



精神分裂症啮齿类动物模型及其行为学检测

陈 溪, 谷洪顺, 李 林

(首都医科大学宣武医院药物研究室, 北京市神经药物工程技术研究中心, 北京 100053)

【摘要】 精神分裂症是一种常见而严重的精神疾病, 给患者及其家人的生活造成极大的危害。由于该疾病发病因素复杂, 因此在药物治疗上还存在诸多问题。在候选药物筛选和药物研发的临床前研究中, 需要可靠稳定的动物模型。本文对精神分裂症阳性症状、阴性症状和认知相关的啮齿类动物模型以及行为学检测方法做一综述, 希望能够为抗精神分裂症药物的筛选和临床前研究提供动物模型的参考。

【关键词】 精神分裂症; 模型, 动物; 行为学; 阳性症状; 阴性症状; 认知障碍

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 09-0073-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.009.014

Rodent Models of Schizophrenia and their behavioral evaluation

CHEN Xi, GU Hong-shun, LI Lin

(Department of Pharmacology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University,
Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Schizophrenia is a common and serious mental disorder, which causes great harm to patients and their families. Because of the complicated pathogenesis of schizophrenia, there are still many problems in its drug treatment. Stable and reliable animal models are required for preclinical studies of new drugs. In this article, we reviewed the rodent models associated with positive symptoms, negative symptoms and cognitive impairment of schizophrenia and the behavioral evaluation on these models, hoping to provide useful references of animal models for the antipsychotic drug screening and preclinical studies.

【Key words】 Schizophrenia; Model, animal; Behavior; Positive symptoms; Negative symptoms; Cognitive impairment; Rodents

精神分裂症是一种严重而复杂的精神疾病, 人群发病率达到0.5%~1%, 严重影响病人及其家人的生活^[1]。精神分裂症病人存在幻觉和妄想等阳性症状, 社会退缩和情感淡漠等阴性症状, 以及认知方面的缺陷。研究显示, 精神分裂症是基因、神经发育和环境等风险因素共同作用的结果^[2]。由于精神分裂症的发病症状和病因错综复杂, 很难在动物模型中对其进行全面的复制, 因此在药物临床

前研究中往往就某一方面的特点对精神分裂症的机制及候选药物进行考察。本文从精神分裂症的表现出发, 对目前应用较为广泛的精神分裂症阳性症状、阴性症状和认知相关的啮齿类动物模型做一综述, 并对相关的行为学检测方法做一简要介绍, 希望能够为抗精神分裂症药物的筛选和临床前研究提供动物模型的参考。

【基金项目】 国家自然科学基金项目(No. 81273498), 北京市科技专项项目(No. Z131102002813066)。

【作者简介】 陈溪(1988-), 硕士研究生, 主要研究方向: 神经药理学, E-mail: Christina-chen523@163.com。

【通讯作者】 李林(1953-), 教授, 博士生导师, 主要研究方向: 神经药理学, E-mail: linlixw@126.com。

1 精神分裂症阳性症状和阴性症状动物模型及行为学检测

精神分裂症的阳性症状通常表现为幻觉、妄想、联想散漫、兴奋、夸大、猜疑被害、敌对性等亢进式行为。而阴性症状则包括思维贫乏、情感淡漠、意志缺乏等,这些症状常导致患者与社会脱离,严重时造成患者自杀。精神分裂症的动物模型在一定程度上模拟了这些症状,以下对阳性症状以及阴性症状的动物模型做一介绍。

1.1 多巴胺受体激动剂所致的阳性症状动物模型

多巴胺在大脑内广泛存在,研究证明,黑质纹状体的多巴胺功能紊乱是导致精神分裂症阳性症状的主要因素^[3]。第一代抗精神病药物是通过拮抗 D₂ 型多巴胺受体(D₂受体)来发挥抗精神分裂症的作用。安非他明或甲基苯丙胺诱导的快速运动行为模型是用于模拟精神分裂症阳性症状最成熟的模型之一。安非他明是间接性的多巴胺受体激动剂,可以通过阻断多巴胺再摄取来增加突触间隙多巴胺水平。临床有效的抗精神分裂症药物能够抑制安非他明诱导的快速运动行为,可以作为该模型的阳性对照药^[4]。但需要指出的是,如果一个药物仅仅是 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体阻断剂,它也能抑制安非他明诱导的快速运动行为,但这样的药物并没有抗精神分裂症的作用。因此,该模型的缺点是进行抗精神分裂症药物活性筛选时可能会产生一些假阳性。

