

DOI: 10.13376/j.cbls/2023062

文章编号: 1004-0374(2023)04-0529-09

MK-801诱导小鼠精神分裂症阳性症状的研究进展

徐进伟, 李姚浩, 田碧清, 刘海鹰, 王文挺*

(空军军医大学基础医学院神经生物学教研室, 西安 710068)

摘要: 精神分裂症是一种有重大社会影响的精神疾病, 阳性症状如思维紊乱和行为异常是其典型表现之一, 严重影响患者工作生活, 甚至给社会带来危害, 因此对阳性症状的研究十分重要。目前, 大量研究表明 N-甲基-D-天门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体功能低下可能是导致精神分裂症的重要原因。地卓西平 (MK-801) 是一种 NMDA 受体非竞争性拮抗剂, 可以通过阻滞 NMDA 受体导致受体功能减退, 并通过与多种神经递质相互作用诱发小鼠表现出精神分裂症样阳性症状。该文对精神分裂症谷氨酸假说进行介绍, 然后基于 MK-801 诱导小鼠精神分裂症模型, 从 MK-801 构建模型的特点、给药方式、常见阳性症状表现和可能涉及的作用机制对近些年的文献进行综述, 以期对精神分裂症阳性症状的机制研究及动物模型构建提供了重要的参考依据。

关键词: 精神分裂症; 阳性症状; NMDA; MK-801; 作用机制

中图分类号: R749.3 **文献标志码:** A

Research progress of MK-801 induced positive symptoms of schizophrenia in mice

XU Jin-Wei, LI Yao-Hao, TIAN Bi-Qing, LIU Hai-Ying, WANG Wen-Ting*

(Department of Neurobiology, School of Basic Medicine, Air Force Medical University, Xi'an 710068, China)

Abstract: Schizophrenia is a mental disorder with significant social impact. As one of the major typical symptoms, positive symptoms, such as disordered thinking and abnormal behavior, seriously affect the work and life of patients and even bring harm to society. Recently, many studies have shown that N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor hypofunction is a potentially important cause of schizophrenia. Dizocilpine (MK-801) is a non-competitive antagonist of NMDA receptors, which can cause receptor dysfunction by blocking NMDA receptors and induce positive symptoms of schizophrenia in mice by interacting with different neurotransmitters. In this paper, we introduce the glutamate hypothesis of schizophrenia, and then, review the characteristics of the MK-801 induced schizophrenia mouse model, including administration modes, common positive symptoms, and possible mechanisms of action in recent years. These contents serves as a crucial point for comprehending the mechanisms underlying positive symptoms in schizophrenia and developing animal models.

Key words: schizophrenia; positive symptoms; NMDA receptor; MK-801; mechanism

精神分裂症 (Schizophrenia) 是一种以阳性症状 (幻觉、妄想、思维紊乱和行为异常)、阴性症状 (感情平淡、社交退缩) 和认知症状 (学习记忆和注意力障碍) 为主要表现的神经发育障碍类精神疾病, 影响全球近 1% 的人口^[1]。虽然在精神分裂症的最新研究和临床治疗中, 阴性症状和认知障碍越来越受到人们的关注^[2-3], 但阳性症状是精神分裂症最

核心的症状, 相比于阴性症状和认知症状, 阳性症状出现较早, 表现明显, 是早期诊断的重要指标^[4]。

收稿日期: 2022-07-17; 修回日期: 2022-08-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(822715772); 陕西省重点产业创新链项目(2023-ZDLSF-47)

*通信作者: E-mail: wwt0657@fmmu.edu.cn

另一方面,阳性症状不仅严重降低患者生活质量,而且会诱发患者出现危害社会行为,是导致大众对精神分裂症患者产生歧视的重要原因。精神分裂症患者的终生自杀率约为10%,而阳性症状如妄想表现突出的精神分裂症患者自杀行为更多^[5]。并且临床上常用的抗精神分裂症药物仅对一部分患者的阳性症状有效^[6],现有的药物还会导致肥胖、糖尿病和代谢综合征等副作用,增加了患者的痛苦和死亡率^[7],因此针对精神分裂症阳性症状的研究非常重要。目前,人们对精神分裂症的病理机制研究主要集中于多巴胺和谷氨酸能神经元传递功能受损上,其他神经递质如 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、乙酰胆碱的异常以及氧化应激、基因突变和蛋白质磷酸化改变都被证实会对精神分裂症的发生产生影响。这些发现许多是利用动物模型进行深入研究而获得的,因此,精神分裂症的动物模型对其病理机制的解析至关重要。

1 精神分裂症动物模型研究介绍

常见的精神分裂症动物模型包括发育模型、基因模型和药物模型三大类^[8]。发育模型认为精神分裂症发病风险增加是疾病发作前由遗传和环境因素共同引起的脑神经异常发育的结果。例如,通过对围产期母鼠和产后仔鼠进行干预,会导致仔鼠成年后出现精神分裂症样表现^[9]。基因模型认为精神分裂症具有高度的遗传性,基因组研究已经确定了数百个与精神分裂症相关的候选基因^[10]。其中,染色体22q11.2的缺失^[11]以及DISC1基因突变^[12]与精神分裂症最为密切,常用来构建小鼠基因修饰模型。药物模型是最常见的精神分裂症动物模型,最常用的药物为多巴胺受体激动剂(如苯丙胺和阿扑吗啡)和NMDA受体非竞争性拮抗剂(如苯环利定、氯胺酮和MK-801)^[8]。多巴胺受体激动剂是最早用来构建精神分裂症动物模型的药物,因其主要诱导阳性症状,对于阴性症状及认知障碍症状模拟较少,因此被认为对精神分裂症的模拟不充分^[13]。20世纪80年代后,临床研究和动物模型研究提示精神分裂症与脑内谷氨酸传递受损密切相关,由此人们提出了谷氨酸假说,认为NMDA受体可能是精神分裂症的关键分子^[14]。支持该假说的证据包括:临床发现,NMDA受体阻滞剂在健康个体中即可诱导出类似于精神分裂症患者的阳性、阴性和认知障碍症状,并可加剧精神分裂症患者原有的症状^[15];抗NMDA受体脑炎会导致NMDA受体功能低下,患

