

MAM 诱导精神分裂症感觉运动门控障碍大鼠模型的研究

白冰 柴剑波 王万宇 赵永厚

150040 哈尔滨, 黑龙江神志医院博士后科研工作站(白冰、柴剑波); 200433 上海, 复旦大学中西医结合博士后流动站(白冰、柴剑波); 311100 杭州, 浙江省立同德医院情感障碍科(白冰); 150040 哈尔滨, 黑龙江神志医院医务科(柴剑波), 精神科(赵永厚); 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学(王万宇)

通信作者: 赵永厚, Email: zhaoyh777@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.10.002

【摘要】目的 通过观察不同剂量的甲基氧化偶氮甲醇酸盐(MAM)对大鼠感觉运动门控的影响, 探讨MAM诱导精神分裂症感觉运动门控障碍大鼠模型的适宜剂量。**方法** 应用不同剂量的MAM(25、20、15 mg/kg)处理围生期大鼠, 诱导其子代神经系统发育异常, 建立精神分裂症感觉运动门控障碍大鼠模型, 观察惊反射的前脉冲抑制(PPI)和P50听觉诱发电位抑制(AEP-P50)以及Caspase 3染色检测海马区神经元凋亡情况, 评价不同剂量的MAM建立精神分裂症感觉运动门控障碍大鼠模型的可行性。**结果** MAM在15~25 mg/kg剂量范围内能够抑制PPI的水平($P < 0.05$), MAM高、中剂量组与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); MAM高剂量组和对照组之间的惊反射幅度比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 增加的幅度为34.32%。MAM高剂量组的S2/S1值、S2峰-峰值和S1峰-峰值高于对照组和MAM中、低剂量组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson相关分析显示, PPI和AEP-P50之间无明显的相关性。MAM高剂量组的海马区神经细胞凋亡率高于中、低剂量组和对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** MAM能够引起大鼠PPI和AEP-P50的改变, 可以选择MAM(25 mg/kg)作为精神分裂症感觉运动门控障碍动物模型的造模药物。

【关键词】 精神分裂症; 大鼠; 甲基氧化偶氮甲醇酸盐; 感觉运动门控障碍

基金项目: 国家自然科学基金项目(81873299); 黑龙江省博士后科学基金资助项目(LBH-Z19095)

MAM induced schizophrenia sensorimotor gating obstacles in rat model Bai Bing, Chai Jianbo, Wang Wanyu, Zhao Yonghou

Postdoctoral Research Station of Heilongjiang Mental Hospital, Harbin 150040, China (Bai B, Chai JB); Postdoctoral Station of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Fudan University, Shanghai 200433, China (Bai B, Chai JB); Emotional Disorders Department, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 311100, China (Bai B); Medical Department, Heilongjiang Mental Hospital, Harbin 150040, China (Chai JB); Psychiatric Department, Heilongjiang Mental Hospital, Harbin 150040, China (Zhang YH); Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China (Wang WY)

Corresponding author: Zhao Yonghou, Email: zhaoyh777@126.com

【Abstract】Objective To observe the effects of different doses of methylazoxymethyl acetate (MAM) on sensorimotor gating in rats, and to explore the appropriate dose of MAM in inducing rat model of schizophrenic sensorimotor gating disorder. **Methods** Different doses of MAM (25 mg/kg, 20 mg/kg, 15 mg/kg) were used to treat perinatal rats to induce the development of nervous system in their offspring, and to establish a rat model of schizophrenic sensorimotor gating disorder. The feasibility of establishing rat model of schizophrenic sensorimotor gating disorder with different doses of MAM was evaluated by observing prepulse inhibition of the startle response (PPI), P50 auditory-evoked potential suppression (AEP-P50) and hippocampus neuron apoptosis detecting by Caspase 3 staining. **Results** PPI can be inhibited by MAM in the dose ranging from 15 mg/kg to 25 mg/kg ($P < 0.05$). The difference between the middle and high dose of MAM group and the control group was statistically significant ($P < 0.05$). There was a significant difference in the amplitude of startle reflex between the high-dose mam group and the control group, with an increase of 34.32% ($P < 0.05$). The

