

精神分裂症社会隔离动物模型的研究进展

金喆 王玮文 刘美 邵枫

近年来的研究表明,早期社会经验在人类和动物的神经系统发育成熟过程中发挥重要作用。早期社会经验的剥夺如社会隔离能引起人和动物的神经系统结构以及行为模式产生持久性异常改变,并诱发某些精神疾病,如精神分裂症、抑郁和焦虑障碍等。灵长类动物的社会隔离研究始于 Harlow 及 Bowlby 的工作,他们的研究发现,早期的创伤性经历能严重干扰情绪的正常发展^[1];啮齿类动物研究表明,社会隔离能诱成年动物的行为异常,如运动增多^[2]、旷场探索行为增加^[3]以及前脉冲抑制缺失等^[4]。这些行为异常与精神分裂症的阳性及阴性症状密切相关,因此社会隔离已被广泛用于精神分裂症动物模型的建立。文章综合阐述了社会隔离对动物行为、精神分裂症相关的脑区,以及神经递质系统的影响,从细胞分子至行为水平探讨了精神分裂症社会隔离动物模型的研究进展。

一、社会隔离对精神分裂症相关行为模式的影响

1. 旷场行为测试:旷场行为测试(Open Field Test)主要用来衡量动物的运动性(用运动距离来衡量)和探索新异事物的行为(用直立和探究行为来衡量)。隔离应激对动物旷场行为影响的研究结果基本一致,即社会隔离的动物表现出旷场活动性的增加。最近的一项研究中,雄性 SD 大鼠从断乳开始隔离饲养,第 38 天的行为测试结果发现,与群居的控制组大鼠相比,隔离组大鼠表现出旷场活动性显著增加^[5]。旷场运动行为增加与精神分裂症的阳性症状密切相关。

2. 前脉冲抑制:前脉冲抑制(prepulse inhibition, PPI)是出现在强的惊反射刺激之前一定时间内的弱感觉刺激对惊反射所产生的抑制作用。PPI 反映了脑内一种信息加工保护机制的激活过程,即感觉门控机制^[6]。研究发现精神分裂症病人 PPI 的异常与几种重要的临床阳性和阴性症状有密切的相关,而且抗精神病药物在缓解精神分裂症症状的同时也可减少 PPI 的缺失^[6]。由于 PPI 现象具有跨种系的稳定性,因此 PPI 缺失行为模式已被广泛用于研究精神分裂症神经机制的动物模型。

目前的研究表明,社会隔离不仅能诱成年动物的 PPI 缺失,而且许多精神分裂症的治疗药物如氟哌啶醇、氮氮平等均能逆转这种 PPI 缺失^[7,8]。另有研究表明,早期社会隔离能影响雌性大鼠成年后的 PPI,但对雌性大鼠没有影响^[9]。这与人类中的模式是一致的即成年男性精神分裂症及其他精神疾病的发病率高于女性。

3. 潜伏抑制:潜伏抑制(latent inhibition, LI)是一种活跃的现象,它指的是如果一个刺激被反复呈现而未被强化(前呈现),那么这种前呈现将干扰随后的涉及该刺激的学习任务^[10]。Baruch 等首次报告了在精神分裂症病人中 LI 缺失的现象,此后的研究结果表明,急性精神分裂症病人的 LI 缺失以及

慢性精神分裂症病人的 LI 异常增强分别与病人的阳性症状和阴性症状密切相关^[10]。

与 PPI 研究结果不同,现有的研究表明,社会隔离并不影响成年动物的 LI^[11]。但也有研究表明,社会隔离对动物成年后 LI 的影响受断奶前抚摸的影响。抚摸-隔离组的动物成年后表现出 LI 的缺失,而非抚摸-隔离组的动物则没有表现出这种效应^[12]。

4. 策略转换能力:作为认知功能之一的策略转换能力对于动物适应环境,保证生存是必不可少的。临床研究已经证实,策略转换能力缺失是精神分裂症、帕金森氏病等疾病首发的认知功能障碍。逆反学习或策略转换能力要求抑制先得到强化的反应,这种对行为的抑制控制能力与前额叶-纹状体皮层的功能密切相关,前额叶皮层和纹状体的损毁会选择性地损害逆反学习能力^[13]。

