

## 精神分裂症的潜伏抑制动物模型\*

邵 枫<sup>1</sup> 王伟文<sup>2,3</sup> 刘 美<sup>1</sup> 金 曛<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>北京大学心理学系, 北京 100871) (<sup>2</sup>中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京 100101)

(<sup>3</sup>中国科学院心理研究所脑—行为研究中心, 北京 100101)

**摘 要** 精神分裂症动物模型的建立,是当前研究精神分裂症的神经生物学机制以及开发新的抗精神病药物的一个重要课题。文章系统地阐述了以潜伏抑制为行为模式的精神分裂症动物模型的理论以及神经机制,并重点介绍了精神分裂症的潜伏抑制动物模型的建立方法,包括(1)调节某些与精神分裂症相关的中枢神经递质的传递活动;(2)对与精神分裂症有关的中脑-伏隔核神经环路进行结构损伤或药物性干预;(3)在发育早期给予免疫刺激或环境应激。

**关键词** 精神分裂症动物模型, 潜伏抑制, 中脑-伏隔核神经环路。

**分类号** B845

### 1 潜伏抑制:一种跨动物种系的行为模式

精神分裂症是一种严重而复杂的精神疾病,人群发病率高达1%。它的典型症状包括思维障碍、幻觉、错觉和妄想等阳性症状,以及社会退缩、情感淡漠和意志缺乏等阴性症状,这些症状主要涉及注意、记忆、抽象思维、信息整合以及执行功能等认知功能<sup>[1]</sup>。如何建立精神分裂症认知障碍的动物模型对于了解精神分裂症的病因学机制、抗精神分裂症药物的作用机理以及新药开发都具有非常重要的意义。而建立精神分裂症的动物模型的一个关键问题是如何通过动物行为的活动来反映精神分裂症的认知障碍。

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<sup>[2]</sup>。潜伏抑制的基本实验程序如下:个体被随机分成两组,其中一组为前呈现组(stimulus pre-exposed, PE)而另一组为非前呈现组(non-pre-exposed, NPE)。首先,PE组个体被反复给予某种刺激(如声音),但并不伴随惩罚行为。而NPE组个体则仅被置于相同的环境中,但无刺激呈

现。然后所有的个体均进行该刺激的条件化训练,如声音与电击的结合。潜伏抑制的表现方式是PE组个体的学习成绩差于NPE组个体的成绩。研究证实,潜伏抑制现象可见于各种经典和操作式条件反射如被动和主动回避,条件反射性情绪反应,味觉厌恶,线索辨别学习等,而且潜伏抑制现象也广泛地存在于包括人类在内的多种哺乳类动物<sup>[3]</sup>。

### 2 潜伏抑制与精神分裂症

Baruch等首次报告了在精神分裂症病人中潜伏抑制缺失的现象<sup>[4]</sup>。他们的研究表明,急性精神分裂症病人的潜伏抑制缺失,而经过抗精神病药物治疗的慢性病人则表现出正常的潜伏抑制。进一步的临床研究支持了这一结果<sup>[5-7]</sup>,并发现急性精神分裂症病人的潜伏抑制缺失以及慢性精神分裂症病人的潜伏抑制异常增强分别与病人的阳性症状和阴性症状密切相关<sup>[3]</sup>。此外,有一些临床研究指出,多巴胺激动剂安非他明注射能引起健康成人被试的潜伏抑制缺失<sup>[8]</sup>,而抗精神病药物则能增强潜伏抑制<sup>[9]</sup>。精神分裂症的高度危险个体(如精神分裂症父母的子女)同样表现出潜伏抑制异常<sup>[10]</sup>。最后,动物实验也表明,安非他明能诱发大鼠的潜伏抑制缺失,而抗精神病药物能逆转这一影响<sup>[3]</sup>。这些研究结果表明,精神分裂症病人所表现出的潜伏抑制异常可以作为一种稳定的特征性表现,而且是一种跨种系的、可以表达在行为水平上的认知障碍模式。因此,研究潜伏抑制异常与精神分裂症之间的关系

收稿日期:2007-12-31

\* 国家自然科学基金项目(批准号30670708,30500158),中国科学院重要方向项目(KSCX2-YW-R-131)和国家基础研究(973)项目(2007CB512306)资助。

