

综述

早期社会隔离构建精神分裂症动物模型的行为学和神经生物学特征

雷铭, 罗路, 马士棋, 张研, 吴玺宏, 李量*

北京大学心理学系, 北京大学生命科学学院, 机器感知与智能教育部重点实验室, 北京 100871

摘要: 发育早期的不良事件会对动物和人类的大脑发育及成年后的行为产生重要影响。早期社会隔离能引起人和动物的行为模式及神经系统结构产生持久性改变, 本文从认知行为水平及细胞分子水平总结了社会隔离对实验动物造成的影响。动物隔离实验表明, 隔离对认知行为方面造成的影响主要包括: 运动增多, 惊反射和前脉冲抑制异常及学习、记忆功能下降。神经递质方面的影响主要包括: 伏隔核、杏仁核及中脑边缘系统内多巴胺的活性提高, 内侧前额叶多巴胺的活性降低, 同时海马、伏隔核等脑区内5-羟基色胺酸受体活性异常, 多个脑区谷氨酸代谢异常。最后, 早期社会隔离还会引起海马、内侧前额叶、杏仁核、伏隔核等脑区细胞凋亡的异常。多脑区多种神经递质的异常和细胞凋亡的异常可能是导致动物行为出现异常的神经机制。鉴于早期社会隔离动物表现出的行为、神经递质、细胞凋亡方面的异常与精神分裂症等发展性精神疾病的症状密切相关, 因此早期社会隔离可以作为一种有效的研究精神分裂症的动物模型。

关键词: 早期社会隔离; 精神分裂症; 前脉冲抑制; 神经递质; 细胞凋亡

中图分类号: R329

Behavioral and neurobiological abnormalities induced by social isolation as a useful animal model of schizophrenia

LEI Ming, LUO Lu, MA Shi-Qi, ZHANG Yan, WU Xi-Hong, LI Liang*

Department of Psychology, College of Life Sciences, Speech and Hearing Research Center, Key Laboratory on Machine Perception (Ministry of Education), Peking University, Beijing 100871, China

Abstract: Social isolation influences the development of the brain, causing dysfunctions at behavioral, cellular and molecular levels. The present paper summarizes the abnormalities induced by social isolation in behaviors, neurotransmitters and cell apoptosis. At the behavioral level, social isolation induces hyperlocomotion, abnormalities in startle reflex and prepulse inhibition (PPI), and dysfunctions in conditioned learning, reversal learning and memory. Moreover, social isolation causes changes of neurotransmitters, such as the increase of dopamine in the nucleus accumbens, the amygdala and other brain regions in the limbic system, the decrease of dopamine in medial prefrontal cortex, the decrease of 5-HT in the nucleus accumbens and the hippocampus, and changes of glutamine in the prefrontal cortex. Finally, social isolation affects cell apoptosis in different brain areas, such as the medial prefrontal cortex, amygdala, nucleus accumbens, and hippocampus. Both the changes in neurotransmitters and cell apoptosis may contribute to the behavioral dysfunctions in social isolated rats. Since schizophrenic patients have similar abnormalities in behaviors and neurotransmitters, isolation rearing can be used as a useful animal model of schizophrenia.

Key words: social isolation; schizophrenia; prepulse inhibition; neurotransmitter; cell apoptosis

Received 2012-04-30 Accepted 2012-11-23

This review was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30950030), the National Basic Research Development Program (973 Program) of China (No. 2009CB320901), the Doctoral Fund of Ministry of Education of China (No. 20090001110050), and “985” grants from Peking University for Physiological Psychology.

*Corresponding author. Tel: +86-10-62756804; Fax: +86-10-62761081; E-mail: liangli@pku.edu.cn

人类和动物生活早期所经历的不良事件(如母婴隔离或早期社会隔离)会对神经系统的发育产生重要影响^[1-3]。这种影响与人类早期生活经历影响某些精神疾病(如精神分裂症、人格障碍、广泛性焦虑障碍等)的发展相类似。早期社会隔离实验结果表明,隔离会使大鼠出现运动增多^[4, 5],前脉冲抑制(prepulse inhibition, PPI)缺失^[6, 7]等行为异常以及神经递质和细胞凋亡等方面的异常,这些异常与精神分裂症病人表现出的阳性症状和阴性症状密切相关,因此社会隔离已被广泛认为是一种有效的精神分裂症动物模型^[8]。本文主要从行为水平、神经化学水平和细胞分子水平,对早期社会隔离引起的动物行为学和神经生物学方面的异常进行综述。