者会表现出典型的精神分裂症样症状,如幻觉、妄想等^[16],而这进一步说明NMDA受体功能障碍可能参与精神分裂症的发生发展;实验室动物研究也表明NMDA受体非竞争性拮抗剂可以同时诱发阳性、阴性和认知障碍症状,目前已被广泛用于精神分裂症的研究^[17]。

2 MK-801构建精神分裂症小鼠模型

目前用于构建精神分裂症动物模型的NMDA受体非竞争性拮抗剂主要包括苯环利定、氯胺酮和MK-801三种。相比于其他两种药物,MK-801对NMDA受体的抑制作用更强^[18],也具有更高的亲和力与特异性^[19]。因此,其更适合用于模拟NMDA受体功能减退诱导的精神分裂症模型。MK-801可以模拟精神分裂症典型的阳性症状、阴性症状和认知障碍症状,被认为是最好的精神分裂症造模药物之一^[20]。给予MK-801的动物会表现出与精神分裂症患者相似的症状和神经改变,这些症状和神经改变被广泛用于精神分裂症的研究^[21]。

MK-801构建精神分裂症小鼠模型主要通过全身给药和脑内局部给药,两种给药方式可诱发相同的行为,也可诱发不同的行为^[22]。NMDA受体广泛分布于中枢神经系统^[23],全身给药操作方便,能拮抗全脑NMDA受体。相比于全身给药,脑内局部注射能减少MK-801对非目标脑区NMDA受体的拮抗作用,有利于对特定脑区的研究,也可用来比较不同脑区给药产生的差异^[24]。通过对全身给药和脑内局部给药诱发行为的对比,也能用于判断目标脑区是否与行为相关^[25]。

虽然通过MK-801构建精神分裂症模型已较为成熟,但对于给药时间和用药浓度方面尚无统一标准。在时程方面,MK-801诱导精神分裂症小鼠模型包括急性模型和慢性模型两种:急性模型常在实验开始前30 min注射MK-801^[26-27],部分实验也用到40 min^[28]和3 h^[29]等时长;慢性模型常见连续给药时长有7 d^[30-31]和14 d^[32-33]等,部分实验也用到8 d^[20]。急性模型的病理改变与首发精神分裂症患者早期机体的变化情况非常相似,而慢性模型则能更好地模拟精神分裂症患者的长期临床症状^[15]。在浓度方面,不同实验所选取MK-801的浓度不一,这可能与小鼠品系、给药时长和诱发行为等因素不同有关。常用浓度范围多在0.1 mg/kg^[34]~1 mg/kg^[32]之间,一般多采取高浓度急性给药和低浓度慢性给药的方式。在性别方面,考虑到雌性小鼠体内性激素的变

化会对行为和神经化学指标产生较大影响,因此在实验中多使用雄性小鼠^[35]。

神经发育假说认为精神分裂症最初起源于产前及围产期大脑的异常发育,许多发育早期的有害因素会导致精神分裂症的发病风险增加^[36]。研究表明,围产期短暂的NMDA受体阻断会导致前额叶皮层、杏仁核和海马等与精神分裂症高度相关的脑区出现明显改变,在小鼠成年后会表现出精神分裂症样症状^[37]。因此,有实验通过向新生小鼠慢性注射0.1 mg/kg MK-801^[38]或通过围产期一次性注射1 mg/kg MK-801结合断奶后社会隔离^[37]构建精神分裂症模型。

3 MK-801诱导精神分裂症阳性症状

阳性症状是精神分裂症患者在发病阶段表现最明显的症状,是指在正常生长发育过程中不会出现的一些非典型症状^[39]。阳性症状出现较早且社会影响较大,对于阳性症状的研究一方面可促进疾病的早期诊断,另一方面对于改善患者的生活质量、减少自杀风险也至关重要。精神分裂症患者的阳性症状通常包括幻觉、妄想、思维紊乱和行为异常^[39]。目前评估阳性症状常使用PANSS阳性量表,除此之外,ICD-11和DSM-5也分别有各自阳性症状的评估方式^[40]。

在小鼠模型中,MK-801一定程度上模拟了精神分裂症的亢进式阳性症状,主要包括运动功能改变和刻板行为^[41]。相比于阴性症状和认知症状,阳性症状更加外显,可被用作评估造模是否成功的首要表现。

3.1 运动功能改变

MK-801诱导小鼠运动功能改变主要包括运动增加和平衡功能减退。运动增加是精神分裂症小鼠模型稳定出现的阳性症状表型,在检测小鼠模型的阳性症状时,大多都会出现运动增加表现^[32-33]。但也有研究报道,在幼鼠产后第10天给予0.5 mg/kg MK-801处理时,小鼠在旷场中的运动状态不受干扰,未出现明显的运动增加表现^[42]。

检测运动增加行为一般会将小鼠置于旷场(open field)中,使用摄像头记录小鼠在中央区域和靠近箱壁区域的运动情况。通过小鼠在箱体内运动的总距离和移动速度等指标可以反映小鼠大脑功能的异常变化^[43]。MK-801暴露组小鼠在旷场中的总运动距离明显增加,移动速度加快,表现为一种运动活跃的状态^[44]。