values of S2/S1, S2 peak to peak and S1 peak to peak in high-dose MAM group were higher than those in control group, medium dose and low-dose MAM groups, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was no significant correlation between PPI and AEP-P50. The apoptosis rate of hippocampal neurons in high-dose MAM group was higher than that in medium, low-dose MAM group and control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** MAM can induce changes in PPI and AEP-P50 in rats, and MAM (25 mg/kg) can be used as a model drug in animal models of sensorimotor gating disorder in schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Rat; Methylazoxymethanol acetate; Sensorymotor gating disorder

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81873299); Heilongjiang Postdoctoral Science Fund (LBH-Z19095)

精神分裂症与神经递质失调和神经发育异常密切相关, 孕期或者围生期暴露于负性环境下可使精神分裂症的患病风险大大增加^[1]。对母鼠孕期进行药物干预, 诱导其子代神经发育异常, 建立精神分裂症动物模型具有一定的前瞻性和可行性。甲基氧化偶氮甲醇醋酸盐(Methylazoxymethanol acetate, MAM)能够特异性作用于神经母细胞, 具有抗有丝分裂和抑制细胞增殖的作用。大鼠孕(gestational day, GD)17 d进行MAM诱导能够导致大脑皮层和边缘系统结构发生改变(包括前额叶中部、嗅皮层、枕叶皮层和海马)以及嗅皮层周围神经元密度增加^[2], 与精神分裂症的病理生理学改变相似, 可以作为精神分裂症脑病理形态学改变和行为障碍的适合模型^[3]。

感觉运动门控(sensorymotor gating, SG)指大脑对感觉刺激的调节和适应能力, 属于大脑的一项正常功能。SG缺损导致无关感觉刺激超载, 可以引起精神分裂症、癫痫和阿尔茨海默病等注意、认知、记忆功能受损的精神障碍。SG缺损是精神分裂症的一项重要病理生理学基础^[4]。有两种能够对感觉刺激滤过量进行定量测定的常用方法, 分别为惊反射的前脉冲抑制(prepulse inhibition of the startle response, PPI)和P50听觉诱发电位抑制(P50 auditory-evoked potential suppression, AEP-P50)。

参照相关文献[5-6], MAM多为单次给药(15~25 mg/kg), 不同剂量导致实验结果存在差异。本研究选择GD 17 MAM建立精神分裂症动物模型, 通过观察PPI和AEP-P50的改变以及Caspase3活性测定(FIENA法)检测大鼠大脑海马区神经细胞凋亡情况, 筛选并评价MAM建立精神分裂症动物模型的最佳剂量。

材料与方 法

1. 实验动物: 清洁级Sprague Dawley(SD)大鼠, 雌性孕鼠, 由青岛市实验动物和动物实验中心提供, 许可证号为SCXK(鲁)2014-0003。大鼠饲养于SFP级实验动物房, 昼夜节律12 h/12 h(7:00—19:00),

温度(24±2)℃、湿度(55%~60%)恒定, 自由进食水。实验获黑龙江省中医药大学实验动物伦理委员会批准。

2. 实验试剂: MAM(WAKO)溶于0.9%氯化钠溶液中, 分别配制成浓度为25、20、15 mg/kg的溶液, 装瓶密封, 4℃冰箱备用; Caspase-3抗体(Cell Signaling, 9662S)。按照实验要求分别配制分化液、PBS磷酸盐缓冲液、PBST缓冲液、1%封闭液、一抗/二抗稀释液。