1 早期社会隔离引起的认知行为异常

1.1 运动增多

如表1所示,早期社会隔离大鼠最一致的行为表现就是运动增多,其可以通过旷场实验(open field test)测量^[4, 9, 10]。研究表明,这种运动增多主要是由于隔离大鼠的休息时间减少,而不是由于运动速度的变化^[10]。社会隔离操作对不同种属的大鼠造成的影响不同^[2, 5],只有Wistar和Lister Hooded大鼠表现出明显的运动增多,Sprague-Dawley大鼠并没有类似表现^[1, 5]。同时,对隔离大鼠的触碰、熟悉的环境等都会逆转隔离操作引起的大鼠运动增多(见综述^[2])。运动增多是隔离大鼠最早表现出的行为特征之一,通常隔离两周后出现,而且隔离大

鼠在旷场实验中的行为结果基本一致^[11-13],这也使得运动增多成为对早期社会隔离大鼠行为描述最多的一种。

1.2 惊反射和 PPI 异常

惊反射是哺乳动物最强的全身性反射反应^[14],可以由突然且强度大的感觉刺激(惊刺激)快速引起^[15, 16]。PPI指的是在惊刺激出现之前很短的时间内出现一个较弱的非惊反射刺激(前脉冲刺激),使惊反射的幅度得到抑制^[17-20]的一种现象。

动物实验结果表明,早期社会隔离可以提高大鼠的惊反射基线水平^[4, 21, 22],并且降低大鼠PPI^[6, 21]。我们实验室首次发现,对大鼠的早期社会隔离不仅可以显著降低PPI,也会影响对PPI自上而下的调节^[3]。人类实验表明,PPI受到情绪和注意等高级认知活动的调节^[3],动物实验中,听觉恐惧条件化(auditory fear conditioning)对大鼠PPI有增强作用,这种增强作用受到早期发育阶段社会隔离的影响^[21]。同时,对于听觉优先效应引起的前脉冲刺激和噪音掩蔽之间的主观空间分离可以增强大鼠的PPI,这种增强作用在隔离大鼠中消失^[22]。上述结果提示,社会隔离大鼠的基线PPI和对PPI自上而下的调节都受到了损害,并且,PPI的注意调节缺失,而不是PPI缺失本身,与几种精神分裂症特异症状的严重性有更高的相关性^[23]。

根据“加工-保护”理论^[24],大脑接收感觉刺激时不仅引起对该刺激信号的信息加工,也会引发一种抑制干扰刺激的门控过程。惊反射的PPI被认

表1. 早期社会隔离引起的大鼠主要行为变化

Table 1. Main behavioral changes associated with social isolation of rats

Behavior	Behavioral changes associated with isolation rearing
Hyperactivity	Hyperactivity in isolation reared rats ^[1, 4, 5, 10-12] due to less time spent in resting while not due to velocity change ^[10] Handling or environment habituation could reverse this hyperactivity in isolated rats ^[2] Hyperactivity appears after 2 weeks of isolation ^[4, 11]
Startle and PPI	Baseline of startle increases ^[4, 21, 22] PPI decreases ^[6, 21] Enhancement of PPI induced by auditory fear conditioning declines ^[21, 22] Enhancement of PPI induced by perceived spatial separation declines ^[22] Possible brain areas involved are the amygdala, the posterior parietal cortex, the primary auditory cortex, and the prefrontal cortex ^[66]
Learning and memory	Deficit in fear conditioning ^[1, 21] Improvement in reward learning ^[29, 30, 67, 68] Deficit in reversal learning and no effect on acquisition learning ^[32, 33] Impairment in recognition ^[33]

PPI: prepulse inhibition.

为是一种跨种系的感觉运动门控模型^[25]，可以作为一种注意前的感觉门控测量方法^[26, 27]。大量的文献表明感觉门控功能的缺失与精神分裂症病人所表现出的认知混乱和思维异常有密切的关系^[27, 28]，可以通过研究动物的感觉门控功能缺失建立一种相应的精神分裂症动物模型，因此，早期社会隔离构建精神分裂症的动物模型在描述感觉门控功能缺失方面具有优势。