通讯作者:邵枫, E-mail: shaof@pku.edu.cn

将很有可能揭示出精神分裂症这一严重精神疾病的某些神经生物学和心理学机理。

### 3 潜伏抑制的理论基础

尽管潜伏抑制的现象相对简单,但关于它的理论基础一直存在分歧。其中与精神分裂症相关的理论主要包括以下三种:

#### 3.1 选择性注意理论

早在1911年, Bleuler 就认为,“选择性注意”对于人类和其它哺乳动物维持正常的认知过程具有至关重要的作用。选择性注意指的是过滤或忽视某种无关刺激的能力,这种去除无关感觉信息的干扰以保证中枢神经系统对有意义的感觉信息进行深度编码的神经控制机制亦被称为感觉门控。而精神分裂症病人正是由于缺乏这种将无关感觉信息“过滤”掉的能力,而导致正常的认知活动受到大量的无关

信息的干扰,出现认知混乱和情绪异常症状,尤其是精神分裂症的各种阳性症状<sup>[1]</sup>。

根据选择性注意理论,潜伏抑制现象是由于在前呈现阶段刺激反复呈现而不伴有奖励或惩罚性后果,因此机体的中枢神经系统将此刺激作为“无关”刺激而过滤,从而导致随后条件化训练成绩下降。而精神分裂症病人或精神分裂症的动物模型则由于缺乏这种选择性注意功能,从而出现潜伏抑制缺失。选择性注意理论可以用来解释潜伏抑制与精神分裂症阳性症状间的相关性<sup>[5]</sup>。

#### 3.2 Schmajuk-Lam-Gray (SLG) 理论

Schmajuk-Lam-Gray (SLG) 理论最早是由 Schmajuk 于1996年提出的关于潜伏抑制的神经网络理论。它主要强调的是条件刺激的“新异性”在条件反射建立过程中的关键性作用(见图1)<sup>[11]</sup>。

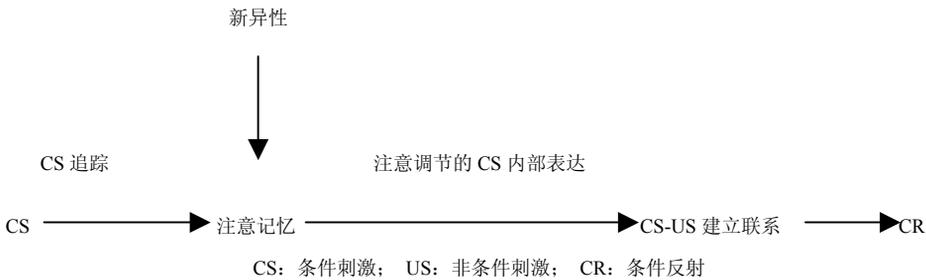


图1 Schmajuk-Lam-Gray (SLG) 神经联络模式

根据 SLG 神经联络模式,在经典的条件反射建立过程中,CS 的新异性起着决定性的作用。如果 CS 的新异性强,则 CS 在生物体内的表达强,意味着 CS 与 US 间联系(信息的存储)的建立更为紧密,最终的结果是 CR (信息的提取)更为牢固。反之,则产生相反的结果。SLG 神经联络模式可以解释潜伏抑制现象,由于条件刺激在前呈现阶段的反复呈现降低了其新异性,因此干扰了随后的条件训练反应,即潜伏抑制现象。

那么如何用 SLG 理论解释精神分裂症的潜伏抑制缺失?已知精神分裂症的病理生理学机制主要涉及边缘系统(内侧前额叶、海马、内嗅皮层、伏隔核等)功能的异常,以及脑内神经递质系统(如多巴胺)紊乱。Schmajuk 等的一系列动物研究证实,海马、伏隔核壳部损毁以及多巴胺激动剂安非他明能提高刺激的新异水平以及刺激的内部表达水平,因此导致潜伏抑制缺失;而抗精神病药物氟哌啶醇

则通过降低刺激的新异水平而逆转此潜伏抑制缺失现象。这与精神分裂症的临床观察和动物实验结果相一致。应该指出的是,SLG 理论也主要适用于潜伏抑制与精神分裂症阳性症状间的相关性<sup>[11]</sup>。