社会隔离对逆反学习影响的研究结果并不一致。Wongwitdech 的研究表明从断奶开始隔离 6 周的大鼠的逆反学习成绩优于非社会隔离组的大鼠^[14]。另有研究表明在双向选择辨别任务中,与控制组的大鼠相比,从断奶开始社会隔离 10 周的雄性 Lister-hooded 大鼠表现出逆反学习能力的缺失,而辨别任务获得并不受影响^[15]。本实验室的研究也表明,从断奶后开始的持续 6 周的社会隔离并不影响雄性 Wistar 大鼠的视觉线索辨别学习任务,但却干扰随后的逆反学习任务的获得,提示社会隔离影响动物的策略转换能力^[16]。

二、社会隔离对神经递质系统的影响

1. 多巴胺系统:临床研究已经证实,精神分裂症病人表现出多巴胺(DA)受体的异常,DA 拮抗剂能缓解精神分裂症的临床症状。DA 假说认为中脑边缘 DA 环路在精神分裂症的发病,尤其是阳性症状的发作中起重要作用^[6]。

Leng 等^[17]的研究表明,社会隔离的大鼠与控制组大鼠相比,其内侧前额叶(medial prefrontal cortex, mPFC)的 DA 水平最低并且 DA 代谢物水平最高。即内侧前额叶 DA 转化最高。Heidbreder 等^[18]的研究表明,从断奶开始隔离至成年的大鼠,其杏仁体多巴胺的转换率增加。Hall 等^[19]的研究发现,隔离饲养所诱发的成年大鼠的行为及神经化学异常与腹纹状体(ventrostriatal) DA 功能提高密切相关。这些研究提示,社会隔离能诱发精神分裂症相关脑区的 DA 系统的功能改变。

2. 谷氨酸系统:谷氨酸系统与多巴胺系统关系密切,大脑前额叶皮层的谷氨酸锥体细胞与中脑-边缘-皮层 DA 系统和背缝核 5-羟色胺神经元之间存在相互的纤维联系,形成神经环路。这些环路与精神分裂症的发生和药物治疗均密切相关。

长期滥用 NMDA 受体拮抗剂 PCP 会导致精神分裂症的阳性症状。大剂量使用非竞争性 NMDA 受体拮抗剂 MK-801 会引起成年大鼠的脑部病变。研究证实,基因突变导致的 NMDA 受体缺陷的小鼠表现出与社会隔离动物相类似的社会行为^[20]。另有研究表明,社会隔离之前注射 L-701,324(一种 glycine/NMDA 受体拮抗剂)能逆转断乳后社会隔离诱发的成年大鼠的 PPI 缺失。进一步的研究提示,L-701,324 是通过降低中脑边缘多巴胺系统的过度活跃状态而发挥作用,阻断 glycine/

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2009.06.032

基金项目:国家重点基础研究发展计划项目资助(2007CB512306);国家自然科学基金(30670708,30500158);中国科学院项目(LSCX-YW-R-131)

作者单位:100871 北京,北京大学心理学系

通信作者:邵枫,Email:shaof@pku.edu.cn

NMDA 受体可能成为抗精神分裂症治疗的一个新手段^[21]。

3.5-羟色胺系统: 临床研究证实, 精神分裂症患者脑内(5-hydroxytryptamine, 5-HT)代谢异常。社会隔离的大鼠也会表现出类似的异常。一项研究将小鼠从出生后 6 周开始社会隔离, 4 周后发现与正常饲养小鼠相比, 隔离小鼠的外侧额叶, 顶叶, 嗅皮层、海马齿状回和海马外侧 CA1-3 区, 杏仁体和下丘脑的 5-HT1A 受体水平下降, 而前额叶, 海马, 纹状体, 伏隔核(NAC)的 5-HT2A 受体水平下降。但 12 周后, 隔离小鼠却只表现出海马 5-HT1A 受体水平的下降以及外侧纹状体的 5-HT2A 受体水平的增加。这一结果提示, 生长发育阶段某个“关键期”的社会隔离可能对中枢神经系统产生更为严重的干扰作用, 从而提高精神疾病的患病可能性^[22]。