1.3 学习和记忆功能异常

早期社会隔离大鼠表现出恐惧条件学习更难形成，同时奖赏条件学习更容易形成。听觉恐惧条件化可以增强群体饲养大鼠的PPI，但是这种PPI增强效果在隔离饲养的大鼠中会降低^[21]，同时隔离饲养大鼠的环境恐惧条件(contextual fear conditioning)学习更难形成^[1]。隔离饲养的大鼠在奖赏条件学习中表现出对糖水的敏感性增加^[29]，雄性C57BL/6J小鼠隔离饲养后，对于酒精的偏好会增强^[30]，Wistar大鼠隔离饲养后，自发的酒精摄取也会增加^[31]。社会隔离不仅影响动物的条件学习，对于逆转学习的影响也有一些研究证据。断奶后隔离饲养8周的大鼠和群体饲养的大鼠相比，逆转学习的成绩会显著降低，但是并不影响获得学习^[32]。注射抗精神分裂症药物氯丙嗪会改善社会隔离对逆转学习造成的不良影响。Bianchi等的研究显示隔离饲养的大鼠在新物体再认任务中表现出再认记忆缺失^[33]。隔离大鼠表现出的学习及记忆方面的异常与精神分裂症症状相关，同时精神分裂症药物对社会隔离引起的学习异常也有改善作用，说明早期社会隔离可以作为一种有效的精神分裂症动物模型。

2 早期社会隔离引起的脑结构和神经递质的异常

2.1 早期社会隔离引起的脑结构异常

实验研究表明，一些重要的解剖脑区与社会隔离大鼠的功能异常密切相关，如内侧前额叶^[10, 34]，海马^[33, 35, 36]，杏仁核^[37]，伏隔核及尾状核^[38]。社会隔离大鼠的内侧前额叶体积减少，而总体的神经元数量不变，同时隔离大鼠前额叶和海马锥体神经元的密度降低^[36]，海马突触减少^[35]。可以看出，社会隔离会引起动物大脑解剖结构的改变，同时，脑内还存在神经化学水平的改变，尤其是多巴胺、5-羟色氨酸(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和谷氨酸这三种神经递质的变化。

2.2 社会隔离引起的多巴胺异常

临床研究已证实，精神分裂症病人表现出多巴胺受体的异常，多巴胺拮抗剂能缓解精神分裂症的临床症状^[37]。更有“多巴胺假说”认为，皮层下多巴胺过度兴奋与前额叶多巴胺活动减弱是精神分裂症的神经机理^[39]。动物研究显示，早期社会隔离能引起多巴胺系统浓度和功能的改变，这种改变主要发生在内侧前额叶、伏隔核和杏仁核^[2, 37, 40]。其中，早期社会隔离大鼠尸体的多巴胺浓度升高，内侧前额叶的多巴胺浓度改变，而伏隔核、尾状核、壳核的多巴胺浓度不变^[41]。值得注意的是，内侧前额叶的多巴胺能神经元的功能降低与精神分裂症病人的阴性症状和认知功能异常显著相关，而社会隔离可以提高内侧前额叶多巴胺对于非典型抗精神病药物的反应性^[40]。另有研究表明，社会隔离可以提高大鼠伏隔核^[37, 42]和杏仁核^[9, 37]突触前多巴胺的功能，尤其会提高杏仁核中央和基底外侧核D₂受体的浓度^[38, 43]。上述研究提示，社会隔离可以引起精神分裂症相关脑区多巴胺系统浓度和功能的改变，对于构建精神分裂症动物模型有一定的优势。

2.3 5-HT的异常

5-HT作为脑内一种重要的神经递质，被认为和抑郁、精神分裂症等疾病的发生、发展有重要关系。社会隔离可以引起脑内包括海马、伏隔核和皮层区域在内的多个脑区5-HT浓度和功能的改变^[37, 44, 45]。对于海马来说，社会隔离对5-HT不同亚型的受体有着不同的影响。其中，有研究者发现大鼠齿状回和CA区域的突触前5-HT_{1A}受体在社会隔离后表现出结合位点密度上升^[44]；另一项研究则未能发现5-HT_{1A}受体的功能性变化，而是发现隔离后大鼠海马突触后5-HT_{1B}受体活性降低^[46]；此外，Fone等发现社会隔离大鼠的5-HT_{2C}受体的反应增强，而这种增强可能在行为上加大大鼠对压力的反应并导致新奇恐惧症的发生^[45]。伏隔核的变化则相对较为简单，经过隔离的大鼠，在经受足底电击后表现出伏隔核的5-HT释放增强，且经过恐惧条件化后，条件刺激也能引起同样的变化，而这种现象在正常大鼠中并不存在^[47, 48]。此外，社会隔离也能够影响大鼠皮层的5-HT活动，包括前边缘皮层5-HT_{1A}受体的结合位点减少及5-HT_{2A}受体结合位点增多、运动皮层5-HT_{1A}与5-HT_{2A}受体结合位点的增多以及扣带回的5-HT_{1A}受体结合位点增多^[44]等。这些5-HT活动异常一方面可能直接影响实验动物的行