小鼠的平衡功能可通过转棒实验检测,转棒实验中小鼠在旋转杆上停留时间的长短常用于衡量运动平衡功能,停留时间越短则小鼠的平衡功能越差。与对照组相比,MK-801暴露组小鼠在转棒上停留的时间明显缩短^[45]。转棒试验中小鼠的不平衡性被认为是一种“非多巴胺依赖性”的运动功能障碍,可由MK-801诱发^[46]。小鼠的平衡功能还可以通过在旷场中的跌倒(fall)行为评估,即记录小鼠在水平移动或是在站立时失去平衡的次数来评估小鼠的平衡功能,跌倒次数越多,小鼠的平衡性越差^[47]。

3.2 刻板行为

刻板行为是一种重复、无目的、有节奏的行为,被认为是包括精神分裂症在内多种精神疾病的共同症状^[48]。刻板行为的检测方法为MK-801给药后视频记录小鼠的行为,然后分析评定小鼠在一定时间内总共完成的刻板动作^[49]。刻板行为采用改进的分级强度量表进行记录,量表分为0~4共5种表现,其中0=无刻板行为、1=刻板行为不明确、2=刻板行为存在、3=刻板行为强烈、4=刻板行为强烈且持续^[50]。

MK-801诱导的刻板行为包括头部摆动(head swings)、站立(rearing)、转圈(circling)、嗅探(sniffing)、舔食(licking)、撕咬(biting)、啃咬(gnawing)、挖掘(digging)和理毛(grooming)等^[51-52]。MK-801会使小鼠大部分的刻板行为增加,但却会导致站立行为减少,表示MK-801能降低小鼠的探索活动^[47]。

给予MK-801后小鼠的平衡受损和刻板行为会导致小鼠出现特定的运动表现,可以通过步态试验对两种行为进行检测。在步态试验中小鼠后腿的步幅显著增加,而在步距角和站姿宽度方面没有改变^[53]。

以上所提及的刻板行为在不同小鼠模型上的表现有差异,可同时表现出来,也可以仅表现出其中的一个或几个,这可能与小鼠的品系和MK-801的给药浓度等因素有关。

4 MK-801诱导精神分裂症阳性症状的机制研究

MK-801非竞争性抑制NMDA受体诱发精神分裂症属于谷氨酸假说的范畴,MK-801用药后作用于NMDA受体使受体功能减退,阻断神经传递作用^[19]。但NMDA受体分布广泛,其激活引起的Ca²⁺作为第二信使参与众多信号通路,作用机制复杂。目前,MK-801诱导精神分裂症阳性症状的机制尚不完全清楚。

在小鼠模型中, MK-801 介导的 NMDA 受体功能减退可能通过与多巴胺能神经元、GABA 能神经元和胆碱能神经元的相互作用, 或者通过诱发氧化应激、脱髓鞘以及改变基因和磷酸化表达等方式导致阳性症状。

4.1 多巴胺假说

自从发现氯丙嗪可以治疗精神分裂症后, 人们研究的重心便一直集中在多巴胺功能障碍上, 多巴胺假说也是最早提出的精神分裂症假说, 是研究精神分裂症阳性症状和治疗的基础^[54]。假说认为促进多巴胺能神经传递的药物如苯丙胺可以在健康个体身上诱发精神分裂症症状, 并加剧精神分裂症患者的症状^[55]。但也有研究发现, 精神分裂症患者的多巴胺系统可能是正常的, 很可能是控制多巴胺系统的传入系统被破坏, 间接影响到多巴胺系统的功能^[56], 这可能是 MK-801 通过 NMDA 受体影响多巴胺系统的机制之一。众多的研究表明谷氨酸和多巴胺之间存在一定的联系, NMDA 受体功能减退会导致谷氨酸系统和多巴胺系统之间的平衡被打破, 拮抗 NMDA 受体会使皮质 GABA 中间神经元对中脑谷氨酸能神经元的抑制不足, 进而刺激纹状体多巴胺能神经元, 促进多巴胺的释放^[55]。急性 MK-801 给药可以使前额叶皮层多巴胺能神经元的多巴胺释放增多^[57], 慢性 MK-801 给药也有类似的效果, 两种给药方式均会使小鼠多巴胺释放增加^[58], 过多的多巴胺会使小鼠表现出亢进式的阳性症状。

4.2 GABA假说

GABA 假说认为脑内 GABA 途径功能障碍是精神分裂症的发病机制之一^[59]。研究发现, 精神分裂症患者 GABA 膜转运蛋白表达水平较低, GABA 能中间神经元的密度较低, 患者脑脊液中 GABA 的浓度也有所降低^[60]。GABA 是中枢神经系统主要的抑制性神经递质, 神经元活动的兴奋/抑制 (excitation/inhibition, E/I) 平衡主要通过谷氨酸的兴奋性作用和 GABA 的抑制性作用相互协调实现的^[61], GABA 信号传导障碍导致 E/I 失衡是精神分裂症的关键病理机制^[62], 恢复 E/I 平衡状态可以缓解精神分裂症阳性症状表现^[63]。研究表明, MK-801 会优先靶向阻断 GABA 能小清蛋白 (parvalbumin, PV) 阳性中间神经元上的 NMDA 受体, 导致 GABA 能神经元功能降低, 对锥体神经元的抑制性作用减少, 随后由于去抑制作用增加锥体细胞放电, 兴奋性增加^[47]。MK-801 诱导的小鼠运动活性增高在很大程度上取决于 PV 阳性神经元的作用, 而不是锥

