新生小鼠和成年小鼠,然后给予正常饮食,观察到纹状体区的脱髓鞘改变可以在小鼠正常饮食后恢复,而只有在成年小鼠纹状体区域才可以观察到多巴胺合成和分泌增多,尤其是成年雄性小鼠,这提示在患有精神分裂症的成年男性中,脱髓鞘改变可能与多巴胺水平关系密切,且该脱髓鞘病变是一个可逆的过程。然而, Walker 等^[27]尸检研究表明精神分裂症患者黑质内的少突胶质细胞并没有出现超微结构异常,主要是轴突发生了病理改变,而抗精神分裂症药物反应组相较于药物抵抗组髓鞘变薄,这提示多巴胺能系统主要影响白质出现改变而不是少突胶质细胞,且抗精神分裂症药物使黑质内的髓鞘形成减少。此结论与前述的抗精神分裂症药物可以改善髓鞘损伤的观点相反,因此,关于阻断多巴胺受体可以减轻精神分裂症脱髓鞘病变的这一理论,还需要更多的研究证据支持。

2. N-甲基-D-天冬氨酸受体与脱髓鞘病变: N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D aspartate receptor, NMDAR)是离子型谷氨酸受体的一个亚型,其既受电压门控也受递质门控,与谷氨酸结合后能使 Ca^{2+} 内流,以往研究表明其主要分布在 CNS 的神经元上,对神经元的存活、电冲动的传导等有重要作用。随着对 NMDAR 研究的深入,人们发现其不单在神经元上表达,也在不同阶段的少突胶质细胞上表达^[28-29],这暗示该受体可能影响髓鞘的形成过程。Xiu 等^[30-31]研究发现 NMDAR 阻断剂 MK-801 可以使小鼠出现精神分裂症相关的行为学改变,且大脑胼胝体区域的髓鞘出现板层分离、节段性脱失等病变,伴随 MBP、CNP 表达降低。Wu 等^[32]通过 MRI 观察 MK-801 处理后的小鼠脑部结构的改变,也证明阻断 NMDAR 可以导致纹状体、海马、大脑皮层等部位出现与精神分裂症患者相似的萎缩性改变。因此阻

断 NMDAR 可以使 CNS 发生脱髓鞘病变,且出现相应的精神分裂症样症状。有研究表明 MRG/ORG 可以调控 NMDAR,从而影响髓鞘的形成。Luo 等^[33]研究发现过表达突变的 NRG1 会使小鼠出现精神分裂症样行为学改变,且 NMDAR 的表达水平下降。Lundgaard 等^[34]发现 NRG 可以通过激活少突胶质细胞上的 NMDAR 来促进大鼠 CNS 的髓鞘形成。以上研究表明 NMDAR 可能受 MRG/ORG 的调控,即易感基因表达水平变化是神经递质引起脱髓鞘病变的内在机制。关于 NMDAR 对脱髓鞘病变内在机制的研究,还有以下几个方向:(1)Christensen 等^[35]对外周轴突和髓鞘进行研究,发现 NMDAR 激活可以使轴突内 Ca^{2+} 增多,且髓鞘形态发生显著改变,而 Ca^{2+} 的过量聚集往往会导致细胞凋亡和坏死^[36],这提示 NMDAR 可能调控 Ca^{2+} 介导的髓鞘损伤。(2)Park 和 Jung^[37]研究发现少突胶质细胞上的 NMDAR 可以通过激活 K^+ 通道和 Na^+/K^+ 转运体使细胞质内的 K^+ 浓度降低,而低 K^+ 可以影响能量代谢导致细胞死亡^[38],提示 NMDAR 可以通过低 K^+ 途径引起髓鞘改变。(3)Li 等^[39]研究显示 NMDAR 可以调控 OPCs 向成熟少突胶质细胞分化,从而修复受损髓鞘,这说明 NMDAR 能通过调控 OPCs 的分化使髓鞘修复。然而以上研究大多在体外进行,并以无精神分裂症相关性的细胞为研究对象,未证实其与精神分裂症发病过程相关,未来可从上述机制入手,探索更多 NMDAR 对精神分裂症相关脱髓鞘病变的机制。