为表现, 另外一方面也可能通过影响其它神经递质活动(尤其是多巴胺^[48])而间接引发行为及认知异常。

2.4 谷氨酸的异常

谷氨酸也是中枢神经系统一种非常重要的神经递质, 脑内谷氨酸系统与多巴胺系统无论是在神经环路水平上, 还是在细胞水平上, 都有密切的相互作用。精神分裂症患者中发现神经元内谷氨酸化合物和代谢酶的改变, 同时 NMDA 型谷氨酸受体拮抗剂能加剧精神分裂症患者的症状, 能使正常人产生认知损害和拟精神病症状, 这些结果引出了谷氨酸功能异常假说^[49]。Melendez 等发现, 社会隔离大鼠背侧前额叶 mGluR1 和 mGluR5 的水平显著下降^[50]。另有研究发现, 社会隔离 26 天后, 大鼠内侧前额叶 mGluR6 和 AMPA3 型谷氨酸受体亚基增加^[10]。

3 早期社会隔离引起的细胞凋亡异常

早期社会隔离引起多种行为和功能的异常, 其具体的细胞分子机制目前还不清楚。有研究者提出, 在动物神经系统发育的过程中, 细胞凋亡是不可或缺的^[51]。细胞凋亡用以描述在多种组织与细胞中发现的一种具有固定形态学变化的细胞死亡^[51, 52]。在大鼠脑中, 有近一半的神经元会在发育过程中发生凋亡, 为有效的神经元连接提供空间^[51]。而 Caspase-3、Caspase-9 与 Apaf-1 等凋亡相关蛋白基因敲除大鼠, 因不能进行正常的凋亡, 表现出大脑神经元数量增多, 通常于出生后 1 到 2 天内死亡, 暗示着严重的发育异常^[53]。所以, 细胞凋亡的正常与否对动物大脑的发育会产生重要影响。

社会隔离大鼠表现出的多种行为和功能异常, 可能与脑内某些脑区细胞凋亡的异常有关^[54, 55]。Adzic 等在 2009 年发现, 将 3 月龄的 Wistar 雄性大鼠隔离饲养 3 周后, 在海马细胞中检测出了明显的 DNA 片段化增多, 说明已发生凋亡的细胞数上升^[54]。并且, 经过同样隔离处理的大鼠海马细胞质中的 Bax/Bcl-2 比值显著下降, 而在线粒体膜上的 Bax/Bcl-2 比值并没有明显变化, 动物脑内整体表现出了促凋亡信号的启动^[55]。隔离操作的起始时间与隔离的持续时间会对细胞凋亡带来不同的影响。若在 Sprague-Dawley 大鼠出生后立即进行为期 7 天的隔离, 在人工保证幼鼠进食与存活必须的触碰刺激的前提下, 用原位末端转移酶标记技术 (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick

end labeling assay, TUNEL assay) 标记凋亡细胞, 发现内侧前额叶、运动皮层、杏仁核与伏隔核等多个脑区的 TUNEL 阳性细胞数显著低于对照组^[56], 说明出生后立即进行的隔离会抑制多个脑区的细胞凋亡过程, 从而使得脑区内细胞数量过多, 影响大脑的功能。而 3 月龄的 Wistar 雄性大鼠隔离饲养三周后, 在前额叶细胞中则发现细胞质内 Bax/Bcl-2 比值显著下降、线粒体膜上 Bax/Bcl-2 比值显著上升且 DNA 片段化显著增强的现象^[57], 说明成年期的社会隔离会加速前额叶的细胞凋亡。Levine 等在 2007 年发现, 早期的社会隔离会使大鼠表现出运动增多, 并且内侧前额叶立即早期基因 (immediate early gene, IEG) 的表达, 尤其是与细胞凋亡有关的基因表达会降低^[10], 细胞凋亡的异常可能是引起大鼠运动增多的原因。在人类精神分裂症或者抑郁症患者中^[58, 59], Catts 等发现, 精神分裂症病人与正常被试相比, 培养的纤维母细胞细胞凋亡的敏感性增加, 纤维母细胞的异常提示可能细胞凋亡异常发生在精神分裂症患者的所有细胞中^[58, 59]。同时, Catts 等还发现, 精神分裂症患者肿瘤的发病率降低, 这可能与精神分裂症患者细胞凋亡速度加快有关。作者还推测抑癌基因 p53 对于细胞凋亡的调节起到重要作用, 也可能与精神分裂症患者肿瘤发病率降低有关^[58]。