3. 实验仪器: PPI测试采用SR-LAB惊反射测试系统, 测试箱避光隔音, 内置扬声器产生背景声音和刺激, 内部的圆筒放置动物, 下方的动力传感器平台收集大鼠的反应, 转换成数字信号。AEP-P50测试采用听觉诱发电位仪, 包括前置放大器、刺激系统、信号采样系统、数据处理系统, 与装有摄像头的隔音箱相连接, 记录大鼠的行为和状态。其他主要仪器包括脱水机(科迪, KD-TS3A)、冷冻包埋机(科迪, KD-BMIII、BLIII)、生物组织摊烤烘片机(科迪, KD-TI)、轮转式切片机(Leica, HistoCore MULTICUT)、显微镜(OLYMPUS, BX53)等。

4. 分组及造模方法: 20只孕鼠(GD15)称重并排序, 按体重将大鼠分为3个区组, 其中300~320 g有6只, 320~340 g有9只, 340~360 g有5只。依次对3个区组大鼠进行编号, 从1到20。采用随机数字表法, 按照随机数余数, 分别将3个区组随机分配给对照组、MAM高剂量组、MAM中剂量组、MAM低剂量组, 适应性分笼喂养2 d。母鼠GD 17, 高剂量组单次腹腔注射MAM(25 mg/kg), 中剂量组单次腹腔注射MAM(20 mg/kg), 低剂量组单次腹腔注射MAM(10 mg/kg), 对照组单次腹腔注射等量生理盐水。为避免雌孕激素的影响, 每组只选取出生后4周龄的10只雄性子鼠作为实验对象。

5. SG的评价方法: 根据相关文献[7-8]和预试验, 确定如下实验参数和测试方案。(1)PPI模式。实验前1 d, 各组大鼠适应PPI测试箱, 只给背景声音(70 dB, 15 min)。测试当天, 先适应背景声音

(5 min), 然后给予 86 个不同类型的刺激, 前 6 个单独的惊反射刺激(120 dB, 40 ms)使大鼠对惊反射产生一定的适应性, 将初始反应降低到同一水平; 后 80 个单独或者联合的刺激包括只给背景声音的无刺激、惊反射刺激、3 种前脉冲刺激(分别高于背景声音 5、10、15 dB, 20 ms)、惊反射刺激分别和 3 种前脉冲刺激的联合(间歇 100 ms)。这 8 种类型的刺激各 10 个, 间隔 15 s, 以假随机的方式出现。单次测试大约需要 30 min。评价指标: ①PPI=(1-联合惊反射刺激的反应幅度)/单独惊反射刺激的反应幅度 $\times 100\%$, PPI 数值越大, 代表抑制程度越深。②惊反射幅度=10 次单独惊反射刺激反应幅度的均值(单位为仪器专用单位)。(2)AEP-P50 模式。①电极埋置: 将麻醉(戊巴比妥钠 30 mg/kg, 腹腔注射)后大鼠固定于脑立体定位仪上, 参照图谱确定记录电极的埋置坐标点, 即右侧海马区(前囟后 4.6 mm, 矢状缝向右旁开 2.3 mm, 自脑膜下深度 2.6 mm)。将记录电极置于海马区, 参考电极置于嗅皮层硬膜上, 地线置于颞叶皮层硬膜外, 将电极和地线的另一端连接于三导插头, 固定于大鼠颅骨表面。术后大鼠连续肌内注射青霉素 3 d, 预防感染, 第 7 天开始记录海马诱发电位。②电位记录: 将大鼠放入隔音箱内, 头部的引导电极外接插头与前置放大器相连接, 通过摄像头观察大鼠的状态和行为。先于 70 dB 的噪声背景下, 适应 10~20 min。然后是两个相同的刺激, 分别为条件刺激(S1)和实验刺激(S2), 强度 95 dB, 时间 10 ms, 间隔 500 ms。采样频率为 1 000 Hz, 时间 2 s, 间隔 10 s。在大鼠安静清醒状态下采样, 信号通过生物放大器和模拟数字转换器, 输入计算机进行数据分析和处理, 进行 100 次积分叠加运算, 得到诱发电位。③评价指标: 包括 S2 峰-峰值(第 2 个声音诱发的峰-峰值)、S1 峰-峰值(第 1 个声音诱发的峰-峰值)、实验/条件比(S2/S1)(第 2 个声音诱发的峰-峰值/第 1 个声音诱发的峰-峰值)。