体神经元^[64]。另外, NMDA 受体功能减退会导致 PV 表达减少, PV 阳性神经元活性降低^[19, 65], 进一步削弱 GABA 能神经元的功能。MK-801 还会显著下调包括 GAD65、SYNPR、DBI、GAT3、SN1 和 CPT1A 在内的多种 GABA 相关蛋白, 这些分子参与 GABA 合成、释放、再摄取和补充的过程, 用以维持 GABA 的功能和稳态^[42]。谷氨酸脱羧酶 65 (GAD 65) 和谷氨酸脱羧酶 67 (GAD 67) 是两种 GABA 合成酶, MK-801 会降低 GAD 65 和 GAD 67 的表达水平, 导致 GABA 在脑内合成减少, 抑制作用减弱, 出现阳性症状^[66]。

4.3 胆碱能假说

胆碱能假说认为胆碱能信号传递障碍会导致精神分裂症, 临床研究发现精神分裂症患者脑内胆碱能神经元的传递功能出现紊乱^[6]。胆碱对于神经系统的发育和功能至关重要, 发育模型证实由于饥饿等因素导致孕母胆碱缺乏会增加后代精神分裂症的患病概率, 人为补充富含胆碱的食物则会降低这一概率^[67]。通过对吸烟者的研究也发现, 60%~80% 的精神分裂症患者为吸烟者, 这可能由于吸烟后烟草中的尼古丁作用于胆碱受体能缓解精神分裂症相关症状和服用药物的副作用, 精神分裂症患者多会通过吸烟来缓解自身的症状^[68-69]。MK-801 对 NMDA 受体的阻断作用会增加对尼古丁的依赖^[70]。并且 MK-801 会提高小鼠乙酰胆碱酯酶和单胺氧化酶的活性, 提示 MK-801 的作用机制可能与胆碱能神经元改变相关^[71]。胆碱能和多巴胺能系统之间存在相互作用, 乙酰胆碱可以通过乙酰胆碱受体调节多巴胺的神经传递, 进而诱导精神分裂症阳性症状^[72]。针对胆碱能传递障碍, 胆碱能受体激动剂咕诺美林 (xanomeline) 可以改善患者和动物模型的精神分裂症样症状^[73]。产前母鼠补充胆碱也可以缓解仔鼠成年后 MK-801 诱导的运动功能亢进症状^[74]。另外, 通过抑制乙酰胆碱酯酶, 增加乙酰胆碱的含量能改善患者视幻觉方面的阳性症状表现^[75]。

4.4 氧化应激假说

中枢神经系统氧化应激作用可能与精神分裂症的发病相关。超氧化物歧化酶 (SOD) 活性降低和丙二醛 (MDA) 含量增加可用作氧化应激的生物标志, MK-801 处理组小鼠血清中的 SOD 活性降低, MDA 含量增加, 提示存在氧化应激反应^[76]。氧化应激会损坏神经髓鞘, 进而导致神经网络连接异常, 因此, 髓鞘异常引起的白质损伤可能是精神分裂症的重要病理变化^[41]。MK-801 可通过降低沉默信息调节因

子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达导致氧化应激^[45], 其中 BDNF 表达下降可增强谷氨酸能传递, 减少 GABA 能传递, 从而改变中枢神经系统 E / I 平衡, 间接诱发阳性症状^[77]。喹硫平是一种非典型抗精神病药物, 可以通过上调脑内 BDNF 和髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 的表达水平, 改善 MK-801 诱导的阳性症状^[41]。另外, MK-801 介导的氧化应激和膜脂质改变还会通过破坏 ATP 酶影响神经细胞膜电位、渗透平衡和能量供应^[78]。神经活动会消耗大量 ATP, 突触能量供应不足会导致突触传递功能受损, 并最终导致大脑功能和行为异常^[79]。针对氧化应激假说, 抗氧化药物可以通过缓解氧化应激作用来改善阳性症状, 白藜芦醇是一种抗氧化剂, 可以减少 MK-801 对小鼠大脑造成的氧化损伤, 保护组织免于 MK-801 诱导的神经变性, 改善小鼠的阳性症状表现^[32]。

4.5 基因和磷酸化改变

精神分裂症具有显著遗传性, 其遗传率估计为 80%, 同卵双胞胎一致性为 45%, 众多基因改变被认为与精神分裂症相关, 最新的全基因组关联研究确定了 270 个与精神分裂症显著相关的基因位点^[80]。通过 RNA 测序研究人员发现, MK-801 处理组小鼠前额叶皮层的基因表达会发生改变, 进而影响应激反应以及前额叶皮层中突触和线粒体呼吸链等成分^[29]。MK-801 还可能通过调节 miRNA 实现对突触相关蛋白表达的调控, miRNA 可以通过结合 3'-非翻译区域 (3'UTR) 来抑制翻译和 (或) 促进 mRNA 的降解以抑制蛋白质表达, MK-801 处理组小鼠脑内不同位置的 miRNA 会上调或下调, 失调的 miRNA 靶向 GABA 能突触、多巴胺能突触和胆碱能突触的基因, 提示这些 miRNA 参与了这些通路的调控^[81]。另外, MK-801 还会下调 Wnt/ β -catenin 信号通路的基因表达, 通过影响多巴胺的传递功能诱导阳性症状产生^[82]。另外, 在大脑发育过程中, 遗传和表观遗传都起着至关重要的作用, 因此除了遗传改变之外, 表观遗传改变也参与精神分裂症的发病过程, 其中参与形成多巴胺、GABA 和胆碱等基因的甲基化会直接对疾病的发生产生影响^[83]。