三、社会隔离对脑结构的影响

1. 海马: 中脑边缘系统始于中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA), 向前投射到一些前脑区域, 包括杏仁核(amygdale), 海马(hippocampus)和伏隔核(NAC)。临床研究证实, 精神分裂症患者出现海马神经元数目下降, 突触形态改变。而神经生理学的研究也表明精神分裂症患者的海马功能异常。动物研究同样发现了社会隔离与海马结构和功能异常的密切关系。如 Silva-Gómez 等^[23]的研究发现, 8 周的社会隔离能引起大鼠的海马锥体细胞树突长度变短, 海马和 mPFC 锥体细胞密度变小。进一步的研究发现, 社会隔离能导致海马突触前 5-HT 功能及其神经元对刺激的反应改变。同时, 大鼠社会隔离引起的海马功能改变也能导致 5-HT 能系统功能改变, 这些改变可以模拟人类神经发育障碍的某些方面^[24]。

2. 伏隔核: 伏隔核(nucleus accumbens, NAC)在中脑向边缘系统投射的多巴胺系统中, 接受来自海马和杏仁核的传出纤维, 然后再发出投射至隔区、下丘脑和额叶, 是这些精神分裂症相关脑区相互联系的中介核团, 在精神分裂症发病机制中发挥重要作用。电镜观察同样发现精神分裂症患者伏隔核的神经元和神经胶质细胞总数显著减少, 这为伏隔核参与精神分裂症发病提供了形态学的依据。

Peece 等^[25]的研究表明, 社会隔离的成年大鼠表现出伏隔核多巴胺转换率及 5-HT 代谢率降低, 但不影响纹状体和前额叶的 5-HT 水平。进一步的研究表明, 社会隔离的成年大鼠伏隔核的 5-HT 转化率选择性显著降低, 并与社会隔离引发的自主运动增加相关^[18]。并且, 伏隔核内 DA 相关机制的功能障碍所诱发的行为异常与社会隔离引起的行为改变一致, 包括对安非他明的运动反应性增加, 边缘系统和前额叶功能降低^[18], 提示社会隔离的神经生理改变与伏隔核内的 DA 机制相关。

3. 内侧前额叶: 精神分裂症的神经生理学研究发现, 精神分裂症患者大脑内侧前额叶存在功能异常, 而且精神分裂症患者的认知功能缺损与前额叶功能不良显著相关。动物研究发现, 社会隔离所诱发的成年动物的注意缺陷, 自主运动增多等行为异常与内侧前额叶的 DA 转化降低有关。在一项研究中, 雄性 SD 大鼠从断奶后开始隔离, 1 年后将动物处死后测量其内侧前额叶腹侧和背侧区域 DA 和 DOPAC 的含量。结果发现与控制组大鼠相比, 社会隔离组大鼠内侧前额叶多巴胺含量增加, 提示社会隔离能诱发内侧前额叶多巴胺系统的异常改变^[26]。

四、精神分裂症社会隔离动物模型的不足之处

上述的研究资料表明, 社会隔离能诱发成年动物的一系列精神分裂症相关的行为、神经递质系统以及脑区的异常改变; 并且与神经药物注射和特异性脑区损毁这两种精神分裂症动

物模型建立方法相比, 社会隔离有较少的“侵入性”和人为性, 更大程度上模拟了自然情况下人类精神分裂症的发病过程, 可以作为较理想的精神分裂症动物模型。但尽管精神分裂症的社会隔离动物模型能很好地模拟人类精神分裂症的自然发病过程, 目前的研究还存在一定的问题。

1. “关键期”问题: 精神分裂症的神经发育学说认为, 精神分裂症患者的脑发育和结构异常在成年期以前就已经存在, 但并不表现出来, 直至神经系统发育完全即成年期才出现精神分裂症的症状。而目前的精神分裂症社会隔离的研究中, 隔离一般从断奶至成年, 时间为 8 周甚至更长, 基本上跨越了幼年、青春期和成年早期。但是, 这些阶段也都是神经发育的关键时期, 因此, 有必要对这些阶段开展进一步“细化”的研究工作, 以探讨精神分裂症神经发育的“关键期”问题。如最新的研究表明, “青春期”阶段是神经递质系统发育完善的关键性阶段, 很多神经系统发育的重要事件都发生在这一时期, 如内侧前额叶和边缘系统的成熟, 神经髓鞘的最终形成与神经突触的成熟^[27]。另外, 谷氨酸系统、多巴胺系统等神经递质系统也在这一阶段发展成熟。如研究显示, 大鼠的多巴胺受体含量在出生后的几周内一直呈上升趋势, 直到青春期的某个时刻达到最高值, 然后逐渐下降, 直到成年才达到稳定^[28]。这表明在青春期阶段, 动物的多巴胺系统正处于迅速变化的时期。另外 Schwabe 等^[29]的研究表明, 青春期(出生后 42~48 d)的 NMDA 受体拮抗剂 PCP 注射能引起成年大鼠的社会行为缺失以及活动性下降。另有研究表明, 出生后 45 d 的 NMDA 受体拮抗剂注射能诱发大鼠长期的 PPI 损害^[30]。这些研究提示, “青春期”阶段的脑发育对于成年阶段脑功能的正常发挥起重要作用, 这一发育过程的干扰将可能导致继发的精神相关疾病。