6. 样本处理及病理实验步骤: 对 SG 评价后的大鼠进行灌注取脑, 样本于 4% 多聚甲醛中固定。样本冲水 30 min, 按照常规程序进行脱水, 然后进行石蜡包埋; 包埋的蜡块冰镇 60 min, 然后进行样本切片, 厚度为 4 μm 。按照常规程序进行脱蜡水化, 抗原修复后, 2%PBST 洗片, 分别滴加封闭液、一抗、荧光二抗、DAPI 工作液进行孵育。每张玻片滴加抗荧光淬灭剂, 排掉盖玻下气泡, 显微镜下观察。

7. 统计学方法: 采用 SPSS 19.0 统计软件对实验数据进行分析, 符合正态分布的计量资料以均数 \pm

标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计数资料以频数或百分率(%)表示。PPI 采用两因素重复测量方差分析, 组别作为组间因素, 前脉冲刺激作为组内因素; 惊反射幅度采用单因素方差分析和 LSD 多重 t 检验, AEP-P50 采用单因素方差分析和 q 检验, PPI 和 AEP-P50 进行 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组大鼠 PPI 和惊反射幅度的比较: 见表 1。MAM 在 15~25 mg/kg 剂量范围内能够抑制 PPI 的水平 [$F_{(3, 36)}=389.19, P < 0.05$], 不同强度的前脉冲刺激影响 PPI 的水平 [$F_{(2, 35)}=289.35, P < 0.05$], 组别和前脉冲刺激强度之间存在交互作用 [$F_{(6, 70)}=12.25, P < 0.05$]。刺激强度高于背景声音 5 dB 时, MAM 各剂量组与对照组的 PPI 水平差异有统计学意义($F=194.75, P < 0.05$); 两两比较显示, 高、中剂量组的 PPI 水平与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。刺激强度高于背景声音 10 dB 和 15 dB 时, MAM 各剂量组与对照组的 PPI 水平差异有统计学意义($F=163.51、170.61, P < 0.05$); 两两比较显示, 各剂量组的 PPI 水平与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。MAM 各剂量组和对照组之间的惊反射幅度差异有统计学意义($F=32.82, P < 0.05$); 两两比较显示, 只有高剂量组的惊反射幅度与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 增加幅度为 34.32%。

2. 各组大鼠 AEP-P50 的比较: 见表 2。MAM 各剂量组的 S2/S1 值、S2 峰-峰值均高于对照组, 其中高剂量组高于对照组和中、低剂量组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 中剂量组的 S2/S1 值、S2 峰-峰值与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 低剂量组的 S2/S1 值、S2 峰-峰值与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。MAM 各剂量组的 S1 峰-峰值低于对照组, 高剂量组低于对照组和中、低剂量组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 中、低剂量组的 S1 峰-峰值与对照组比较, 差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。

3. 各组大鼠 PPI 和 AEP-P50 的相关性分析: 见表 3。Pearson 相关分析显示, PPI 和 AEP-P50 之间不存在明显的相关性。在对照组中, 只有 PPI(15 dB)、惊反射幅度与 S1 峰-峰值存在一定相关性($P < 0.05$); 在中剂量组中, 只有 PPI(5 dB)、惊反射幅度与 S1 峰-峰值存在一定相关性($P < 0.05$); 在低剂量组中, 只有惊反射幅度与 S1 峰-峰值存在一定相关性($P < 0.05$); 高剂量组各指标间均无相关性($P > 0.05$)。