#### 3.3 转换理论

潜伏抑制的转换理论最早由 Weiner 于1990年提出。Weiner 等的研究发现,条件训练阶段而不是前呈现阶段的安非他明或氟哌啶醇给予能干扰或增强潜伏抑制,提示潜伏抑制现象的出现不能简单地用前呈现阶段的无关信息过滤不能(即选择性注意理论)来解释,它还涉及条件训练阶段的信息提取/分离。另外,临床和动物研究发现,潜伏抑制异常不仅表现在潜伏抑制缺失,有时还出现潜伏抑制的异常持续存在,而这无法用前两种理论来解释<sup>[12]</sup>。

潜伏抑制转换理论认为,在前呈现阶段,反复呈现但不伴有任何强化的刺激(如声音)被机体(人或哺乳动物)视为无关刺激,可以忽视;但在随后

的条件化训练阶段，同样的刺激却又伴随着惩罚后果，对机体而言转变为条件刺激；此时两种信息（无关刺激和条件刺激）相互“竞争”，前者向后者“转换”的程度不同，潜伏抑制表达也不同。即适度的转换表现为正常的潜伏抑制现象；过度的转换表现为潜伏抑制现象缺失；而转换延迟则表现为潜伏抑制现象的异常持续存在。进一步的临床研究表明，精神分裂症的阳性症状与潜伏抑制缺失相关，而阴性症状则与潜伏抑制的异常增强相关<sup>[3]</sup>。

#### 4 潜伏抑制形成的神经机制

神经解剖学和药理学研究证实，中脑-伏隔核多巴胺（dopamine, DA）投射构成了潜伏抑制神经环路的主要成分，包括内侧前额叶（medial prefrontal cortex, mPFC）、海马（hippocampus, HIP）、杏仁体的基底外侧核（basolateral amygdale, BLA）、内嗅皮层（entorhinal cortex, EC）、伏隔核（nucleus accumbens, Nac）和腹侧被盖区（ventral tegmental area, VTA）。其中 Nac 发挥关键性作用<sup>[13]</sup>。

脑区内微透析测定表明，Nac 的细胞外 DA 释放的增加出现在条件化训练阶段而非前呈现阶段，提示 Nac 激活主要参与条件化训练阶段<sup>[14]</sup>。进一步的研究提示，Nac 的两个解剖亚区：核部和壳部分别负责不同的功能，前者是根据条件训练阶段的刺激强化而做出相应的行为调整，而后者则是抑制这一行为转换<sup>[3]</sup>。已知 Nac 分布着从 HIP、mPFC、杏仁体、扣带回的谷氨酸能纤维，以及 VTA 的 DA 能纤维<sup>[15]</sup>，这些脑结构在潜伏抑制现象中发挥不同的作用。

目前认为，Nac 的主要作用在于保证行为灵活性，即根据环境变化而相应地调整行为反应；从 EC 至 Nac 壳部的纤维投射的作用在于抑制这种行为转换；海马则是提供关于无关刺激或条件刺激线索关系的信息；BLA 主要在强化和动机加工中发挥作用。而 mPFC 的作用尚不明确<sup>[3]</sup>。

#### 5 潜伏抑制动物模型的建立

有关潜伏抑制现象的理论、神经机制以及其与精神分裂症的关系为精神分裂症潜伏抑制动物模型的建立奠定了理论基础。近 20 余年来，已有大量的以大白鼠的潜伏抑制异常为精神分裂症行为模型的研究工作，并包括许多利用这种模型来研制新的抗精神药物的工作。其中对脑内神经递质传导活动的药物性调节、特定脑区的损毁以及神经发育模型是

三种常用的产生大鼠潜伏抑制异常的方法。用于诱发啮齿类动物潜伏抑制异常的药物包括：多巴胺受体激动剂和拮抗剂、5-羟色胺受体拮抗剂以及 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体的非竞争性拮抗剂。手术损毁的脑区主要是伏隔核、海马和杏仁体。而神经发育模型则是在大鼠出生前、后的不同发育阶段分别给予免疫攻击或环境应激。下面具体阐述这几种建模方法。