这些动物和人类的研究结果表明, 早期社会隔离大鼠存在细胞凋亡的异常, 同时精神分裂症病人也表现出类似的细胞凋亡的异常, 在细胞凋亡层面上用早期社会隔离构建精神分裂症的动物模型可能会为精神分裂症动物模型研究提供一个新的切入点。并且, 社会隔离引起的细胞凋亡异常涉及多个脑区, 对于这些脑区的研究也可以作为今后工作的一个研究重点, 目前对于这方面的研究还比较少。

4 总结和局限

动物模型对于人类疾病研究的重要性是毋庸置疑的, 一个好的动物模型不仅能够帮助研究者理解疾病的发病机制, 也能为新的治疗方案提供试验平台。然而, 对于精神分裂症等人类精神疾病, 模型建立尤为困难。首先, 精神分裂症是一种多因素引起的复杂疾病, 且目前尚无一个学说能够完整地解释其发病机理和症状表现, 因此目前的动物模型往往难以兼顾表面效度与结构效度, 也很难做到多个学说的整合。其次, 人类精神分裂症涉及多种人类

特有的认知功能紊乱, 而啮齿类实验动物大脑的进化程度决定其并不能很好地再现这些症状^[60], 即使只考虑包括运动增多、PPI 异常在内的最基本的行为指标, 目前也没有一个动物模型能够做到全部满足^[61]。第三, 由于目前尚未找到一个可靠的能够反映精神分裂症发展进程的生物标记物, 对动物模型的检验只能通过行为和药物测试来完成, 这进一步限制了动物模型的效度。最后, 值得注意的是, 早期社会隔离动物模型并不具有精神分裂症特异性, 其同时还被用于人类焦虑、抑郁^[37]、注意缺陷多动障碍^[62]等多种精神疾病的研究当中, 这与这些疾病表面效度指标类似有很大的关系, 因此也是许多其它动物模型面临的问题。

目前主流的精神分裂症动物模型可分为三类。其一为药理学模型, 此类模型基于精神分裂症的多巴胺学说, 通过药物干涉多巴胺递质系统的活动达到模拟病症的效果, 这类模型尽管有很好的表面效度和预测效度, 却不能用于解释精神分裂症最根本的神经机理。其二为基于神经发育学说的动物模型, 包括新生动物海马损伤^[63]、产前营养不良^[64]等, 通过人工手段在实验动物未成年期引入大脑发育与结构异常从而导致成年期的类精神分裂症症状, 这类模型同样面临着许多问题, 如模型动物的大脑损伤程度往往大于人类患者的实际情况^[65], 而神经发育学说本身还有待更多研究的证明。其三为利用基因工程技术的遗传模型, 随着对精神分裂症遗传因素的研究深入, 这一类新型模型也越来越引人注目, 但由于精神分裂症的多基因遗传特性, 动物遗传模型的缺陷也是显而易见的。

早期社会隔离作为一种基于神经发育学说的动物模型, 其优点在于具有较好的表面效度, 能够引起多种类精神分裂症行为症状, 比如认知障碍、感觉门控功能缺失等; 同时还具有一定的结构效度, 模拟了早期生活压力对成年行为表现的影响, 而其引起的神经递质和细胞凋亡方面的异常能够为精神分裂症的神经机制提供研究依据; 且相较于其它动物模型, 社会隔离动物模型侵入性和人为干预更少, 可以更好地模拟自然条件下发展性精神疾病的病程变化。但另一方面, 社会隔离模拟的仅是后天环境对于精神分裂症的影响, 忽视了基因遗传因素对于精神分裂症发病的作用, 因此, 若将早期社会隔离与其它精神分裂症模型、尤其是遗传模型结合起来, 将能够更好地模拟精神分裂症的发生、发展过程,