表1 各组大鼠PPI和惊反射幅度的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	PPI(%)			惊反射幅度(mV)
		5 dB	10 dB	15 dB	
对照组	10	33.00 ± 3.11	46.98 ± 3.69	59.10 ± 3.31	229.81 ± 24.53
高剂量组	10	8.02 ± 1.90 ^a	15.65 ± 2.14 ^a	20.58 ± 3.10 ^a	349.88 ± 37.25 ^a
中剂量组	10	15.50 ± 2.07 ^a	21.09 ± 2.73 ^a	26.10 ± 5.40 ^a	254.94 ± 33.28
低剂量组	10	29.96 ± 3.36	28.70 ± 4.49 ^a	30.45 ± 4.4 ^a	239.49 ± 24.88
F值		194.75	163.51	170.61	32.82
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: PPI 前脉冲抑制; 与对照组比较, ^aP < 0.05

表2 各组大鼠海马AEP-P50的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	S2/S1 值	S2峰-峰值 (μV)	S1峰-峰值 (μV)
对照组	10	0.45 ± 0.07	22.03 ± 3.86	55.08 ± 3.63
高剂量组	10	0.72 ± 0.04 ^{abc}	30.94 ± 2.67 ^{abc}	37.07 ± 3.11 ^{abc}
中剂量组	10	0.66 ± 0.06 ^a	26.40 ± 2.85 ^a	44.79 ± 4.40 ^a
低剂量组	10	0.50 ± 0.06	25.46 ± 3.78	49.92 ± 3.87 ^a
F值		52.37	12.14	41.25
P值		<0.01	<0.01	<0.01

注: AEP-P50 P50听觉诱发电位抑制; 与对照组比较, ^aP < 0.05; 与中剂量组比较, ^bP < 0.05; 与低剂量组比较, ^cP < 0.05

表3 各组大鼠PPI和AEP-P50的相关性(r值)

变量	PPI(5 dB)	PPI(10 dB)	PPI(15 dB)	惊反射幅度
对照组				
S2/S1 值	0.56	0.37	-0.07	-0.08
S2峰-峰值	-0.14	0.34	0.09	-0.06
S1峰-峰值	0.37	0.47	0.78 ^a	0.64 ^a
高剂量组				
S2/S1 值	0.55	0.32	0.20	0.20
S2峰-峰值	0.30	-0.14	0.34	0.15
S1峰-峰值	0.44	0.11	-0.11	0.00
中剂量组				
S2/S1 值	0.09	0.15	0.16	-0.03
S2峰-峰值	-0.29	0.02	0.16	-0.38
S1峰-峰值	0.79 ^a	-0.28	0.40	0.72 ^a
低剂量组				
S2/S1 值	0.15	-0.36	0.43	0.31
S2峰-峰值	0.41	0.03	0.39	-0.44
S1峰-峰值	-0.06	0.14	0.45	-0.88 ^a

注: PPI 前脉冲抑制; AEP-P50 P50听觉诱发电位抑制; ^aP < 0.05

4. 各组大鼠海马区神经细胞凋亡情况: 见图1(见本期封三)。MAM高、中、低剂量组的海马区神经细胞凋亡率均高于对照组, 其中高、中剂量组高于低剂量组, 高剂量组略高于中剂量组。

讨 论

SG缺损导致感觉刺激超载, 无法过滤不相关的感觉信息, 特别是多种刺激共存时, 相对复杂的持

续性、分散性、交互性注意力受到影响, 导致认知能力下降^[9]。PPI作为一种跨物种的行为学表型, 是验证精神分裂症动物模型SG缺损的较理想指标^[10-11]。双声音刺激的AEP-P50被广泛应用于精神障碍与抗精神病药物的研究领域^[12]。本研究采用两指标筛选MAM建立精神分裂症SG障碍大鼠模型的最低剂量。