##### 5.1 神经药物模型

###### (1) 多巴胺模型

如前所述，中脑-伏隔核的 DA 投射构成了潜伏抑制神经环路的主要成分，而且 DA 与精神分裂症之间的密切关系已为临床和动物研究所证实，因此潜伏抑制的 DA 模型也是研究得最早和最广泛的一个精神分裂症的动物模型。1981 年，Weiner 等人首次证实，间接多巴胺受体激动剂——安非他明的躯体注射能引起大鼠潜伏抑制的缺失<sup>[16]</sup>。随后的许多研究都重复了这一实验结果，从而确立了多巴胺的精神分裂症的潜伏抑制动物模型<sup>[17]</sup>。

安非他明的潜伏抑制缺失模型具有两个特点。首先，潜伏抑制缺失只发生在条件训练阶段的安非他明注射，而前呈现阶段的安非他明注射不影响潜伏抑制。这一现象支持潜伏抑制的转换理论<sup>[3]</sup>。其次，研究表明，安非他明躯体注射对潜伏抑制的影响与注射剂量相关：低剂量能引起潜伏抑制缺失，而高剂量却不影响潜伏抑制甚至能引起潜伏抑制异常增强<sup>[3]</sup>。进一步的研究发现，低剂量的安非他明能特异性地引起 Nac 内的 DA 释放，而高剂量的安非他明则主要作用于纹状体内的 DA 系统，提示了 Nac 在潜伏抑制神经机制中的重要作用<sup>[18]</sup>。

除安非他明外，多巴胺 D1 受体激动剂 SKF 38393 和 D2 受体激动剂 quinpirole（喹吡罗）也被报道能干扰潜伏抑制<sup>[18]</sup>。此外，安非他明注射还能导致正常人类被试的潜伏抑制缺失<sup>[8]</sup>。应该指出的是，所有这些由多巴胺激动剂所引起的潜伏抑制缺失都能被经典的抗精神药物氟哌啶醇和非经典的抗精神药物氯氮平所逆转<sup>[17]</sup>。

###### (2) N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）/谷氨酸模型

已知，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-HT 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。目前的

观点认为, 精神分裂症的发生是源于脑内多巴胺系统异常所引起的谷氨酸分泌的超抑制以及继发的谷氨酸 NMDA 受体功能减退<sup>[19]</sup>。动物研究表明, 不同的 NMDA 拮抗剂对潜伏抑制发挥完全不同的影响, 即分别引起潜伏抑制缺失和潜伏抑制异常增强。前者的代表药物氯胺酮 (ketamine, Ket)。如 Razoux F 等发现, 前呈现阶段的 Ket 急性注射 (25 mg/kg) 可引起大鼠的潜伏抑制缺失<sup>[15]</sup>。Becker A 等的研究结果与此一致, 即连续 5 天被腹腔注射 30mg/kg Ket 的 SD 大鼠在 4 周后表现出潜伏抑制缺失, 以及海马内 D2 受体结合的增加以及前额叶皮层内的谷氨酸受体结合的下降<sup>[20]</sup>。后者的代表药物是 PCP 和 MK-801。如研究表明, 条件化训练前立即给予 PCP<sup>[21]</sup>和 MK-801<sup>[22]</sup>能引起潜伏抑制的异常增强。进一步的研究指出, 此潜伏抑制增强只能被非经典的抗精神病药所逆转<sup>[3]</sup>。

### (3) 5-羟色胺模型

近 10 年来, 随着 5-HT<sub>2A</sub> 受体的拮抗机制在非经典的抗精神病药中的作用得以明确, 5-羟色胺在精神分裂症发病机制中的作用日益引起关注。目前的研究表明, 5-HT 受体拮抗剂的潜伏抑制调节作用以增强为主。而且与多巴胺受体激动剂和 NMDA 受体拮抗剂不同的是, 5-HT 受体拮抗剂主要是在前呈现阶段发挥作用, 而前两者则主要在条件结合阶段发挥作用。如研究表明, 选择性 5-HT 拮抗剂 WAY100635 只有在前呈现阶段给予才能增强潜伏抑制<sup>[23]</sup>; 选择性 5-HT<sub>2A</sub> 受体拮抗剂 SR46, 349B (2.4mg/kg) 和 ICI169, 369 (40mg/kg) 只有在前呈现和条件化两个阶段都被腹腔注射时才能增强潜伏抑制<sup>[24]</sup>。这些研究结果提示, 5-HT 神经递质系统可能主要参与的是无关感觉刺激的加工过程。