三、神经炎症

CNS 的炎症反应主要由小胶质细胞介导,不少研究通过 MRG/ORG 缺陷小鼠模型直观地证明了该细胞与精神分裂症脱髓鞘病变相关。Poggi 等^[40]通过免疫组化研究发现 MBP+/- 小鼠大脑白质周围小胶质细胞标记蛋白 Iba1 增多,同时发现前额皮质 TNF- α 表达升高,随后通过行为学实验发现小鼠前脉冲抑制(prepulse inhibition, PPI)缺陷和紧张症行为增多。这说明髓鞘损害的 MBP+/- 小鼠产生精神分裂症相关症状的同时伴随着小胶质细胞介导的炎症反应。同样地,BCAS1(一种 MRG/ORG)敲除小鼠也存在 PPI 缺陷,且大脑皮层中的炎性反应蛋白 S100、Gh 增加^[41]。CNP 敲除的小鼠也得到了和 MBP+/- 小鼠一样的髓鞘变化、炎性反应和行为学异常^[42],因此,小胶质细胞介导的神经炎症可导致精神分裂症患者脑白质脱髓鞘病变,而且有研究表明该病变可能与氧化应激有关。Jana 和 Pahan^[43]通过对人胚胎组织分离的少突胶质细胞进行培养,发

现TNF- α 和IL-1 β 可以下调该细胞上表达的MRG/ORG(MBP、CNP、MOG、PLP)。Takao等^[44]发现一种可增加促炎因子的转基因模型鼠(Schnurri-2敲除小鼠)会表现出精神分裂症样行为学异常,伴随髓鞘相关蛋白减少和NOX(一种氧化酶)增多,因此,活性氧/活性氮的产生可能是神经炎症导致髓鞘病变的原因,而抑制CNS的氧化应激反应有望改善神经炎症导致的精神分裂症患者脑白质髓鞘损伤。

精神分裂症髓鞘病变机制多样,在这3个机制中,少突胶质细胞异常是根本,不论是多巴胺能系统、NMDAR,还是炎性因子,都能影响少突胶质细胞,可见对少突胶质细胞的调控是治疗精神分裂症髓鞘病变的关键。然而,人们目前对该细胞各个阶段调控的研究主要集中在抗精神分裂症药物方面,神经炎症、神经递质对精神分裂症相关的少突胶质细胞生长分化的调控有待进一步研究。在精神分裂症患者治疗方面,是否能不再局限于对神经递质或其受体的干预,而是能够在少突胶质细胞表达的易感基因靶向调控方面有所突破?这需要更多学者的探索。此外,多巴胺能系统、NMDAR、神经炎症相关因子都能作为治疗和预防精神分裂症的靶点进行研究。