在磷酸化方面, 磷酸化水平的上调或下调也会对阳性症状产生影响。MK-801 会抑制海马中 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 的磷酸化, CREB 是 BDNF 的上游转录因子, 抑制 CREB 磷酸化将下调 BDNF 表达^[45]。

额叶皮层中 Akt 和 ERK 信号通路与精神分裂症相关, MK-801 可诱导 Akt 和 ERK 信号通路的磷酸化水平增加^[84]。然而, 也有研究认为 MK-801 可以减少 ERK 的磷酸化, 这表明 NMDA 受体似乎可以分别刺激和抑制磷酸化途径, 其作用结果取决于 NMDA 受体激活的程度, 不同剂量的 MK-801 可能带来不同的影响^[85]。MK-801 还会使 CaMKII 和 PKC 等酶表达增加, 这些酶能靶向 NMDA 受体 NR1 亚基和 AMPA 受体 GluR1 亚基上许多磷酸化位点, 间接影响磷酸化^[86]。改善基因表达和减少磷酸化的药物可以减轻 MK-801 诱导的阳性症状, 例如山楂酸是一种具有神经保护作用的药物, 可以通过使前额叶皮层异常的磷酸化水平正常化来缓解阳性症状, 其他抗精神病药物也有类似降低磷酸化水平的效果^[84]。

5 总结和展望

MK-801 作为 NMDA 受体非竞争性拮抗剂, 在动物模型上能较好地模拟精神分裂症相关症状, 具有较高的特异性。针对人们较为关心的阳性症状, MK-801 在小鼠身上可以模拟出运动功能改变和刻板行为两种行为表型, 其中又包含多种不同的行为。针对 MK-801 诱导精神分裂症阳性症状的机制, 人们提出了包括多巴胺假说、GABA 假说、胆碱能假说和氧化应激假说在内的一系列假说, 一定程度上解释了相关行为, 完善了精神分裂症阳性症状的发病机制。MK-801 诱导小鼠精神分裂症阳性症状的作用机制总结见表 1。然而, MK-801 诱导的精神分裂症动物模型仍然存在一些问题。例如, 对于 MK-801 的给药时间和用药浓度至今尚无统一标准, 实验中有时即使给予相同的药物浓度, 所诱导的行为也有差异; 另外, 在构建精神分裂症动物模型过程中常用到雄性小鼠, 似乎雌性小鼠变异度更大, 这可能与雌性激素的分泌以及雌性小鼠对 MK-801 的代谢较慢有关, 但具体的机制尚待研究。MK-801 能同时诱导精神分裂症阳性、阴性和认知症状, 在动物模型上对精神分裂症的模拟较为充分, 并且与神经发育模型相结合, 通过围产期 MK-801 给药构建的小鼠模型, 能更全面地模拟生命初期基因和环境因素对精神分裂症患者产生的影响。目前, 基于 MK-801 小鼠模型探究精神分裂症的发病机制, 发掘能有效控制患者阳性、阴性和认知症状以及减少治疗过程中副作用的治疗手段, 研制具有谷氨酸激动剂作用的药物是目前研究的热点之一。

表1 MK-801诱导小鼠精神分裂症阳性症状的作用机制

假说	药物干预	分子效应	参考文献
多巴胺假说	急性MK-801 0.5 mg/kg (雄鼠) 0.1 mg/kg (雌鼠)	多巴胺释放增加	[57]
	慢性2周MK-801 0.3 mg/kg (雌鼠)	多巴胺释放增加	[58]
GABA假说	急性MK-801 0.25 mg/kg (雄鼠)	靶向阻断GABA能中间神经元上的NMDA受体	[47]
	慢性5天MK-801 0.01 mg/kg~1.0 mg/kg (雌鼠)	PV表达减少	[65]
	急性MK-801 0.5 mg/kg (雄鼠)	参与维持GABA功能和稳态的多种蛋白表达减少	[42]
	慢性13天MK-801 0.4 mg/kg (雄鼠)	GAD 65和GAD 67表达降低	[66]
胆碱能假说	急性MK-801 0.2 mg/kg (雄鼠)	乙酰胆碱酯酶和单胺氧化酶活性升高	[71]
氧化应激假说	慢性2周MK-801 0.5 mg/kg (雄鼠)	SOD活性降低, MDA含量增加	[76]
	慢性1周MK-801 1 mg/kg (雄鼠)	SIRT1和BDNF表达降低	[45]
	急性MK-801 1 mg/kg (雄鼠)	ATP酶活性降低	[78]
基因改变	急性MK-801 0.5 mg/kg (雄鼠)	突触和线粒体呼吸链相关基因表达改变	[29]
	慢性2周MK-801 0.2 mg/kg (雄鼠)	miRNA表达失调	[81]
	急性MK-801 0.5 mg/kg (雄鼠)	Wnt/ β -catenin信号通路表达下调	[82]
磷酸化改变	慢性1周MK-801 1 mg/kg (雄鼠)	CREB磷酸化水平下降	[45]
	急性MK-801 0.2 mg/kg (雄鼠)	Akt和ERK信号通路磷酸化水平增加	[84]
	慢性1周MK-801 0.25 mg/kg (雄鼠)	CaMKII和PKC等酶表达增加	[86]

精神分裂症是一种复杂的多因素疾病, 人们虽然对精神分裂症的发病机制有了一定的了解, 提出了众多假说, 也在此基础上研制了三代抗精神类药物。但由于精神分裂症发病机制的复杂性, 一些临床症状仍无法被现有的理论完美解释, 许多分子机制仍不清楚, 现有的药物在治疗阴性症状和认知障碍方面仍差强人意, 副作用较多, 急需新的治疗手段改善患者的症状。相信在不远的未来, 随着人们对精神分裂症研究的深入, 新的病理机制将会不断浮现, 新的治疗方式也将更完美地控制精神分裂症的发作, 为饱受精神分裂症折磨的患者带去福音。