1.2 条件躲避反射模型

条件躲避反射模型模拟了精神分裂症的阳性症状。一般情况下,动物可以建立声音信号和足底电击之间的条件反射,利用穿梭试验箱进行实验^[5]。例如:使动物先听到声音信号,相隔一段时间后,给予其足底电刺激,建立起条件反射后,动物即会在穿梭试验箱中完成“躲避”的穿梭,即:听到声音信号但没有足底电击时完成穿梭。但是,给予精神分裂症药物后,动物不能够再次完成该反应,而是在声音信号以及足底电击后才会完成“逃跑”反应。这种条件反射的消失现象可以作为精神分裂症药物的筛选指标^[6]。并且,实验证实,抗抑郁等其他精神活性物质,不具备此特性。因此,该动物模型可用于抗精神分裂症药物的筛选。

1.3 NMDA 受体拮抗剂所致的精神分裂症动物模型

N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid,

NMDA)受体拮抗剂,如氯胺酮、苯环己哌啶(phencyclidine, PCP)、地卓西平马来酸盐(MK-801)等,能够使动物产生类似精神分裂症的症状,由此,科学家们提出了精神分裂症的谷氨酸能假说^[7]。Guo 等^[8]的研究指出,NMDA 受体所介导的信号通路异常可能是精神分裂症发病的因素之一。因此,可以通过给予 NMDA 受体拮抗剂诱导类似精神分裂症的运动效应,建立谷氨酸能通路干扰的动物模型。

实验表明,给予 NMDA 受体拮抗剂后,动物可以表现出类似精神分裂症的一些行为症状,包括多动、刻板动作增加、认知障碍和感觉运动门控的异常以及社会交往的退缩。Neilla 等^[9]的研究显示,单次注射 NMDA 受体拮抗剂 MK-801 能够引起两大主要精神运动行为:阳性症状的快速移动、阴性症状的运动亢进和刻板行为。Pedersen 等^[10]的研究显示,PCP 同样能够通过拮抗 NMDA 受体制备精神分裂症阴性症状的动物模型。

NMDA 受体模型作为能够模拟精神分裂症阴性症状的动物模型被广泛使用,但是由于此模型仅作为谷氨酸能受体的阻断剂,不能解释基因、环境等因素对精神分裂症的共同作用,因此应用受到一定的限制。

1.4 神经发育相关的模型

应用神经发育的手段对动物进行造模,一般能够模拟精神分裂症发病的过程,并能够对整个过程进行监测,比较有利于观察病程的发展。应用较早的是新生大鼠的腹侧海马损伤模型,此模型被认为与大脑神经元的树突改变有关,海马的损伤破坏了皮质相关的神经环路^[11]。在该模型中,大鼠在青春期前即出现社会交往的退缩以及糖水偏好的减弱^[12]。另一个较为成熟的神经发育模型是产前子宫注射聚肌苷酸胞嘧啶核苷酸(poly I:C)或细菌内毒素脂多糖,该模型最终可导致子代对 MK801 的敏感性加强,以及引发社会交往退缩和糖水偏好减弱的拟精神分裂症阴性症状,并伴有认知方面的障碍,提示孕期感染可能是后代精神发育的危险因素^[13]。

1.5 基因相关模型

基因相关的精神分裂症模型不仅能够从表型上模仿精神分裂症的症状,也更容易让研究者从发病机制和遗传学方面探索精神分裂症的本质。目前,对于基因的研究很多,较为明确的基因模型有 NR-1