## 5.2 脑区损毁模型

精神分裂症常伴随有中枢神经的器质性的病变。建立潜伏抑制异常的精神分裂症动物模型的另一种方法是针对性地对某些与精神分裂症有关的脑区实行局部性的结构性损伤或药物性干预。目前比较明确的与潜伏抑制缺失相关的脑区位于中脑-伏隔核这一神经环路中。

### (1) 伏隔核损毁模型

Nac 及其 DA 能神经元分布构成了潜伏抑制神经环路的主要成分, 主要参与条件反射训练阶段。如 Joseph MH 等的研究发现, 条件反射阶段前的双侧 Nac 内的安非他明注射能破坏潜伏抑制表达, 而

双侧 Nac 内的多巴胺拮抗剂氟哌啶醇注射能使潜伏抑制表达异常增强, 6-OHDA 所致的 Nac 多巴胺末端的损毁也能导致潜伏抑制异常增强, 提示伏隔核内多巴胺功能增强所致的潜伏抑制减弱是由于条件反射阶段的多巴胺释放所引起的<sup>[25]</sup>。进一步的研究表明, Nac 的壳和核亚区具有不同的功能, 壳部损毁的结果是潜伏抑制破坏而核部损毁则是潜伏抑制的异常持久存在<sup>[13]</sup>。脑区内微透析分析表明, 刺激的前呈现能消除 Nac 壳部的多巴胺的条件性释放, 从而导致条件性恐惧反应减弱。相反, 核心部的多巴胺释放不受影响。这些数据提示, 伏隔核壳部主要参与了潜伏抑制的干扰过程<sup>[26]</sup>。

### (2) 杏仁体和海马损毁模型

背外侧杏仁体的损毁, 也与 Nac 核部损伤一样, 产生潜伏抑制的异常持久存在<sup>[13]</sup>。关于海马损毁对潜伏抑制影响的研究结果不一致。成年大鼠的研究表明, 海马损毁导致潜伏抑制的异常增强<sup>[3]</sup>。而出生后 7 天大鼠的腹侧海马损伤则破坏了青春期后动物的潜伏抑制<sup>[27]</sup>。

## 5.3 神经发展模型

以上所阐述的用于建立拟精神分裂症潜伏抑制异常动物模型的方法主要是以成年啮齿类动物为研究对象, 而近年来越来越多的脑成像和神经病理学研究证据表明, 相当一部分的精神分裂症的成年病人表现出一种神经发展紊乱, 即脑异常在生命早期已经存在但其完全表达则出现在成年之后<sup>[3]</sup>。为进一步深入地探讨精神分裂症的神经发展机制, 有必要建立精神分裂症的神经发展模型。目前常用的建立潜伏抑制异常的神经发展模型主要包括两种: 其一是在胚胎发育期即动物出生前给予免疫刺激或物理应激; 其二是在动物出生后的某些关键性发育阶段改变其生活环境, 即环境应激。已有的研究结果证实, 这两种建模方式所引起的潜伏抑制异常只在动物成年后才有显著的表现, 而且这种潜伏抑制的缺失可被抗精神病药物所修复, 这与精神分裂症的神经发展模型相一致<sup>[3]</sup>。

### (1) 出生前的应激

出生前的应激方式主要包括物理应激和免疫性应激。物理应激模型指的是给予孕鼠不同类型的物理应激, 然后观察成年仔鼠的潜伏抑制现象。如 Bethus 等的研究表明, 孕鼠在孕期的最后一周被每天给予束缚应激, 结果导致其雄性仔鼠的成年期潜伏抑制表达异常增强, 但不影响雌性仔鼠的潜伏抑

制表现<sup>[28]</sup>。另一项研究则观察的是母鼠怀孕后期的束缚应激和不可逃避电击对成年雄性和雌性仔鼠潜伏抑制表达的影响。结果发现，孕期的束缚应激对成年仔鼠的潜伏抑制表达没有影响，而电击能引起成年雄性仔鼠的潜伏抑制缺失，但对雌性没有影响<sup>[29]</sup>。这些动物研究的结果与人类的发现相一致，即精神分裂症病人所存在的性别差异，成年年轻男性的精神分裂症发病率高于女性<sup>[3]</sup>。

