论著

文章编号:1000-5404(2013)07-0598-06

双环己酮草酰二腙诱导精神分裂症小鼠模型胼胝体有髓神经纤维脱髓鞘的定量观测

程国华[1,2],彭 超[1,2],李永德[1,2],王 芸[1,2],陈 林[1,2],卢 伟[1,2],孔吉明[3],肖 岚[4],唐 勇[1,2] (400016 重庆,重庆医科大学:基础医学院人体解剖与组织胚胎教研室[1],干细胞与组织工程研究室[2];加拿大,加拿大曼尼托巴大学人体解剖与细胞科学系[3];400038 重庆,第三军医大学基础医学部组织与胚胎学教研室,重庆市神经科学研究所[4])

[摘要] **目的** 进一步研究双环己酮草酰二腙(cuprizone,CPZ)诱导精神分裂症动物模型胼胝体内有髓神经纤维的改变及与行为学改变之间的关系。**方法** 19只雄性C57BL/6小鼠被分为2组,空白对照组($n=10$)和CPZ处理组($n=9$),分别给予正常鼠饲料和混有0.2%(质量分数)CPZ的鼠饲料6周,运用旷场实验、高架十字迷宫实验、Morris水迷宫实验、探孔实验和转棒实验检测小鼠的行为学改变,运用免疫组化、透射电镜、体视学方法研究小鼠的胼胝体和其内有髓神经纤维的改变。**结果** CPZ处理组小鼠在行为学实验中表现为:旷场实验中央区活动增多,高架十字迷宫开臂内活动增加($P<0.05$),提示CPZ处理小鼠的焦虑行为减少;学习记忆能力、运动能力和基本探索行为并未受到影响($P>0.05$)。透射电镜研究发现CPZ模型小鼠胼胝体存在有髓神经纤维脱髓鞘改变。透射电镜和体视学研究发现,CPZ模型小鼠胼胝体体积[$(12.66\pm1.07)\,mm^3$]较空白对照组[$(13.53\pm2.79)\,mm^3$]无显著性下降($P>0.05$),但CPZ模型小鼠胼胝体有髓神经纤维长度密度和总长度[$(0.70\pm0.17)\,km/mm^3$ 和$(9.06\pm2.56)\,km$]均较空白对照组[$(1.47\pm0.17)\,km/mm^3$ 和$(19.75\pm3.70)\,km$]显著下降($P<0.05$)。**结论** CPZ模型可以出现类似精神分裂症样症状且胼胝体内有髓神经纤维存在脱髓鞘改变。

[关键词] 双环己酮草酰二腙;精神分裂症;行为学实验;胼胝体;脱髓鞘;体视学

[中图法分类号] R-332; R338.11; R749.3 [文献标志码] A

Quantitation of demyelination in corpus callosum of CPZ-induced mouse model of schizophrenia

Cheng Guohua[1,2], Peng Chao[1,2], Li Yongde[1,2], Wang Yun[1,2], Chen Lin[1,2], Lu Wei[1,2], Kong Jiming[3], Xiao Lan[4], Tang Yong[1,2] ([1]Department of Histology and Embryology, [2]Laboratory of Stem Cells and Tissue Engineering, College of Basic Medical Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China; [3]Department of Human Anatomy and Cell Science, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada; [4]Department of Histology and Embryology, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the changes of the myelinated fibers in the corpus callosum of the cuprizone (CPZ)-induced mouse model of schizophrenia, and the relationship between the demyelination changes and the behavioral abnormalities in this animal model. **Methods** Nineteen male C57BL/6 mice were randomly divided into 2 groups, control group ($n=10$) and CPZ-treated group ($n=9$). The mice in the later group were fed with a diet of 0.2% (w/w) CPZ mixed into standard rodent chow for 6 weeks. The mice in control group were fed standard lab chow and lab water. The behavioral changes of the animals were investigated with a series of behavioral tests. The changes of the corpus callosum and the myelinated fibers in the corpus callosum were studied with immunohistochemical assay, transmission electron microscopy and stereological methods. **Results** The CPZ-treated mice displayed more activities in the central area of open field ($P<0.05$) and in the open arms of elevated plus maze ($P<0.05$), which suggested that the anxiety behavior in the CPZ-treated mice was reduced when compared to the control. Morris water maze demonstrated that there was no working memory deficit in the CPZ-treated mice compared to the control ($P>0.05$). There was no abnormality in the motor function and basic exploration ability in the CPZ-treated mice when compared to the control. There

[基金项目] 国家自然科学基金(31271288,81171238);重庆市"百名学术学科领军人才"培养计划(2012)

[通信作者] 唐 勇, E-mail:ytang062@yahoo.com.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130116.1613.004.html (2013-01-16)

were demyelination changes in the corpus callosum of the CPZ-treated mice. There was no significant difference in the total volume of the corpus callosum between the CPZ-treated mice and the control(12.66 ± 1.07 *vs* 13.53 ± 2.79 mm^3). The length density and total length of the myelinated fibers in the corpus callosum were significantly decreased in CPZ-treated mice than control mice(0.70 ± 0.17 *vs* 1.47 ± 0.17 km/mm^3, 9.06 ± 2.56 *vs* 19.75 ± 3.70 km, $P<0.05$). **Conclusion** CPZ-treated mice display schizophrenia-like behaviors and demyelination change in the corpus callosum.