2. 与其他建模方式的交互作用: 社会隔离模拟的是后天环境因素对精神分裂症发病的影响, 而已有的研究表明, 精神分裂症的发生、发展并不是某种因素的单独作用, 而是与多种因素密切相关包括遗传因素、宫内感染以及新生儿神经损伤。因此有必要开展基因工程、孕鼠免疫攻击、新生儿脑区如海马损伤等建模方式与出生后社会隔离的结合研究, 综合探讨精神分裂症的发病及治疗机制。目前已有研究观察了基因缺陷与后天环境影响的交互作用。如 Eells 等^[31]的研究, 将多巴胺受体缺陷的大鼠置于隔离饲养的环境中, 结果发现缺陷型比正常大鼠更容易受到隔离饲养的影响。这类体现交互作用的研究应该是未来的精神分裂症动物模型的发展方向之一。

参 考 文 献

- [1] Harlow HF, Harlow MK, Suomi SJ. From thought to therapy: lessons from a primate laboratory. *Am Sci*, 1971, 59: 538-549.
- [2] Ferdman N, Murmu RP, Bock J, et al. Weaning age, social isolation, and gender, interact to determine adult explorative and social behavior, and dendritic and spine morphology in prefrontal cortex of rats. *Behavioural Brain Research*, 2007, 180: 174-182.
- [3] Annika T, Craig JS, Aram EK, et al. The effects of social isolation on neuropeptide Y levels, exploratory and anxiety-related behaviors in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2006, 83: 28-34.
- [4] AM Barr, SB Powell, Markou A, et al. Haloperidone reduces sensorimotor gating deficits in pharmacological models, but not a developmental model, of disrupted prepulse inhibition in rats. *Neuropharmacology*, 2006, 51: 457-465.
- [5] Levine JB, Youngs RM, MacDonald ML, et al. Isolation rearing and hyperlocomotion are associated with reduced immediate early gene expression levels in the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, 2007, 145: 42-45.
- [6] Li L, Shao F. Impaired auditory sensorimotor gating: An animal model

of schizophrenia. Chinese Science Bulletin, 2003, 48:2031-2037.

[7] Varty GB, Powell SB, Lehmann-Masten V, et al. Isolation rearing of mice induces deficits in prepulse inhibition of the startle response. Behavioural Brain Research, 2006, 169:162-167.

[8] Koch M, Robbins TW. Special issue on the psychopharmacology of prepulse inhibition; basic and clinical studies. Psychopharmacology, 2001, 156:115-116.

[9] Weiss IC, Domeney AM, Moreau JI, et al. Dissociation between the effects of pre-weaning and/or post-weaning social isolation on prepulse inhibition and latent inhibition in adult Sprague-Dawley rats. Behavioural Brain Research, 2001, 121:207-218.

[10] Lubow RE, Kaplan O. The visual search analogue of latent inhibition; implications for theories of irrelevant stimulus processing in normal and schizophrenic groups. Psychon Bull Rev, 2005, 12:224-243.

[11] Moser PC, Hitchcock JM, Lister S, et al. The pharmacology of latent inhibition as an animal model of schizophrenia. Brain Res Rev, 2000, 33:275-307.

[12] Feldon J, Avnimelech-Gigus N, Weiner I. The effects of pre- and postweaning rearing conditions on latent inhibition and partial reinforcement extinction effect in male rats. Behavioral and Neural Biology, 1990, 53:189-204.