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 资料搜集、整理、论文撰写为黄怡颖,论文修订为王文强

参 考 文 献

- [1] Gregath A, Lu QR. Epigenetic modifications-insight into oligodendrocyte lineage progression, regeneration, and disease[J]. FEBS Lett, 2018, 592(7): 1063-1078. DOI: 10.1002/1873-3468.12999.
- [2] Flynn SW, Lang DJ, Mackay AL, et al. Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins[J]. Mol Psychiatry, 2003, 8(9): 811-820. DOI: 10.1038/sj.mp.4001337.
- [3] Marui T, Torii Y, Iritani S, et al. The neuropathological study of myelin oligodendrocyte glycoprotein in the temporal lobe of schizophrenia patients[J]. Acta Neuropsychiatr, 2018, 30(4): 232-240. DOI: 10.1017/neu.2018.6.
- [4] Uranova NA, Vikhreva OV, Rachmanova VI, et al. Ultrastructural alterations of myelinated fibers and oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia: a postmortem morphometric study[J]. Schizophr Res Treatment, 2011, 2011: 325789. DOI: 10.1155/2011/325789.
- [5] Kolomeets NS, Uranova NA. Reduced oligodendrocyte density in layer 5 of the prefrontal cortex in schizophrenia[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2018. DOI: 10.1007/s00406-018-0888-0.
- [6] Hakak Y, Walker JR, Li C, et al. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(8): 4746-4751. DOI: 10.1073/pnas.081071198.
- [7] Liu X, Qin W, He G, et al. A family-based association study of the MOG gene with schizophrenia in the Chinese population[J]. Schizophr Res, 2005, 73(2/3): 275-280. DOI: 10.1016/j.schres.2004.07.018.
- [8] Zai G, King N, Wigg K, et al. Genetic study of the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene in schizophrenia[J]. Genes Brain Behav, 2005, 4(1): 2-9. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2004.00089.x.
- [9] Dracheva S, Davis KL, Chin B, et al. Myelin-associated mRNA and protein expression deficits in the anterior cingulate cortex and hippocampus in elderly schizophrenia patients[J]. Neurobiol Dis, 2006, 21(3): 531-540. DOI: 10.1016/j.nbd.2005.08.012.
- [10] Chambers JS, Perrone-Bizzozero NI. Altered myelination of the hippocampal formation in subjects with schizophrenia and bipolar disorder[J]. Neurochem Res, 2004, 29(12): 2293-2302. DOI: 10.1007/s11064-004-7039-x.
- [11] Peirce TR, Bray NJ, Williams NM, et al. Convergent evidence for 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase as a possible susceptibility gene for schizophrenia[J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63(1): 18-24. DOI: 10.1001/archpsyc.63.1.18.
- [12] Aberg K, Saetre P, Jareborg N, et al. Human QKI, a potential regulator of mRNA expression of human oligodendrocyte-related genes involved in schizophrenia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(19): 7482-7487. DOI: 10.1073/pnas.0601213103.
- [13] McCullumsmith RE, Gupta D, Beneyto M, et al. Expression of transcripts for myelination-related genes in the anterior cingulate cortex in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2007, 90(1/3): 15-27. DOI: 10.1016/j.schres.2006.11.017.
- [14] Matthews PR, Eastwood SL, Harrison PJ. Reduced myelin basic protein and actin-related gene expression in visual cortex in schizophrenia[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38211. DOI: 10.1371/journal.pone.0038211.
- [15] Wang F, Jiang T, Sun Z, et al. Neuregulin 1 genetic variation and anterior cingulum integrity in patients with schizophrenia and healthy controls[J]. J Psychiatry Neurosci, 2009, 34(3): 181-186. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.11.005.
- [16] Katsel P, Fam P, Tan W, et al. Overexpression of Truncated Human DISC1 Induces Appearance of Hindbrain Oligodendroglia in the Forebrain During Development[J]. Schizophr Bull, 2018, 44(3): 515-524. DOI: 10.1093/schbul/sbx106.
- [17] Gregg JR, Herring NR, Naydenov AV, et al. Downregulation of oligodendrocyte transcripts is associated with impaired prefrontal cortex function in rats[J]. Schizophr Res, 2009, 113(2/3): 277-287. DOI: 10.1016/j.schres.2009.05.023.
- [18] Takahashi N, Sakurai T, Davis KL, et al. Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia[J]. Prog Neurobiol, 2011, 93(1): 13-24. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.09.004.
- [19] Nikulina EM, Skrinskaya JA, Avgustinovich DF, et al. Dopaminergic brain system in the quaking mutant mouse[J]. Pharmacol Biochem Behav, 1995, 50(3): 333-337. DOI: 10.1016/0091-3057(94)00267-M.
- [20] Bongarzone ER, Howard SG, Schonmann V, et al. Identification of the dopamine D3 receptor in oligodendrocyte precursors: potential role in regulating differentiation and myelin formation[J].