流行病学研究已经指出，怀孕期间的细菌或病毒感染能增加精神分裂症的患病危险性。近年来的啮齿类动物研究也进一步证实了孕期的免疫攻击与动物成年后的精神疾病相关的脑、行为异常之间存在的因果关系。常用的免疫攻击因子是一种细胞因子诱导剂——聚肌胞苷酸 (PolyI:C)。如最近的 2 项研究发现，孕期第 9 天的 PolyI:C (2.5, 5.0 或 10 mg/kg) 静脉注射不影响幼年仔鼠的潜伏抑制表达，但能干扰青春期后仔鼠的潜伏抑制现象<sup>[30,31]</sup>。这些结果与精神分裂症的成熟延迟特性相一致，即胚胎期间的免疫系统激活并不影响幼年的潜伏抑制但却显著地干扰了成年期的潜伏抑制。此外，另有研究分别观察了孕期 6、9、13 或 17 天的 PolyI:C (5 mg/kg) 静脉注射对成年仔鼠潜伏抑制现象的影响。结果表明，除了孕期 17 天的注射以外，其它的时间点注射均能引起成年动物的潜伏抑制缺失。这一结果提示，胚胎发育期间的免疫攻击所引起的急性细胞因子反应以及成年后的行为改变具有准确的时间点<sup>[32]</sup>。由于这些由胚胎发育期间的免疫攻击所引起的成年期潜伏抑制异常可被经典和非经典的抗精神病药所逆转，以及这些成年动物的海马和内嗅皮层还表现出与精神分裂症相类似的病理学改变<sup>[33]</sup>，提示发育过程中的中脑-边缘系统多巴胺功能紊乱在精神分裂症的发病机制中发挥重要的作用。

(2) 出生后的应激

目前常用于潜伏抑制缺失研究的出生后环境应激是指在一定的发育阶段，将动物从社会群体隔离，并根据发育阶段的不同，可以分为两种类型：(1) 母婴分离 (哺乳期)，(2) 社会隔离 (断奶后至成年期)。Weiss IC 等的研究表明，每天 4 小时的母婴分离能引起潜伏抑制的异常增强；相反，社会隔离不影响潜伏抑制<sup>[34]</sup>。而 Ellenbroed BA 和 Wilkinson LS 等的研究同样证实了社会隔离不影响潜伏抑制，但单独一次的 24 小时母婴分离则能明显地损害潜伏抑制表达<sup>[35]</sup>。关于早期应激的作用机制，目前的理

论认为，早期应激通过干扰海马和前额叶的正常发育而发挥作用，而且海马和前额叶发育异常的后果，如潜伏抑制异常、应激反应的失调等，只在动物的性成熟后才有显著的表现<sup>[36]</sup>。

6 总结和展望

综合以上的研究资料，潜伏抑制动物模型为深入而系统地研究精神分裂症的发病机制及药物治疗提供了一种科学有效的行为模式。但目前关于精神分裂症的潜伏抑制动物模型存在以下一些问题。首先潜伏抑制作为精神分裂症的行为指标尚有不足之处，如 (1) 潜伏抑制测试方法不统一，包括电击的条件性逃避、条件性味觉厌恶及条件性情绪反应等多种方法，导致行为结果有时不一致，而且抗精神分裂症药物对潜伏抑制研究的结果也不一致；(2) 潜伏抑制现象的神经调节环路尚不完全清楚，这些因素给潜伏抑制模型的建立增加了一定的难度。其次引发潜伏抑制异常的模型主要包括：神经药物模型、特异性脑区损毁模型和神经发育模型。需要指出的是，(1) 药物注射和脑区损毁都是非自然的方法，不能模拟潜伏抑制异常的正常起因；而以免疫攻击和早期应激为代表的神经发育模型则能比较好地模拟人类的自然状况，因此是一种更为理想的认识精神分裂症本质的研究途径；(2) 目前的有关潜伏抑制异常的神经发育模型只侧重于胚胎发育期 (出生前) 的免疫攻击、新生期 (0~21 天) 的母婴分离以及幼年至成年 (21 天至成年) 的隔离应激几个阶段，没有更为详细地分别研究幼年、青少年、青春期以及成年早期的药物或环境干预对成年动物潜伏抑制的影响，而临床研究表明这几个阶段也是精神分裂症的发病、进展以及治疗的关键性阶段，因此有必要开展进一步深入的研究工作。综上所述，对以潜伏抑制作为行为指标的精神分裂症动物模型的研究工作应首先确定一种理想的潜伏抑制测试方法，然后尝试开展药物干预、脑区损毁和早期环境应激的交互研究，以便完善精神分裂症的神经发展理论；最后利用上述几种建模方法，在心理、行为、系统、细胞、基因和理论模型几个水平上开展综合性研究，以此将精神分裂症动物模型的研究发展到一个新的阶段。