敲除的大鼠模型。NR-1 是与 NMDA 受体密切相关的基因, NR-1 敲除后, 大鼠能够表现出较为全面的拟精神分裂症的症状, 包括社会退缩和情感淡漠的阴性症状和相关认知障碍^[14]。精神分裂症断裂基因 DISC1 是在荷兰人的精神类疾病家族中发现的基因^[15], 对其机制的研究表明, DISC1 基因功能复杂, 参与 200 多种蛋白相关的信号通路^[16]。DISC1 基因敲除鼠表现出了很好的拟精神分裂症的症状, 对该模型的研究开阔了研究者对于精神分裂症机制认识的思路。

1.6 阳性症状和阴性症状行为学检测

阳性症状中的快速移动和刻板行为经常用旷场行为学进行测试。Grace 等^[17]的研究显示, 在甲基苯丙胺急性大剂量(10 mg/kg)造模后, C57BL/6 小鼠在旷场中的移动距离显著增加。Steed 等^[18]应用甲基苯丙胺引起模型动物快速移动行为, 并在此模型上检测 5-HT 受体拮抗剂在阻断精神分裂症阳性症状中的作用。

人类精神分裂症的阴性症状主要包括社会退缩、情感淡漠和焦虑情绪。在行为测量上, 常用社交行为试验、三室社交行为试验来考察模型动物的社会退缩和情感淡漠; 用强迫游泳试验、悬尾试验和糖水偏好测试来检测模型动物的抑郁状态; 用高架十字迷宫、明/暗实验箱和旷场行为学来测试模型动物的焦虑状况^[19]。

2 认知相关模型及行为学评价

2.1 前置脉冲抑制模型

感觉门控的前脉冲抑制 (prepulse inhibition, PPI) 现象是指: 在一个能够引起惊反应的强刺激之前给予一个弱的刺激, 再次给予相同强刺激时原本的惊反映明显减小的现象。这种现象说明了对于知觉信息加工的一种保护作用, 同时也涉及对运动功能的调节。感觉门控通道受损广泛存在于人类及哺乳动物, 由于前置脉冲抑制是精神分裂症患者稳定存在和可在动物身上复制的表型, 因此能够成为精神分裂症的动物模型^[20]。

在啮齿类动物体内, PPI 的损害可以通过多巴胺受体激动剂(安非他明或阿普吗啡)、5-HT 受体激动剂以及 NMDA 受体拮抗剂(PCP)来造模^[21]。几乎所有临床有效的抗精神分裂症药物均可以在动物模型中逆转 PPI 损害。一些非抗精神分裂症的精神类药物在动物模型中并不能逆转 PPI 损害, 这说

明与快速运动行为模型相比, PPI 模型出现假阳性的可能性大大降低。

2.2 潜伏抑制模型

潜伏抑制指的是在暴露于一个以不连续的方式呈现的刺激后对这个刺激的条件化联合的抑制^[22]。潜伏抑制说明了认知学习现象与精神分裂症密切相关。

精神分裂症病人存在潜伏抑制的缺失。由 Baruch 等在 1998 年首次报道^[23], 他们认为, 急性精神分裂症病人存在潜伏抑制缺失, 而药物治疗后的病人潜伏抑制恢复正常。并且精神分裂症病人所表现出的潜伏抑制异常是一种可以跨种系的在啮齿类动物的行为水平上表现出的认知障碍模式。

对脑内 DA 以及 NMDA 受体的药物性调节、损毁幼年鼠的海马以及孕期脂多糖注射等模型是三种常用的产生大鼠潜伏抑制异常的方法^[24], 因此, 研究潜伏抑制异常能够作为精神分裂症药物筛选的良好模型。

2.3 认知行为学评价

认知障碍在精神分裂症动物模型中广泛存在, 包括上面介绍的基因模型以及神经发育模型中。值得一提的是, 认知的改变在不同模型中的表现不尽相同, 研究者应该区分认知行为学所关注的重点。欲将动物模型的认知行为有效地转换成对临床有意义的结果, 需要选择合理的行为学评价方法。

目前报道较多的认知行为评价方法包括: 八臂迷宫测试/T-迷宫测试用来反映工作记忆能力^[25]; 新物体识别试验反映对物体识别记忆能力^[26]; 注意定势转移试验反映逆反学习能力^[27]; 寻找试验反映延迟学习能力; Y-迷宫测试反映短时记忆能力^[28]; 条件恐惧学习测试反映联系记忆或线索学习能力^[29]; Morris 水迷宫测试检测空间学习能力^[30], 上述方法均是精神分裂症动物模型中较为常用的测试认知行为的方法。