这也是未来精神分裂症动物模型的发展方向。

参考文献

- 1 Weiss IC, Pryce CR, Jongen-Rêlo AL, Nanz-Bahr NI, Feldon J. Effect of social isolation on stress-related behavioural and neuroendocrine state in the rat. *Behav Brain Res* 2004; 152(2): 279–295.
- 2 Fone KC, Porkess MV. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents—relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32(6): 1087–1102.
- 3 Li L, Du Y, Li N, Wu X, Wu Y. Top-down modulation of prepulse inhibition of the startle reflex in humans and rats. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33(8): 1157–1167.
- 4 Geyer MA, Wilkinson LS, Humby T, Robbins TW. Isolation rearing of rats produces a deficit in prepulse inhibition of acoustic startle similar to that in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993; 34(6): 361–372.
- 5 Weiss IC, Di Iorio L, Feldon J, Domeney AM. Strain differences in the isolation-induced effects on prepulse inhibition of the acoustic startle response and on locomotor activity. *Behav Neurosci* 2000; 114(2): 364–373.
- 6 Wilkinson LS, Killcross SS, Humby T, Hall FS. Social isolation in the rat produces developmentally specific deficits in prepulse inhibition of the acoustic startle response without disrupting latent inhibition. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10(1): 61–72.
- 7 Du Y, Li J, Wu X, Li L. Precedence-effect-induced enhancement of prepulse inhibition in socially reared but not isolation-reared rats. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2009; 9(1): 44–58.
- 8 Jin J (金暎), Wang WW, Liu M, Shao F. Advances in social isolation animal model of schizophrenia. *Chin J Behav Med Brain Sci (中国行为医学与脑科学杂志)* 2009; 18(6): 568–570 (Chinese, English abstract).
- 9 Heidbreder C, Weiss I, Domeney A, Pryce C, Homberg J, Hedou G, Feldon J, Moran M, Nelson P. Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. *Neuroscience* 2000; 100(4): 749–768.
- 10 Levine J, Youngs R, MacDonald M, Chu M, Leeder A, Berthiaume F, Konradi C. Isolation rearing and hyperlocomotion are associated with reduced immediate early gene expression levels in the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 2007; 145(1): 42–55.
- 11 Bakshi VP, Geyer MA. Ontogeny of isolation rearing-induced deficits in sensorimotor gating in rats. *Physiol Behav* 1999; 67(3): 385–392.