参考文献

1 Li L, Shao F. Impaired auditory sensorimotor gating: An animal model of schizophrenia. Chinese Science Bulletin, 2003, 48(19): 2031~2037

- 2 Lubow R E, Kaplan O. The visual search analogue of latent inhibition: implications for theories of irrelevant stimulus processing in normal and schizophrenic groups. *Psychonomic Bulletin & Review*, 2005, 12(2): 224-243
- 3 Weiner I. The "two-headed" latent inhibition model of schizophrenia: modeling positive and negative symptoms and their treatment. *Psychopharmacology*, 2003, 169(3-4): 257-297
- 4 Baruch I, Hemsley D R, Gray JA. Differential performance of acute and chronic schizophrenics in a latent inhibition task. *The Journal of Nervous & Mental Disease*, 1988, 176(10): 598-606
- 5 Lubow R E. Construct validity of the animal latent inhibition model of selective attention deficits in schizophrenia. *Schizophrenic Bulletin*, 2005, 31(1): 139-153
- 6 Gray N S, Snowden R J. The relevance of irrelevance to schizophrenia. *Neuroscience Biobehavior Review*, 2005, 29(6): 989-999
- 7 Yogev H, Sirota P, Gutman Y, Hadar U. Latent inhibition and overswitching in schizophrenia. *Schizophrenic Bulletin*, 2004, 30(4): 713-726
- 8 Salgado J V, Hetem L A, Vidal M, et al. Reduction of latent inhibition by d-amphetamine in a conditioned suppression paradigm in humans. *Behavioural Brain Research*, 2000, 117: 61-77
- 9 McCartan D, Bell R, Green J F, et al. The differential effects of chlorpromazine and haloperidol on latent inhibition in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, 2001, 15: 96-104
- 10 Lubow R E, De la Casa G. Latent inhibition as a function of schizotypality and gender: implications for schizophrenia. *Biological Psychology*, 2002, 59: 69-86
- 11 Schmajuk N. Brain-behaviour relationships in latent inhibition: a computational model. *Neuroscience Biobehavior Review*, 2005, 29(6): 1001-1020
- 12 Weiner I. Neural substrates of latent inhibition: The switching model. *Psychological Bulletin*, 1990, 108: 443-461
- 13 Schiller D, Zuckerman L, Weiner I. Abnormally persistent latent inhibition induced by lesions to the nucleus accumbens core, basolateral amygdala and orbitofrontal cortex is reversed by clozapine but not by haloperidol. *Journal of Psychiatry Research*, 2006, 40(2): 167-177
- 14 Joseph M H, Datla K, Young A M. The interpretation of the measurement of nucleus accumbens dopamine by in vivo dialysis: the kick, the craving or the cognition. *Neuroscience Biobehavior Review*, 2003, 27(6): 527-541
- 15 Razoux F, Garcia R, Lena I. Ketamine, at a dose that disrupts motor behavior and latent inhibition, enhances prefrontal cortex synaptic efficacy and glutamate release in the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32: 719-727
- 16 Weiner I, Lubow R E, Feldon J. Chronic amphetamine and latent inhibition. *Behavioural Brain Research*, 1981, 2: 285-286
- 17 Tenn C C, Fletcher P J, Kapur S. A putative animal model of the "prodromal" state of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2005, 57(6): 586-593
- 18 Moser P C, Hitchcock J M, Lister S, et al. The pharmacology of latent inhibition as an animal model of schizophrenia. *Brain Research Review*, 2000, 33: 275-307
- 19 Yee B K, Balic E, Singer P, et al. Disruption of glycine transporter 1 restricted to forebrain neurons is associated with a procognitive and antipsychotic phenotypic profile. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26(12): 3169-3181
- 20 Becker A, Peters B, Schroeder H, et al. Ketamine-induced changes in rat behavior: a possible animal model of schizophrenia. Test of predictive validity. *Progress in Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry*, 2003, 27(4): 687-700
- 21 Palsson E, Klamer D, Wass C, et al. The effects of phencyclidine on latent inhibition in taste aversion conditioning: differential effects of preexposure and conditioning. *Behavioural Brain Research*, 2005, 157(1): 139-146
- 22 Gaisler-Salomon I, Weiner I. Systemic administration of MK-801 produces an abnormally persistent latent inhibition which is reversed by clozapine but not haloperidol. *Psychopharmacology*, 2003, 166(4): 333-342
- 23 Killcross A S, Stanhope K J, Dourish C T, et al. WAY100635 and latent inhibition in the rat: selective effects at preexposure. *Behavioural Brain Research*, 1997, 88(1): 51-57
- 24 McDonald L M, Moran P M, Wythelingum G W, et al. Enhancement of latent inhibition by two 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonists only when given at both preexposure and conditioning. *Psychopharmacology*, 2003, 169(3-4): 321-331
- 25 Joseph M H, Peters S L, Moran P M, et al. Modulation of latent inhibition in the rat by altered dopamine transmission in the nucleus accumbens at the time of conditioning. *Neuroscience*, 2000, 101(4): 921-930
- 26 Murphy C A, Pezze M, Feldon J, et al. Differential involvement of dopamine in the shell and core of the nucleus accumbens in the expression of latent inhibition to an aversively conditioned stimulus. *Neuroscience*, 2000, 97(3): 469-477
- 27 Grecksch G, Bernstein H G, Becker A, et al. Disruption of latent inhibition in rats with postnatal hippocampal lesions.