[参 考 文 献]

- [1] Białoń M, Wąsik A. Advantages and limitations of animal schizophrenia models. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 5968
- [2] Wu Q, Wang X, Wang Y, et al. Developments in biological mechanisms and treatments for negative symptoms and cognitive dysfunction of schizophrenia. *Neurosci Bull*, 2021, 37: 1609-24
- [3] Galderisi S, Kaiser S, Bitter I, et al. EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 2021, 64: e21
- [4] McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-an overview. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77: 201-10
- [5] Sher L, Kahn RS. Suicide in schizophrenia: an educational overview. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55: 361
- [6] Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*, 2018, 23: 2087
- [7] Girdler SJ, Confino JE, Woesner ME. Exercise as a treatment for schizophrenia: a review. *Psychopharmacol Bull*, 2019, 49: 56-69
- [8] Winship IR, Dursun SM, Baker GB, et al. An overview of animal models related to schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 2019, 64: 5-17
- [9] Ľupták M, Michaličková D, Fišar Z, et al. Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. *World J Psychiatry*, 2021, 11: 277-96
- [10] Thyme SB, Pieper LM, Li EH, et al. Phenotypic landscape of schizophrenia-associated genes defines candidates and their shared functions. *Cell*, 2019, 177: 478-91.e20
- [11] Zinkstok JR, Boot E, Bassett AS, et al. Neurobiological perspective of 22q11.2 deletion syndrome. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6: 951-60
- [12] Uzuneser TC, Speidel J, Kogias G, et al. Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) overexpression and juvenile immune activation cause sex-specific schizophrenia-related psychopathology in rats. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 222
- [13] Rodrigues da Silva N, Gomes FV, Sonogo AB, et al. Cannabidiol attenuates behavioral changes in a rodent model of schizophrenia through 5-HT_{1A}, but not CB₁ and CB₂ receptors. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104749
- [14] Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, et al. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J Gen Physiol*, 2018, 150: 1081-105
- [15] Adell A. Brain NMDA receptors in schizophrenia and depression. *Biomolecules*, 2020, 10: 947
- [16] Hyun JS, Inoue T, Hayashi-Takagi A. Multi-scale understanding of NMDA receptor function in schizophrenia. *Biomolecules*, 2020, 10: 1172
- [17] Vales K, Holubova K. Animal model of schizophrenia from the perspective of behavioral pharmacology: effect of treatment on cognitive functions. *Neurosci Lett*, 2021,

- 761: 136098
- [18] Wallach J, Kang H, Colestock T, et al. Pharmacological investigations of the dissociative 'legal highs' diphenidine, methoxphenidine and analogues. *PLoS One*, 2016, 11: e0157021
- [19] Nakazawa K, Sapkota K. The origin of NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Pharmacol Ther*, 2020, 205: 107426
- [20] Shahzad S, Ahmad S, Madiha S, et al. Dizocilpine induced psychosis-like behavior in rats: a possible animal model with full spectrum of schizophrenia. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(6(Suppl)): 2423-7
- [21] Sun ZY, Gu LH, Ma DL, et al. Behavioral and neurobiological changes in a novel mouse model of schizophrenia induced by the combination of cuprizone and MK-801. *Brain Res Bull*, 2021, 174: 141-52
- [22] Hsiung MH, Huang WL, Kan LY, et al. The facilitating effect of MK-801 on inhibitory avoidance memory via mTOR signaling in the mouse hippocampus. *Behav Brain Res*, 2020, 389: 112630
- [23] Balu DT. The NMDA receptor and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Adv Pharmacol*, 2016, 76: 351-82
- [24] Lee J, Hudson MR, O'Brien TJ, et al. Local NMDA receptor hypofunction evokes generalized effects on γ and high-frequency oscillations and behavior. *Neuroscience*, 2017, 358: 124-36
- [25] Okada M, Fukuyama K, Ueda Y. Lurasidone inhibits NMDA receptor antagonist-induced functional abnormality of thalamocortical glutamatergic transmission via 5-HT(7) receptor blockade. *Br J Pharmacol*, 2019, 176: 4002-18
- [26] Kraeuter AK, Mashavave T, Suvarna A, et al. Effects of β -hydroxybutyrate administration on MK-801-induced schizophrenia-like behaviour in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 2020, 237: 1397-405
- [27] Rogóž Z, Waśik A, Lorenc-Koci E. Combined treatment with aripiprazole and antidepressants reversed some MK-801-induced schizophrenia-like symptoms in mice. *Pharmacol Rep*, 2018, 70: 623-30
- [28] Mutlu O, Páleníček T, Pinterová N, et al. Effects of the adipokinetic hormone/red pigment-concentrating hormone (AKH/RPCH) family of peptides on MK-801-induced schizophrenia models. *Fundam Clin Pharmacol*, 2018, 32: 589-602
- [29] Zhao J, Liu X, Huo C, et al. Abnormalities in prefrontal cortical gene expression profiles relevant to schizophrenia in MK-801-exposed C57BL/6 mice. *Neuroscience*, 2018, 390: 60-78
- [30] Cieślík P, Radulska A, Pelikant-Małecka I, et al. Reversal of MK-801-induced disruptions in social interactions and working memory with simultaneous administration of LY487379 and VU152100 in mice. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2781
- [31] Tanaka M, Kunugi A, Suzuki A, et al. Preclinical characterization of AMPA receptor potentiator TAK-137 as a therapeutic drug for schizophrenia. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7: e00479
- [32] Akosman MS, Türkmen R, Demirel HH. Investigation of the protective effect of resveratrol in an MK-801-induced mouse model of schizophrenia. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28: 65872-84
- [33] Zhang C, Liu Q, Yu CY, et al. G protein-coupled estrogen receptor 1 knockout deteriorates MK-801-induced learning and memory impairment in mice. *Front Behav Neurosci*, 2020, 14: 157
- [34] Torrisi SA, Salomone S, Geraci F, et al. Buspirone counteracts MK-801-induced schizophrenia-like phenotypes through dopamine D(3) receptor blockade. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 710
- [35] Saoud H, Kereselidze E, Eybrard S, et al. MK-801-induced behavioral and dopaminergic responses in the shell part of the nucleus accumbens in adult male rats are disrupted after neonatal blockade of the ventral subiculum. *Neurochem Int*, 2021, 150: 105195
- [36] Hall J, Bray NJ. Schizophrenia genomics: convergence on synaptic development, adult synaptic plasticity, or both? *Biol Psychiatry*, 2022, 91: 709-17
- [37] Klimczak P, Rizzo A, Castillo-Gómez E, et al. Parvalbumin interneurons and perineuronal nets in the hippocampus and retrosplenial cortex of adult male mice after early social isolation stress and perinatal NMDA receptor antagonist treatment. *Front Synaptic Neurosci*, 2021, 13: 733989
- [38] Plataki ME, Diskos K, Sougklakos C, et al. Effect of neonatal treatment with the NMDA receptor antagonist, MK-801, during different temporal windows of postnatal period in adult prefrontal cortical and hippocampal function. *Front Behav Neurosci*, 2021, 15: 689193
- [39] Trevisan DA, Foss-Feig JH, Naples AJ, et al. Autism spectrum disorder and schizophrenia are better differentiated by positive symptoms than negative symptoms. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 548
- [40] Maj M, van Os J, De Hert M, et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World Psychiatry*, 2021, 20: 4-33
- [41] He J, Zu Q, Wen C, et al. Quetiapine attenuates schizophrenia-like behaviors and demyelination in a MK-801-induced mouse model of schizophrenia. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 843
- [42] Wang X, Hu Y, Liu W, et al. Molecular basis of GABA hypofunction in adolescent schizophrenia-like animals. *Neural Plast*, 2021, 2021: 9983438
- [43] Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior. *Methods Mol Biol*, 2019, 1916: 99-103
- [44] Chalkiadaki K, Velli A, Kyriazidis E, et al. Development of the MAM model of schizophrenia in mice: sex similarities and differences of hippocampal and prefrontal cortical function. *Neuropharmacology*, 2019, 144: 193-207
- [45] Niu J, Cao Y, Ji Y. Resveratrol, a SIRT1 activator, ameliorates MK-801-induced cognitive and motor impairments in a neonatal rat model of schizophrenia.