AEP-P50属于中潜伏期诱发电位, 是出现在听觉刺激后出现的一个正相波。S1是重复出现的连续刺激, S2是S1后较短时间内重复出现的刺激, 不具有输入新信息的功能, 成为无关刺激而被大脑抑制。给予间隔时间较短的重复性刺激后, S2引起的P50波幅值低于S1引起的P50波幅值^[13]。由S2刺激引出的S2峰-峰值负责调节输入信息量, S2峰-峰值增大反映大脑抑制重复刺激的能力减弱^[14]。本研究观察到, 模型大鼠AEP-P50的S2峰-峰值变化趋势与S2/S1比值变化一致, 说明经MAM诱导, 大脑SG的正常抑制性功能受损。

PPI是一种肌电描记, 通过运动系统的活动反映脑内信息加工机制的刺激过程, 产生通路位于脑干, 发生通路是皮质-纹状体-苍白球-丘脑回路^[15]。P50记录的是一种脑电信号, 海马、前额叶皮质、颞叶、丘脑等脑区参与其调节过程^[16]。实验研究表明, PPI和P50可能是大脑信息加工过程中的两种不同模式, 在测试过程中的抑制水平呈显著相关性^[17]。本研究表明, 除个别组的PPI、惊反射幅度与S1峰-峰值存在一定相关性外, 其余各项指标均无明显相关性, 提示PPI和P50可能是相对独立的生物电测量模式, 其相关性需要进一步探讨。

本研究表明, 3种不同剂量的MAM均能引起PPI缺损, 剂量为25 mg/kg时的影响最为显著。在本实验条件下, MAM(25 mg/kg)能够导致大鼠AEP-P50的S2峰-峰值和S2/S1比值增大。SG缺损使大脑不能准确识别外界的刺激信息, 导致认知功能减退, 具体机制需进一步探究。本实验结果显示,

MAM(25 mg/kg)造成的海马区神经凋亡最为严重。相关重复实验也表明,通过行为学(Morris 水迷宫实验和旷场实验)的评定, MAM(25 mg/kg)引起精神分裂症模型大鼠的学习、记忆、认知功能活动改变较为稳定,子鼠死亡率低、造模成功率高,可以选择 MAM 作为精神分裂症动物模型的造模药物。

MAM 诱导精神分裂症感觉运动门控障碍大鼠模型,主要基于神经发育异常假说,本实验未借助 MRI 等影像学技术进行模型评价,在后续的课题设计中,可以作为在精神分裂症模型制备纵深研究的方向之一。

在未来的实验研究中,应探讨 Glu-GABA-DA 神经递质网络参与精神分裂症发病的作用机制,为抗精神病药物作用靶点的精准性研究提供基础研究数据。同时,运用 fMRI 技术,呈现精神分裂症模型大鼠相关脑区静息状态下脑功能连接状态,分析前额叶、海马和纹状体在静息状态下的信息交互模式。结合 Glu-GABA-DA 神经递质网络参与精神分裂症发病的作用机制,进一步探讨如何通过调节脑功能连接状态改善精神分裂症的核心症状和认知功能。

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 试验设计为赵永厚,柴剑波,研究实施、资料收集为白冰、王万字,论文撰写为白冰,论文修订为柴剑波,赵永厚审核