Neuropsychopharmacology, 1999, 20(6): 525~532

28 Bethus I, Lemaire V, Lhomme M, et al. Does prenatal stress affect latent inhibition? It depends on the gender. *Behavioural Brain Research*, 2005, 158(2): 331~338

29 Shalev U, Weiner I. Gender-dependent differences in latent inhibition following prenatal stress and corticosterone administration. *Behavioural Brain Research*, 2001, 126(1-2): 57~63

30 Meyer U, Schwendener S, Feldon J, et al. Prenatal and postnatal maternal contributions in the infection model of schizophrenia. *Experimental Brain Research*, 2006, 173(2): 243~257

31 Meyer U, Feldon J, Schedlowski M, et al. Towards an immuno-precipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neuroscience Biobehavior Review*, 2005, 29(6): 913~947

32 Meyer U, Feldon J, Schedlowski M, et al. Immunological stress at the maternal-foetal interface: a link between neurodevelopment and adult psychopathology. *Brain Behaviour and Immunity*, 2006, 20(4): 378~388

33 Zuckerman L, Weiner I. Post-pubertal emergence of disrupted latent inhibition following prenatal immune activation. *Psychopharmacology*, 2003, 169(3-4): 308~313

34 Weiss I C, Domeney A M, Moreau J L, 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(1-2): 207~218

35 Ellenbroek B A, Cools A R. Early maternal deprivation and prepulse inhibition: The role of the postdeprivation environment. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 2002, 73: 177~184

36 Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*, 1999, 283: 70~74

## Latent Inhibition as an Animal Model of Schizophrenia

SHAO Feng<sup>1</sup> WANG Wei-Wen<sup>2,3</sup> LIU Mei<sup>1</sup> JIN Jian<sup>1</sup>

*(<sup>1</sup>Department of Psychology, Peking University, Beijing 100871, China)*

*(<sup>2</sup>Key Lab of Mental Health, Chinese Academy of Science, Beijing 100101, China)*

*(<sup>3</sup>Brain-Behavior Research Center, Institute of Psychology, Chinese Academy of Science, Beijing 100101, China)*

**Abstract:** Establishment of animal models of schizophrenia was critical for both understanding the mechanisms underlying this severe mental disease and developing new antipsychotics. This review thoroughly described the theory and neural substrate of the latent inhibition model of schizophrenia. The main methods for inducing latent inhibition abnormality in experimental animals included (1) modulations of neurotransmissions that were closely associated with schizophrenia, (2) focal lesions or pharmacological manipulations of brain structures in the meso-nucleus accumbens neural circuit, and (3) immune stimulus or isolated stress during early development.

**Key words:** animal model of schizophrenia, latent inhibition, meso-nucleus accumbens neural circuit.