- Front Psychiatry, 2020, 11: 716
- [46] Sun XJ, Zhao X, Xie JN, et al. Crocin alleviates schizophrenia-like symptoms in rats by upregulating silent information regulator-1 and brain derived neurotrophic factor. *Compr Psychiatry*, 2020, 103: 152209
- [47] Tarrés-Gatius M, López-Hill X, Miquel-Rio L, et al. Discrimination of motor and sensorimotor effects of phencyclidine and MK-801: involvement of GluN2C-containing NMDA receptors in psychosis-like models. *Neuropharmacology*, 2022, 213: 109079
- [48] Crittenden JR, Gipson TA, Smith AC, et al. Striatal transcriptome changes linked to drug-induced repetitive behaviors. *Eur J Neurosci*, 2021, 53: 2450-68
- [49] Sanathara N, Alhassen L, Marmouzi I, et al. Oxytocin-MCH circuit regulates monosynaptic inputs to MCH neurons and modulates social recognition memory. *Neuropharmacology*, 2021, 184: 108423
- [50] Zhou X, Cai G, Mao S, et al. Modulating NMDA receptors to treat MK-801-induced schizophrenic cognition deficit: effects of clozapine combining with PQQ treatment and possible mechanisms of action. *BMC Psychiatry*, 2020, 20: 106
- [51] Gawai P, Upadhyay R, Gakare SG, et al. Antipsychotic-like profile of CIQ isomers in animal models of schizophrenia. *Behav Pharmacol*, 2020, 31: 524-34
- [52] Mao Y, Xing Y, Li J, et al. Guanosine ameliorates positive symptoms of schizophrenia via modulating 5-HT(1A) and 5-HT(2A) receptors. *Am J Transl Res*, 2021, 13: 4040-54
- [53] Chen PA, Wang HY, Sun CL, et al. Neurobehavioral differences of valproate and risperidone on MK-801 inducing acute hyperlocomotion in mice. *Behav Neurol*, 2022, 2022: 1048463
- [54] Yang AC, Tsai SJ. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1689
- [55] McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*, 2020, 19: 15-33
- [56] Grace AA, Gomes FV. The circuitry of dopamine system regulation and its disruption in schizophrenia: insights into treatment and prevention. *Schizophr Bull*, 2019, 45: 148-57
- [57] Cui X, Lefevre E, Turner KM, et al. MK-801-induced behavioural sensitisation alters dopamine release and turnover in rat prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 232: 509-17
- [58] Shukla D, Maheshwari RA, Patel K, et al. Effect of *Vaccinium macrocarpon* on MK-801-induced psychosis in mice. *Indian J Pharmacol*, 2018, 50: 227-35
- [59] Ben-Azu B, Aderibigbe AO, Ajayi AM, et al. Involvement of GABAergic, BDNF and Nox-2 mechanisms in the prevention and reversal of ketamine-induced schizophrenia-like behavior by morin in mice. *Brain Res Bull*, 2018, 139: 292-306
- [60] Marques TR, Ashok AH, Angelescu I, et al. GABA-A receptor differences in schizophrenia: a positron emission tomography study using [(11)C]Ro154513. *Mol Psychiatry*, 2021, 26: 2616-25
- [61] Sears SM, Hewett SJ. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246: 1069-83
- [62] Reddy-Thootkur M, Kraguljac NV, Lahti AC. The role of glutamate and GABA in cognitive dysfunction in schizophrenia and mood disorders - a systematic review of magnetic resonance spectroscopy studies. *Schizophr Res*, 2020, 249: 74-84
- [63] Fan HR, Du WF, Zhu T, et al. Quercetin reduces cortical GABAergic transmission and alleviates MK-801-induced hyperactivity. *EBioMedicine*, 2018, 34: 201-13
- [64] Hudson MR, Sokolenko E, O'Brien TJ, et al. NMDA receptors on parvalbumin-positive interneurons and pyramidal neurons both contribute to MK-801 induced γ oscillatory disturbances: complex relationships with behaviour. *Neurobiol Dis*, 2020, 134: 104625
- [65] Xi D, Zhang W, Wang HX, et al. Dizocilpine (MK-801) induces distinct changes of N-methyl-D-aspartic acid receptor subunits in parvalbumin-containing interneurons in young adult rat prefrontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, 12: 1395-408
- [66] Woźniak M, Cieślik P, Marciniak M, et al. Neurochemical changes underlying schizophrenia-related behavior in a modified forced swim test in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 2018, 172: 50-8
- [67] Cortés-Albornoz MC, García-Guáqueta DP, Velez-van-Meerbeke A, et al. Maternal nutrition and neurodevelopment: a scoping review. *Nutrients*, 2021, 13: 3530
- [68] Gomes FV, Grace AA. Beyond dopamine receptor antagonism: new targets for schizophrenia treatment and prevention. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 4467
- [69] Ward HB, Brady RO, Halko MA, et al. Noninvasive brain stimulation for nicotine dependence in schizophrenia: a mini review. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 824878
- [70] Salmani N, Nozari M, Parvan M, et al. Nicotine-conditioned place preference, reversal learning and social interaction in MK-801-induced schizophrenia model: effects of post-weaning enriched environment. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2022, 49: 871-80
- [71] Andrabi SS, Vishnoi S, Madan R, et al. Clozapine improves behavioral and biochemical outcomes in a MK-801-induced mouse model of schizophrenia. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2020, 39: 1-12
- [72] Kaygisiz B, Aydin S, Yildirim E, et al. The effects of galangin in prepulse inhibition test and experimental schizophrenia models. *Acta Neuropsychiatr*, 2022, 34: 37-46
- [73] Barak S, Weiner I. The M_1/M_4 preferring agonist xanomeline reverses amphetamine-, MK801- and scopolamine-induced abnormalities of latent inhibition: putative efficacy against positive, negative and cognitive symptoms in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14: 1233-46
- [74] Nickerson CA, Brown AL, Yu W, et al. Prenatal choline supplementation attenuates MK-801-induced deficits in memory, motor function, and hippocampal plasticity in