3 展望

切实有效的动物模型以及相应的行为学检测方法在候选化合物的筛选和临床前药效学研究中至关重要。在精神分裂症药物研发新策略方面有两点关键因素: (1) 疾病模型应具有概念的可靠性, 即应建立在已知的神经递质、基因以及环境等风险因素的基础上; (2) 对表型的评价应该是可转化的, 这意味着行为学的评价应与临床密切相关。模拟精

精神分裂症复杂的表型是很大的挑战,因为很多疾病的特点是只能在人身上表现出来的。因此,一个模型不完全概括疾病特点也是有用的。通过在可靠的模型上评价化合物,化合物的筛选效率将提高并减少药物研发过程中的损耗。研究者们可以应用可靠的动物模型,发现能够控制甚至治疗精神分裂症的有效药物。在进行动物实验时,应根据研究的需要建立不同的动物模型并选取恰当的行为学检测方法,以得到对临床有指导意义的结果。

参考文献:

- [1] Mouri A, Nagai T, Ibi D, et al. Animal models of schizophrenia for molecular and pharmacological intervention and potential candidate molecules [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 53: 61–74.
- [2] Pratt J, Winchester C, Dawson N, et al. Advancing schizophrenia drug discovery: optimizing rodent models to bridge the translational gap [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(7): 560–579.
- [3] Usun Y, Eybrard S, Meyer F, et al. Ketamine increases striatal dopamine release and hyperlocomotion in adult rats after postnatal functional blockade of the prefrontal cortex [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 256: 229–237.
- [4] Assié MB, Dominguez H, Consul-Denjean N, et al. In vivo occupancy of dopamine D2 receptors by antipsychotic drugs and novel compounds in the mouse striatum and olfactory tubercles [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2006, 373(6): 441–450.
- [5] 束庆, 段直光, 胡刚. 多巴胺在精神分裂症阳性症状中的心理机制: 新近理论和研究进展 [J]. *科学通报*, 2012, 57(35): 3384–3398.
- [6] Jash R, Chowdary KA. Ethanolic extracts of *Alstonia Scholaris* and *Bacopa Monniera* possess neuroleptic activity due to anti-dopaminergic effect [J]. *Pharmacognosy Res*, 2014, 6(1): 46–51.
- [7] Pallare MA, Nadal RA, Silvestre JS, et al. Effects of ketamine, a noncompetitive NMDA antagonist, on the acquisition of the lever-press response in rats [J]. *Physiol Behav*, 1995, 57(2): 389–392.
- [8] Guo XC, Hamilton P, Reish NJ, et al. Reduced expression of the NMDA receptor-interacting protein SynGAP causes behavioral abnormalities that model symptoms of schizophrenia [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(7): 1659–1672.
- [9] Neilla JC, Hartea MK, Haddad PM, et al. Acute and chronic effects of NMDA receptor antagonists in rodents, relevance to negative symptoms of schizophrenia: a translational link to humans [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(5): 822–835.
- [10] Pedersen CS, Sørensen 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.
- [11] Lazcano Z, Solis O, Díaz A, et al. Dendritic morphology changes in neurons from the ventral hippocampus, amygdala and nucleus accumbens in rats with neonatal lesions into the prefrontal cortex [J]. *Synapse*, 2015, DOI 10.1002.
- [12] Tsenga KY, Chambersb RA, Lipskac BK. The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 204(2): 295–305.
- [13] Meyer U, Nyffeler M, Schwendener S, et al. Relative prenatal and postnatal maternal contributions to schizophrenia-related neurochemical dysfunction after in utero immune challenge [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(2): 441–456.
- [14] Featherstone RE, Shin R, Kogan JH, et al. Mice with subtle reduction of NMDA NR1 receptor subunit expression have a selective decrease in mismatch negativity: Implications for schizophrenia prodromal population [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 73: 289–295.
- [15] Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia [J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(9): 1415–1423.
- [16] 任君, 赵天, 韩玉英, 等. DISC1 基因及其编码蛋白的结构功能与精神分裂症的相关研究 [J]. *生理科学进展*, 2014, 45(6): 442–447.
- [17] Grace CE, Schaefer TL, Herring NR, et al. Effect of a neurotoxic dose regimen of (+)-methamphetamine on behavior, plasma corticosterone, and brain monoamines in adult C57BL/6 mice [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2010, 32(3): 346–355.
- [18] Steed E, Jones CA, McCreary AC. Serotonergic involvement in methamphetamine-induced locomotor activity: a detailed pharmacological study [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 220(1): 9–19.
- [19] Miyamoto Y, Nitta A. Behavioral phenotypes for negative symptoms in animal models of schizophrenia [J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 126(4): 310–320.
- [20] Geyer MA, Krebs-Thomson K, David L, et al. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001, 156(2–3): 117–154.
- [21] 李量, 李楠欣. 建立新一代的精神分裂症动物模型 [J]. *心理科学进展*, 2008, 16(3): 399–403.
- [22] 李晓白, 方贻儒, 王祖承, 等. 精神分裂症动物模型研究进展 [J]. *上海精神医学*, 2004, 16(3): 184–186.
- [23] Baruch I, Hemsley DR, Gray JA. Differential performance of acute and chronic schizophrenics in a latent inhibition task [J]. *J Nerv Ment Dis*, 1998, 176(10): 598–606.
- [24] 邵枫, 王玮文, 刘美, 等. 精神分裂症的潜伏抑制动物模型 [J]. *心理科学进展*, 2008, 16(3): 392–398.
- [25] Spieker EA, Astur RS, West JT, et al. Spatial memory deficits in a virtual reality eight-arm radial maze in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2012, 135(1–3): 84–89.