[13] Robbins TW. Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences, 2007, 362:917-932.

[14] Wongwitdecha N, Marsden CA. Effects of social isolation rearing on learning in the Morris water maze. Brain Research, 1996, 715:119-124.

[15] Schrijver NCA, Pallier PN, Brown VJ, et al. Double dissociation of social and environmental stimulation on spatial learning and reversal learning in rats. Behavioural Brain, 2004, 152:307-314.

[16] 邵枫, 何淑娟, 耿晓峰. 早期隔离应激对大鼠视觉线索辨别学习和逆向学习的影响. 中国行为医学科学, 2004, 13:247-248.

[17] Leng A, Feldon J, Ferger B. Long-term social isolation and medial prefrontal cortex; dopaminergic and cholinergic neurotransmission. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 2004, 77:371-379.

[18] Heidbreder CA, Weiss IC, Domeney AM, et al. Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. Neuroscience, 2000, 100:794-768.

[19] Hall FS, Wilkinson LS, Robbins TW. Maternal Deprivation of Neonatal Rats Produces Enduring Changes in Dopamine Function. Synapse, 1999, 32:37-43.

[20] Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, et al. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. Cell, 1999, 98:427-436.

[21] Bristow LJ, Landon L, Saywell KL, et al. The glycine/NMDA receptor antagonist, L701,324 reverses isolation-induced deficits in prepulse inhibition in the rat. Psychopharmacology, 1995, 118:230-232.

[22] Schiller L, Jahkel M, Kretschmar M, et al. Autoradiographic analyses of 5-HT1A and 5-HT2A receptors after social isolation in mice. Brain Research, 2003, 980:169-178.

[23] Silva-Gómez AB, Rojas D, Juárez I, et al. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical and hippocampal pyramidal neurons in postweaning social isolation rats. Brain Research, 2003, 983:128-136.

[24] Muchimapura S, Fulford AJ, Mason R, et al. Isolation rearing in the rat disrupts the hippocampal response to stress. Neuroscience, 2002, 112:697-705.

[25] Peece MA, Dalley JW, Theobald DEH, et al. Region specific changes in forebrain 5-Hydroxytryptamine1A and 5-hydroxytryptamine 2A receptors in isolation-reared rats; an in vitro autoradiography study. Neuroscience, 2004, 123:122-132.

[26] Leng A, Feldon J, Ferger B. Long-term social isolation and medial prefrontal cortex; dopaminergic and cholinergic neurotransmission. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 2004, 77:371-379.

[27] Miriam S, Michael K. Deficient Social and Play Behavior in Juvenile and Adult Rats after Neonatal Cortical Lesion; Effects of Chronic Pubertal Cannabinoid Treatment. Neuropsychopharmacology, 2005, 30:944-957.

[28] Miriam S, Michael K. Chronic Pubertal, but not Adult Chronic Cannabinoid Treatment Impairs Sensorimotor Gating, Recognition Memory, and the Performance in a Progressive Ratio Task in Adult Rats. Neuropsychopharmacology, 2003, 28:1760-1769.

[29] Schwabe K, Klein S, Koch M. Behavioural effects of neonatal lesions of the medial prefrontal cortex and subchronic pubertal treatment with phencyclidine of adult rats. Behavior Brain Research, 2006, 168:150-160.

[30] Teresa MB, Huang XF. Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction; Relevance to schizophrenia. Brain Research Reviews, 2007, 53:260-270.

[31] Eells JB, Mislis JA, Nikodem VM. Early postnatal isolation reduces dopamine levels, elevates dopamine turnover and specifically disrupts prepulse inhibition in Nurr1-null heterozygous mice. Neuroscience, 2006, 140:1117-1126.