- J Neurosci, 1998, 18(14): 5344-5353. DOI: 10.1016/S0361-9230(98)00048-3.
- [21] Belachew S, Rogister B, Rigo JM, et al. Neurotransmitter-mediated regulation of CNS myelination: a review[J]. Acta Neurol Belg, 1999, 99(1): 21-31. DOI: 10.7589/0090-3558-31.2.228.
- [22] Roy K, Murtie JC, El-Khodori BF, et al. Loss of erbB signaling in oligodendrocytes alters myelin and dopaminergic function, a potential mechanism for neuropsychiatric disorders[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(19): 8131-8136. DOI: 10.1073/pnas.0702157104.
- [23] Dries DR, Zhu Y, Brooks MM, et al. Loss of Nicastrin from Oligodendrocytes Results in Hypomyelination and Schizophrenia with Compulsive Behavior[J]. J Biol Chem, 2016, 291(22): 11647-11656. DOI: 10.1074/jbc.M116.715078.
- [24] Xu H, Yang HJ, Zhang Y, et al. Behavioral and neurobiological changes in C57BL/6 mice exposed to cuprizone[J]. Behav Neurosci, 2009, 123(2): 418-429. DOI: 10.1037/a0014477.
- [25] Xu H, Yang HJ, McConomy B, et al. Behavioral and neurobiological changes in C57BL/6 mouse exposed to cuprizone: effects of antipsychotics[J]. Front Behav Neurosci, 2010, 4: 8. DOI: 10.3389/fnbeh.2010.00008.
- [26] Valeiras B, Rosato Siri MV, Codagnone M, et al. Gender influence on schizophrenia-relevant abnormalities in a cuprizone demyelination model[J]. Glia, 2014, 62(10): 1629-1644. DOI: 10.1002/glia.22704.
- [27] Walker CK, Roche JK, Sinha V, et al. Substantia nigra ultrastructural pathology in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2017. DOI: 10.1016/j.schres.2017.12.004.
- [28] Káradóttir R, Cavalier P, Bergersen LH, et al. NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia [J]. Nature, 2005, 438(7071): 1162-1166. DOI: 10.1038/nature04302.
- [29] Micu I, Jiang Q, Coderre E, et al. NMDA receptors mediate calcium accumulation in myelin during chemical ischaemia[J]. Nature, 2006, 439(7079): 988-992. DOI: 10.1038/nature04474.
- [30] Xiu Y, Kong XR, Zhang L, et al. The myelinated fiber loss in the corpus callosum of mouse model of schizophrenia induced by MK-801 [J]. J Psychiatr Res, 2015, 63: 132-140. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.013.
- [31] Xiu Y, Kong XR, Zhang L, et al. White matter injuries induced by MK-801 in a mouse model of schizophrenia based on NMDA antagonism[J]. Anat Rec (Hoboken), 2014, 297(8): 1498-1507. DOI: 10.1002/ar.22942.
- [32] Wu H, Wang X, Gao Y, et al. NMDA receptor antagonism by repetitive MK801 administration induces schizophrenia-like structural changes in the rat brain as revealed by voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging[J]. Neuroscience, 2016, 322: 221-233. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.043.
- [33] Luo X, He W, Hu X, et al. Reversible overexpression of bace1-cleaved neuregulin-1 N-terminal fragment induces schizophrenia-like phenotypes in mice[J]. Biol Psychiatry, 2014, 76(2): 120-127. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.09.026.
- [34] Lundgaard I, Luzhynskaya A, Stockley JH, et al. Neuregulin and BDNF induce a switch to NMDA receptor-dependent myelination by oligodendrocytes[J]. PLoS Biol, 2013, 11(12): e1001743. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001743.
- [35] Christensen PC, Welch NC, Brideau C, et al. Functional ionotropic glutamate receptors on peripheral axons and myelin[J]. Muscle Nerve, 2016, 54(3): 451-459. DOI: 10.1002/mus.25078.
- [36] Matute C, Domercq M, Sánchez-Gómez MV. Glutamate-mediated glial injury: mechanisms and clinical importance[J]. Glia, 2006, 53(2): 212-224. DOI: 10.1002/glia.20275.
- [37] Park S, Jung Y. Combined actions of Na/K-ATPase, NCX1 and glutamate dependent NMDA receptors in ischemic rat brain penumbra[J]. Anat Cell Biol, 2010, 43(3): 201-210. DOI: 10.5115/acb.2010.43.3.201.
- [38] Alekseev AE, Reyes S, Yamada S, et al. Sarcolemmal ATP-sensitive K(+) channels control energy expenditure determining body weight[J]. Cell Metab, 2010, 11(1): 58-69. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.11.009.
- [39] Li C, Xiao L, Liu X, et al. A functional role of NMDA receptor in regulating the differentiation of oligodendrocyte precursor cells and remyelination[J]. Glia, 2013, 61(5): 732-749. DOI: 10.1002/glia.22469.
- [40] Poggi G, Boretius S, Möbius W, et al. Cortical network dysfunction caused by a subtle defect of myelination[J]. Glia, 2016, 64(11): 2025-2040. DOI: 10.1002/glia.23039.
- [41] Ishimoto T, Ninomiya K, Inoue R, et al. Mice lacking BCAS1, a novel myelin-associated protein, display hypomyelination, schizophrenia-like abnormal behaviors, and upregulation of inflammatory genes in the brain[J]. Glia, 2017, 65(5): 727-739. DOI: 10.1002/glia.23129.
- [42] Janova H, Arinrad S, Balmuth E, et al. Microglia ablation alleviates myelin-associated catatonic signs in mice[J]. J Clin Invest, 2018, 128(2): 734-745. DOI: 10.1172/JCI97032.
- [43] Jana M, Pahan K. Redox regulation of cytokine-mediated inhibition of myelin gene expression in human primary oligodendrocytes[J]. Free Radic Biol Med, 2005, 39(6): 823-831. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.05.014.
- [44] Takao K, Kobayashi K, Hagihara H, et al. Deficiency of schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia [J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(8): 1409-1425. DOI: 10.1038/npp.2013.38.

(收稿日期: 2018-11-17)

(本文编辑: 戚红丹)