参 考 文 献

- [1] 王传跃.精神分裂症神经发育假说的发展轨迹[J].中华精神科杂志, 2018, 51(1): 3-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2018.01.002.
- [2] Gulchina Y, Xu SJ, Snyder MA, et al. Epigenetic mechanisms underlying NMDA receptor hypofunction in the prefrontal cortex of juvenile animals in the MAM model for schizophrenia[J]. J Neurochem, 2017, 143(3): 320-333. DOI: 10.1111/jnc.14101.
- [3] Huo C, Liu X, Zhao J, et al. Abnormalities in behaviour, histology and prefrontal cortical gene expression profiles relevant to schizophrenia in embryonic day 17 MAM-Exposed C57BL/6 mice[J]. Neuropharm, 2018, 15(140): 287-301. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.07.030.
- [4] 杨阳, 司天梅.震惊反射的前脉冲抑制与精神分裂症[J].国际精神病学杂志, 2007, 34(2): 85-88. DOI: 10.7666/d.D715851.
- [5] Lodge DJ, Grace AA. Gestational methylazoxymethanol acetate administration: a developmental disruption model of schizophrenia[J]. Behav Brain Res, 2009, 204(2): 306-312. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.01.031.
- [6] 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. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.01.003.
- [7] 于文娟,朱浩,卢卫红,等. MK-801 建立谷氨酸功能低下精神分裂症大鼠模型的研究[J].中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(10): 621-624. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2011.10.013.
- [8] Yu WJ, Zhu H, Lu WH, et al. Establishment of a MK801-induced glutamate dysfunction model of schizophrenia in rats[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2011, 37(10): 621-624.
- [8] 张丽虹,江沛,李焕德,等.脂多糖对大鼠脑内犬尿酸代谢通路的影响[J].中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(8): 673-676. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-6554.2015.08.001.
- [9] Zhang LH, Jiang P, Li HD, et al. Effects of lipopolysaccharide on the tryptophan-kynurenine metabolic pathway[J]. Chin J Behav Med & Brain Sci, 2015, 24(8): 673-676.
- [9] Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, et al. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review[J]. Psychophar, 2001, 156(2/3): 117-154. DOI: 10.1007/s002130100811.
- [10] Li L, Du Y, Li N, et al. Top-down modulation of prepulse inhibition of the startle reflex in humans and rats[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2009, 33(8): 1157-1167. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.02.001.
- [11] 张雅敏,孙欢,倪培艳,等.不同月龄精神分裂症模型小鼠前脉冲抑制行为的异常[J].中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(9): 531-535. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2020.09.005.
- [11] Zhang YM, Sun H, Ni PY, et al. Abnormality of prepulse inhibition (PPI) behavior in schizophrenia model mice (PV-ErbB4^{-/-}) among different age groups[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2020, 46(9): 531-535.
- [12] Sanchez-Moth EM, Santos JL, Aparicio A, et al. Antipsychotic effects on auditory sensory gating in schizophrenia patients[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2009, 19(12): 905-909. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.09.001.
- [13] Carroll CA, Kieffaber PD, Vohs JL, et al. Contributions of spectral frequency analyses to the study of P50 ERP amplitude and suppression in bipolar disorder with or without a history of psychosis[J]. Bipolar Disord, 2008, 10(7): 776-787. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2008.00622.x.
- [14] Patterson JV, Hetrick WP, Boutros NN, et al. P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: a review and data analysis[J]. Psychiatry Res, 2008, 158(2): 226-247. DOI: 10.1016/j.psychres.2007.02.009.
- [15] Yeomans JS, Li L, Scott BW, et al. Tactile, acoustic and vestibular systems sum to elicit the startle reflex[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2002, 26(1): 1-11. DOI: 10.1016/s0149-7634(01)00057-4.
- [16] 石晶,王志仁,谭云龙,等.精神分裂症感觉门控电位 P50 和惊跳反射弱刺激抑制的相关性[J].中国心理卫生杂志, 2016, 30(5): 345-351. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2016.05.005.
- [16] Shi J, Wang ZR, Tan YL, et al. Correlation between P50 auditory sensory gating and prepulse inhibition in patients with schizophrenia[J]. Chinese Mental Health Journal, 2016, 30(5): 345-351.
- [17] 孔凡群,田爽.难治性精神分裂症患者动态监测感觉门控 P50 的价值及其与 PPI 的相关性研究[J].精神医学杂志, 2019, 32(4): 291-293. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2019.04.014.

(收稿日期: 2021-02-26)

(本文编辑: 赵金鑫)