(收稿日期:2008-08-30)
(本文编辑:冯学泉)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中华行为医学与脑科学杂志》栏目简介:心理行为评估

本栏目主要刊登心理行为评估、各种心理行为治疗方法的研究:

1. 心理、行为测量及诊断方法、技术的研究(智力测验、人格测验、神经心理学检查等)。
2. 行为医学常用评定工具(量表编制)的理论研究(评估内容、手段、形式;编制方法、常模、信度、效度、标准化问题等)。
3. 生活质量评定理论和方法的研究(理论构思、编制原则、研究维度、方法等)。
4. 心理咨询技术(心理会谈、咨询技术、检验负性自动想法技术、识别功能失调性假设技术等)的研究。
5. 精神分析技术(释梦、自由联想、移情、解释、精神宣泄等技术)。
6. 传统行为治疗方法研究(满灌疗法、系统性脱敏疗法、交互抑制疗法、厌恶疗法、操作性行为改造等)。
7. 认知治疗(理性情绪治疗、自我指导训练、Beck 认知治疗、问题解决疗法等)。
8. 生物反馈技术(肌电反馈、皮温反馈、皮电反馈、心率和血压反馈、脑电反馈等)。

作者: 金喆, 王玮文, 刘美, 邵枫
作者单位: 北京大学心理学系, 北京, 100871
刊名: 中华行为医学与脑科学杂志 **ISTIC PKU**
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF BEHAVIORAL MEDICINE AND BRAIN SCIENCE
年, 卷(期): 2009, 18(6)

参考文献(31条)

1. Harlow HF;Harlow MK;Suomi SJ [From thought to therapy:lessons from a primate laboratory](#) 1971
2. Ferdman N;Murmu RP;Bock J [Weaning age, social isolation, and gender, interact to determine adult explorative and social behavior, and dendritic and spine morphology in prefrontal cortex of rats](#)[外文期刊] 2007(2)
3. Annika T;Craig JS;Aram EK [The effects of social isolation on neuropeptide Y levels, exploratory and anxiety-related behaviors in rats](#)[外文期刊] 2006
4. AM Barr;SB Powell;Markou A [lloperidone reduces sensorimotor gating deficits in pharmacological models, but not a developmental model, of disrupted prepulse inhibition in rats](#)[外文期刊] 2006(3)
5. Levine JB;Youngs RM;MacDonald ML [Isolation rearing and hyperlocomotion are associated with reduced immediate early gene expression levels in the medial prefrontal cortex](#)[外文期刊] 2007(1)
6. Li L;Shao F [Impaired auditory sensorimotor gating:An animal model of schizophrenia](#)[期刊论文]-[Chinese Science Bulletin](#) 2003(19)
7. Varty GB;Powell SB;Lehmann-Masten V [Isolation rearing of mice induces deficits in prepulse inhibition of the startle response](#)[外文期刊] 2006(1)
8. Koch M;Robbins TW [Special issue on the psychopharmacology of prepulse inhibition:basic and clinical studies](#) 2001
9. Weiss IC;Domeney AM;Moreau JI [Dissociation between the effects of pre-weaning and/or post-weaning social isolation on prepulse inhibition and latent inhibition in adult Sprague-Dawley rats](#)[外文期刊] 2001(1/2)
10. Lubow RE;Kaplan O [The visual search analogue of latent inhibition:implications for theories of irrelevant stimulus processing in normal and schizophrenic groups](#) 2005
11. Moser PC;Hitchcock JM;Lister S [The pharmacology of latent inhibition as an animal model of schizophrenia](#)[外文期刊] 2000
12. Feldon J;Avnimelech-Gigus N;Weiner I [The effects of pre-and postweaning rearing conditions on latent inhibition and partial reinforcement extinction effect in male rats](#) 1990
13. Robbins TW [Shifting and stopping:fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications](#) 2007
14. Wongwitdecha N;Marsden CA [Effects of social isolation rearing on learning in the Morris water maze](#)[外文期刊] 1996(1/2)
15. Schrijver NCA;Pallier PN;Brown VJ [Double dissociation of social and environmental stimulation on spatial learning and reversal learning in rats](#) 2004
16. 邵枫;何淑嫦;耿晓峰 [早期隔离应激对大鼠视觉线索辨别学习和逆反学习的影响](#)[期刊论文]-[中国行为医学科学](#)

2004(3)