- 12 Einon DF, Morgan M. A critical period for social isolation in the rat. *Dev Psychobiol* 1977; 10(2): 123–132.
- 13 Hickey AJ, Reynolds JN, Beninger RJ. Post-weaning social isolation and subchronic NMDA glutamate receptor blockade: Effects on locomotor activity and GABA signaling in the rat suggest independent mechanisms. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 101(2): 231–238.
- 14 Landis C, Hunt W. *The Startle Pattern*. Oxford, England: Farrar & Rinehart, 1939.
- 15 Li L, Frost BJ. Azimuthal sensitivity of rat pinna reflex: EMG recordings from cervicoauricular muscles. *Hear Res* 1996; 100(1–2): 192–200.
- 16 Li L, Yeomans J. Summation between acoustic and trigeminal stimuli evoking startle. *Neuroscience* 1999; 90(1): 139–152.
- 17 Buckland G, Buckland J, Jamieson C, Ison J. Inhibition of startle response to acoustic stimulation produced by visual prestimulation. *J Comp Physiol Psychol* 1969; 67(4): 493–496.
- 18 Ison JR, Hammond GR. Modification of the startle reflex in the rat by changes in the auditory and visual environments. *J Comp Physiol Psychol* 1971; 75(3): 435–452.
- 19 Hoffman HS, Searle JL. Acoustic variables in the modification of startle reaction in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 1965; 60(1): 53–58.
- 20 Pinckney LA. Inhibition of the startle reflex in the rat by prior tactile stimulation. *Learn Behav* 1976; 4(4): 467–472.
- 21 Li N, Ping J, Wu R, Wang C, Wu X, Li L. Auditory fear conditioning modulates prepulse inhibition in socially reared rats and isolation-reared rats. *Behav Neurosci* 2008; 122(1): 107–118.
- 22 Du Y, Wu X, Li L. Emotional learning enhances stimulus-specific top-down modulation of sensorimotor gating in socially reared rats but not isolation-reared rats. *Behav Brain Res* 2010; 206(2): 192–201.
- 23 Hazlett EA, Romero MJ, Haznedar MM, New AS, Goldstein KE, Newmark RE, Siever LJ, Buchsbaum MS. Deficient attentional modulation of startle eyeblink is associated with symptom severity in the schizophrenia spectrum. *Schizophr Res* 2007; 93(1–3): 288–295.
- 24 Graham F. The more or less startling effects of weak pre-stimulation. *Psychophysiology* 1975; 12: 238–248.
- 25 Li L (李量), Shao F. Impaired auditory sensor-motor gating: An animal model of schizophrenia. *Chin Sci Bull (科学通报)* 2003; 48(19): 2031–2037 (Chinese, English abstract).
- 26 Koch M, Schnitzler HU. The acoustic startle response in rats--circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behav Brain Res* 1997; 89(1–2): 35–49.
- 27 Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle, normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 156: 234–258.
- 28 Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 156(2): 117–154.
- 29 Jones G, Marsden C, Robbins TW. Increased sensitivity to amphetamine and reward-related stimuli following social isolation in rats: possible disruption of dopamine-dependent mechanisms of the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 102(3): 364–372.
- 30 Advani T, Hensler JG, Koek W. Effect of early rearing conditions on alcohol drinking and 5-HT1A receptor function in C57BL/6J mice. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10(5): 595–608.
- 31 Hall F, Huang S, Fong G, Pert A, Linnoila M. Effects of isolation-rearing on voluntary consumption of ethanol, sucrose and saccharin solutions in Fawn Hooded and Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 139(3): 210–216.
- 32 Li N, Wu X, Li L. Chronic administration of clozapine alleviates reversal-learning impairment in isolation-reared rats. *Behav Pharmacol* 2007; 18(2): 135–145.
- 33 Bianchi M, Fone K, Azmi N, Heidbreder C, Hagan J, Marsden C. Isolation rearing induces recognition memory deficits accompanied by cytoskeletal alterations in rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2006; 24(10): 2894–2902.
- 34 Day-Wilson K, Jones D, Southam E, Cilia J, Totterdell S. Medial prefrontal cortex volume loss in rats with isolation rearing-induced deficits in prepulse inhibition of acoustic startle. *Neuroscience* 2006; 141(3): 1113–1121.
- 35 Varty GB, Marsden CA, Higgins GA. Reduced synaptophysin immunoreactivity in the dentate gyrus of prepulse inhibition-impaired isolation-reared rats. *Brain Res* 1999; 824(2): 197–203.
- 36 Silva-Gómez AB, Rojas D, Juárez I, Flores G. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical and hippocampal pyramidal neurons in postweaning social isolation rats. *Brain Res* 2003; 983(1–2): 128–136.
- 37 Lapiz M, Fulford A, Muchimapura S, Mason R, Parker T, Marsden C. Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behavior, and neurotransmission. *Neurosci Behav Physiol* 2003; 33(1): 13–29.
- 38 Djouma E, Card K, Lodge DJ, Lawrence AJ. The CRF1 receptor antagonist, antalarmin, reverses isolation-induced up-regulation of dopamine D2 receptors in the amygdala and nucleus accumbens of fawn-hooded rats. *Eur J Neurosci* 2006; 23(12): 3319–3327.
- 39 Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizo-

- phrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35(3): 549–562.
- 40 Heidbreder C, Foxton R, Cilia J, Hughes Z, Shah A, Atkins A, Hunter J, Hagan J, Jones D. Increased responsiveness of dopamine to atypical, but not typical antipsychotics in the medial prefrontal cortex of rats reared in isolation. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 156(2): 338–351.
 - 41 Jones G, Hernandez T, Kendall D, Marsden C, Robbins T. Dopaminergic and serotonergic function following isolation rearing in rats: study of behavioural responses and postmortem and *in vivo* neurochemistry. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 43(1): 17–35.
 - 42 Hall F, Wilkinson L, Humby T, Inglis W, Kendall D, Marsden C, Robbins T. Isolation rearing in rats: pre-and postsynaptic changes in striatal dopaminergic systems. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 59(4): 859–872.
 - 43 Muchimapura S, Fulford A, Mason R, Marsden C. Isolation rearing in the rat disrupts the hippocampal response to stress. *Neuroscience* 2002; 112(3): 697–705.
 - 44 Preece M, Dalley J, Theobald D, Robbins T, Reynolds G. Region specific changes in forebrain 5-hydroxytryptamine_{1A} and 5-hydroxytryptamine_{2A} receptors in isolation-reared rats: an *in vitro* autoradiography study. *Neuroscience* 2004; 123(3): 725–732.
 - 45 Fone KC, Shalders K, Fox ZD, Arthur R, Marsden CA. Increased 5-HT_{2C} receptor responsiveness occurs on rearing rats in social isolation. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 123(4): 346–352.
 - 46 Muchimapura S, Mason R, Marsden CA. Effect of isolation rearing on pre- and post-synaptic serotonergic function in the rat dorsal hippocampus. *Synapse* 2003; 47(3): 209–217.
 - 47 Fulford A, Marsden C. Conditioned release of 5-hydroxytryptamine *in vivo* in the nucleus accumbens following isolation-rearing in the rat. *Neuroscience* 1997; 83(2): 481–487.
 - 48 Fulford A, Marsden C. An intact dopaminergic system is required for context-conditioned release of 5-HT in the nucleus accumbens of postweaning isolation-reared rats. *Neuroscience* 2007; 149(2): 392–400.
 - 49 Kim J, Kornhuber H, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980; 20(3): 379–382.
 - 50 Melendez RI, Gregory ML, Bardo MT, Kalivas PW. Impoverished rearing environment alters metabotropic glutamate receptor expression and function in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29(11): 1980–1987.
 - 51 Becker EBE, Bonni A. Cell cycle regulation of neuronal apoptosis in development and disease. *Prog Neurobiol* 2004; 72(1): 1–25.
 - 52 Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770–776.
 - 53 Budihardjo I, Oliver H, Lutter M, Luo X, Wang X. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1999; 15(1): 269–290.
 - 54 Adzic M, Djordjevic A, Demonacos C, Krstic-Demonacos M, Radojic MB. The role of phosphorylated glucocorticoid receptor in mitochondrial functions and apoptotic signalling in brain tissue of stressed Wistar rats. *Int J Biochem Cell B* 2009; 41(11): 2181–2188.
 - 55 Djordjevic A, Adzic M, Djordjevic J, Radojic MB. Chronic social isolation is related to both upregulation of plasticity genes and initiation of proapoptotic signaling in Wistar rat hippocampus. *J Neural Transm* 2009; 116(12): 1579–1589.
 - 56 Chatterjee D, Chatterjee-Chakraborty M, Rees S, Cauchi J, de Medeiros CB, Fleming AS. Maternal isolation alters the expression of neural proteins during development: ‘Stroking’ stimulation reverses these effects. *Brain Res* 2007; 1158: 11–27.
 - 57 Djordjevic A, Adzic M, Djordjevic J, Radojic MB. Chronic social isolation suppresses proplastic response and promotes proapoptotic signalling in prefrontal cortex of Wistar rats. *J Neurosci Res* 2010; 88(11): 2524–2533.
 - 58 Catts VS, Catts SV. Apoptosis and schizophrenia: is the tumour suppressor gene, p53, a candidate susceptibility gene? *Schizophr Res* 2000; 41(3): 405–415.
 - 59 Catts VS, Catts SV, McGrath JJ, Féron F, McLean D, Coulson EJ, Lutze-Mann LH. Apoptosis and schizophrenia: A pilot study based on dermal fibroblast cell lines. *Schizophr Res* 2006; 84(1): 20–28.
 - 60 Gainetdinov RR, Mohn AR, Caron MG. Genetic animal models: focus on schizophrenia. *Trends Neurosci* 2001; 24(9): 527–533.
 - 61 Lipska BK, Weinberger DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(3): 223–239.
 - 62 Robbins TW, Jones GH, Sahakian BJ. Central stimulants, transmitters and attentional disorder: A perspective from animal studies. In: Sagvolden T, Archer T, eds. *Attention Deficit Disorder: Clinical and Basic Research*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum, NJ, 1989, 199–222.
 - 63 Tseng KY, Chambers RA, Lipska BK. The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Behav Brain Res* 2009; 204(2): 295–305.
 - 64 Morgane PJ, Austin-LaFrance R, Bronzino J, Tonkiss J, Diaz-Cintra S, Cintra L, Kemper T, Galler JR. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1993; 17(1): 91–128.

- 65 Marcotte ER, Pearson DM, Srivastava LK. Animal models of schizophrenia: a critical review. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26(5): 395–410.
- 66 Du Y, Wu X, Li L. Differentially organized top-down modulation of prepulse inhibition of startle. *J Neurosci* 2011; 31(38): 13644–13653.
- 67 Hall F, Humby T, Wilkinson L, Robbins T. The effects of isolation-rearing on sucrose consumption in rats. *Physiol Behav* 1997; 62(2): 291–297.
- 68 Hall F, Huang S, Fong G, Pert A, Linnoila M. Effects of isolation-rearing on locomotion, anxiety and responses to ethanol in Fawn Hooded and Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 139(3): 203–209.