- adult male rats. *Neuroscience*, 2017, 361: 116-28
- [75] Buoncervello M, Marconi M, Carè A, et al. Preclinical models in the study of sex differences. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131: 449-69
- [76] Liang JQ, Chen X, Cheng Y. Paeoniflorin rescued MK-801-induced schizophrenia-like behaviors in mice via oxidative stress pathway. *Front Nutr*, 2022, 9: 870032
- [77] Luvsannyam E, Jain MS, Pormento MKL, et al. Neurobiology of schizophrenia: a comprehensive review. *Cureus*, 2022, 14: e23959
- [78] Andrabi SS, Vishnoi S, Kaushik M, et al. Reversal of schizophrenia-like symptoms and cholinergic alterations by melatonin. *Arch Med Res*, 2019, 50: 295-303
- [79] Kraeuter AK, van den Buuse M, Sarnyai Z. Ketogenic diet prevents impaired prepulse inhibition of startle in an acute NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Schizophr Res*, 2019, 206: 244-50
- [80] Wahbeh MH, Avramopoulos D. Gene-environment interactions in schizophrenia: a literature review. *Genes (Basel)*, 2021, 12: 1850
- [81] Huang W, Gu X, Wang Y, et al. Effects of the co-administration of MK-801 and clozapine on miRNA expression profiles in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 128: 758-72
- [82] Shiwaku H, Umino A, Umino M, et al. Phencyclidine-induced dysregulation of primary cilia in the rodent brain. *Brain Res*, 2017, 1674: 62-9
- [83] Magwai T, Shangase KB, Oginga FO, et al. DNA methylation and schizophrenia: current literature and future perspective. *Cells*, 2021, 10: 2890
- [84] Jeon SJ, Kim E, Lee JS, et al. Maslinic acid ameliorates NMDA receptor blockade-induced schizophrenia-like behaviors in mice. *Neuropharmacology*, 2017, 126: 168-78
- [85] Yu W, Fang H, Zhang L, et al. Reversible changes in BDNF expression in MK-801-induced hippocampal astrocytes through NMDAR/PI3K/ERK signaling. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 672136
- [86] Lefevre E, Gooch H, Josh P, et al. Functional and molecular changes in the nucleus accumbens of MK-801-sensitized rats. *Behav Pharmacol*, 2019, 30: 383-95