- [26] Yang SS, Huang CL, Chen HE, et al. Effects of SPAK knockout on sensorimotor gating, novelty exploration, and brain area-dependent expressions of NKCC1 and KCC2 in a mouse model of schizophrenia [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2015, 61: 30–36
- [27] Pedersen CS, Goetghebuerl P, Dias R. Chronic infusion of PCP via osmotic mini-pumps: A new rodent model of cognitive deficit in schizophrenia characterized by impaired attentional set-shifting (ID/ED) performance [J]. J Neurosci Methods, 2009, 185(1): 66–69.
- [28] Lainiola M, Procaccini C, Linden AM. mGluR3 knockout mice show a working memory defect and an enhanced response to MK-801 in the T- and Y-maze cognitive tests [J]. Behav Brain Res. 2014, 266: 94–103.
- [29] Qiao J, Gao J, Shu Q, et al. Long-lasting sensitization induced by repeated risperidone treatment in adolescent Sprague-Dawley rats: A possible D2 receptor mediated phenomenon [J]. Psychopharmacology (Berl), 2014, 231(8): 1649–1659.
- [30] Fajnerová I, Rodríguez M, Leveík D, et al. A virtual reality task based on animal research-spatial learning and memory in patients after the first episode of schizophrenia [J]. Front Behav Neurosci, 2014, 8: 1–15.

[修回日期]2015-08-10

简 讯

《中国实验动物学报》《中国比较医学杂志》 入编“中文核心期刊要目总览”

《中文核心期刊要目总览》是学术界对某类期刊的定义,一种期刊等级的划分。它的对象是中文学术期刊。是根据期刊影响因子等诸多因素所划分的期刊。中文核心期刊是北京大学图书馆联合众多学术界权威专家鉴定,目前受到了学术界的广泛认同。从影响力来讲,其等级属同类划分中较权威的一种。按照惯例,北大核心期刊每四年由北大图书馆评定一次,并出版《北大核心期刊目录要览》一书。

2014 年版核心期刊定量评价体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、他引影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量、论文被引指数、互引指数等 12 个评价指标,涉及期刊 14,728 余种。经过定量评价和定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出 1983 种核心期刊。

经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审:

《中国实验动物学报》入编《中文核心期刊要目总览》2014 年版(即第七版)之生物科学类的核心期刊;

《中国比较医学杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2014 年版(即第七版)之综合性医药卫生的核心期刊。

《中国实验动物学报》《中国比较医学杂志》编辑部