17. [Leng A;Feldon J;Ferber B](#) [Long-term social isolation and medial prefrontal cortex:dopaminergic and cholinergic neurotransmission](#) 2004
18. [Heidbreder CA;Weiss IC;Domeney AM](#) [Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome](#) 2000
19. [Hall FS;Wilkinson LS;Robbins TW](#) [Maternal Deprivation of Neonatal Rats Produces Enduring Changes in Dopamine Function](#)[外文期刊] 1999
20. [Mohn AR;Gainetdinov RR;Caron MG](#) [Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia](#)[外文期刊] 1999(4)
21. [Bristow LJ;Landon L;Saywell KL](#) [The glycine/NMDA receptor antagonist, L701,324 reverses isolation-induced deficits in prepulse inhibition in the rat](#) 1995
22. [Schiller L;Jahkel M;Kretzschmar M](#) [Autoradiographic analyses of 5-HT1A and 5-HT2A receptors after social isolation in mice](#)[外文期刊] 2003(2)
23. [Silva-Gómez AB;Rojas D;Juárez I](#) [Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical and hippocampal pyramidal neurons in postweaning social isolation rats](#)[外文期刊] 2003(1/2)
24. [Muchimapura S;Fulford AJ;Mason R](#) [Isolation rearing in the rat disrupts the hippocampal response to stress](#)[外文期刊] 2002
25. [Peece MA;Dalley JW;Theobald DEH](#) [Region specific changes in forebrain 5-Hydroxytryptamine1A and 5-hydroxytryptamine 2A receptors in isolation-reared rats:an in vitro autoradiography study](#) 2004
26. [Leng A;Feldon J;Ferber B](#) [Long-term social isolation and medial prefrontal cortex:dopaminergic and cholinergic neurotransmission](#) 2004
27. [Miriam S;Michael K](#) [Deficient Social and Play Behavior in Juvenile and Adult Rats after Neonatal Cortical Lesion:Effects of Chronic Pubertal Cannabinoid Treatment](#) 2005
28. [Miriam S;Michael K](#) [Chronic Pubertal, but not Adult Chronic Cannabinoid Treatment Impairs Sensorimotor Gating, Recognition Memory, and the Performance in a Progressive Ratio Task in Adult Rats](#) 2003
29. [Schwabe K;Klein S;Koch M](#) [Behavioural effects of neonatal lesions of the medial prefrontal cortex and subchronic pubertal treatment with phencyclidine of adult rats](#)[外文期刊] 2006(1)
30. [Teresa MB;Huang XF](#) [Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction:Relevance to schizophrenia](#)[外文期刊] 2007
31. [Eells JB;Misler JA;Nikodem VM](#) [Early postnatal isolation reduces dopamine levels, elevates dopamine turnover and specifically disrupts prepulse inhibition in Nurr1-null heterozygous mice](#)[外文期刊] 2006

本文读者也读过(8条)

1. [孙磊, 张旭, 王宁, 何淑嫦, 赵晓红](#) [社会隔离对SD大鼠社会行为和NMDA受体相关基因在丘脑表达的影响](#)[期刊论文]-[环境与健康杂志](#)2008, 25(12)
2. [李量, 李楠欣, LI Liang, LI Nan-Xin](#) [建立新一代的精神分裂症动物模型](#)[期刊论文]-[心理科学进展](#)2008, 16(3)
3. [管西婷, 谢希, 罗晓敏, 邵枫, 王玮文, GUAN Xiting, XIE Xi, LUO Xiaomin, SHAO Feng, WANG Weiwen](#) [青少年社会隔](#)

离和不确定性应激对大鼠成年后情绪行为的影响 [期刊论文]-中国神经精神疾病杂志2011, 37(7)

4. 苏允爱, 司天梅, 舒良 精神分裂症动物模型研究进展 [期刊论文]-中国神经精神疾病杂志2004, 30(2)

5. 高永利, 刘小彩, 杨来启, 何江萍, 邓自和 精神分裂症动物模型学习记忆实验研究 [期刊论文]-中国行为医学科学 2005, 14(8)

6. 乔宏, 周东丰, Qiao Hong, Zhou Dong-feng 精神分裂症社会行为动物模型的建立及抗精神病药的影响 [期刊论文]-中国临床康复2006, 10(46)

7. 邵枫, 王玮文, 刘美, 金睐, SHAO Feng, WANG Wei-Wen, LIU Mei, JIN Jian 精神分裂症的潜伏抑制动物模型 [期刊论文]-心理科学进展2008, 16(3)

8. 李楠欣, 平俊丽, 吴玺宏, 李量, Li Nan-xin, Ping Jun-li, Wu Xi-hong, Li Liang 精神分裂症神经发育动物模型的研究进展 [期刊论文]-中国临床康复2006, 10(22)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgxwyxkx200906032.aspx