[**Key words**] cuprizone; schizophrenia; behavioral test; corpus callosum; demyelination; stereology

Supported by the National Natural Science Foundation of China(31271288,81171238) and the Foundation for "100 Academic and Discipline Talented Leaders" of Chongqing (2012). Corresponding author: Tang Yong, E-mail: ytang062@yahoo.com.cn

精神分裂症是一种常见的病因未完全阐明的精神疾病,常起病于青壮年。对精神分裂症患者的研究发现,白质改变及脑室扩大也是一个比较常见的病理改变[1-2]。弥散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)作为一种非常重要的无创、活体研究大脑白质纤维完整性的影像学手段已被广泛应用于精神分裂症的研究。许多研究都发现大脑某些区域的白质及一些连接纤维束的FA值都较正常人降低[3-4],而FA值是DTI的一个重要的指标,FA值的降低说明白质纤维的连贯性及髓鞘的完整性都有一定程度的破坏,髓鞘的破坏可能导致神经信号传递的异常从而产生一些相应的精神神经症状。

胼胝体是大脑中最大的白质纤维束,也是连接两侧大脑半球的重要的纽带。胼胝体位于两侧大脑的中间,其发出的纤维束连接两侧半球大部分的同源脑区[5],并且将分工各异的两个半脑连接为一个统一的整体,对于其间的信息交流以及情绪和认知的整合起着至关重要的作用,在一些疾病或手术后如胼胝体发育不良、胼胝体切开术后都表现出了一些语言的障碍、双手运动协调障碍及情感反应异常等病理性行为[6-7],这些都与精神分裂症的一些症状有一定的联系。有髓神经纤维作为胼胝体中主要发挥信息传递功能的结构,其结构的完整性特别是髓鞘的完整性可以加速神经信号传导的速度及信号传导的有效性,一些胼胝体脱髓鞘疾病例如多发性硬化会表现出一定的认知功能受损[8],与精神分裂症的认知功能障碍有相似之处。因此胼胝体的有髓神经纤维的病变一直是科学家关注的研究热点。一些研究人员运用DTI技术研究精神分裂症患者的胼胝体发现其会出现不同程度的FA值的降低,他们认为这一DTI结果提示了精神分裂症患者的胼胝体有髓神经纤维的髓鞘完整性受到破坏,从而导致了经胼胝体的信号传导异常,进而表现出了一些精神分裂症的症状[9-10]。

双环己酮草酰二腙(cuprizone,CPZ)是一种选择性铜螯合剂,主要作用于中枢神经系统,产生神经毒性作用[11]。给予小鼠适量的CPZ可以通过破坏少突胶质细胞造成小鼠中枢神经系统的广泛性脱髓鞘病变,而且在停药后可以出现髓鞘的再生过程,因此被广泛用于模拟中枢神经系统的脱髓鞘病变及髓鞘再生过程中的一些生理变化[12-13]。因为这一模型小鼠大脑白质的改变与精神分裂症患者大脑白质中观察到的改变类似,且能够表现出一定的精神分裂症样症状[13],所以CPZ模型是一个很好的研究精神分裂症脑白质改变的模型。本实验将应用CPZ模型,在研究该模型动物行为学改变的基础上,运用免疫组化、透射电镜、体视学等方法研究该模型鼠胼胝体及胼胝体内有髓神经纤维的改变,以期为精神分裂症的白质改变假说提供进一步的理论基础。

1 材料与方法

1.1 动物分组及处理方法

19只6周龄雄性C57BL/6小鼠,分成CPZ处理组($n=9$)与空白对照组($n=10$),饲养于温度(22±1)℃,保持12 h/12 h白天/黑夜循环环境中。动物饲养处理的方法都遵照国家实验动物管理条例及国家实验动物管理与使用指南,并经道德委员会批准。

CPZ处理组给予0.2%(质量分数)CPZ(Sigma Aldrich公司)混合鼠饲料连续6周,饮用纯净水;空白对照组给予正常鼠饲料,同样饮用纯净水,处理时间与CPZ处理组相同。每2~3天称1次体质量,以监测体质量变化。

1.2 行为学实验

CPZ处理组和空白对照组在第6周末进行旷场实验、高架十字迷宫实验、Morris水迷宫实验、探孔实验、转棒实验来检测在给予Cuprizone处理6周后小鼠行为学是否有异常改变及会出现怎样的改变。

1.2.1 旷场实验 将小鼠置于25 cm×25 cm×25 cm的空箱中央,实验期间让小鼠在旷场中自由活动,实验时间为10 min,分析小鼠在旷场内活动的总路程及在中央区域的活动路程和时间。

1.2.2 高架十字迷宫实验 将小鼠置于高架十字迷宫的中间区域,头朝开臂。小鼠在开臂和闭臂内自由穿行,实验时间为5 min,分析小鼠在实验期间活动的总路程和在开臂内活动的路程、时间等。

1.2.3 Morris水迷宫实验 水迷宫实验周期为6 d,第1天

为可见平台,第2~5天为隐藏平台,最后1 d为撤平台实验,每次实验限时为1 min,记录小鼠在隐藏平台时的逃避潜伏期和撤平台实验中穿越原平台位置的次数及在目标象限(第3象限)中运动的时间和路程。

1.2.4 转棒实验和探孔实验 通过记录小鼠在转棒上维持的时间和掉落时的速度及在3、4、5 min时探孔的次数检测小鼠的运动能力及基本探索能力。

1.3 标本固定与取材

4%水合氯醛腹腔麻醉后,经心灌流固定。先以8 mL/min的速度灌注0.9%的生理盐30 mL,将体内的血液冲洗干净,然后再以原速度灌注4%多聚甲醛溶液60 mL固定。固定好后取出大脑,将大脑沿矢状缝切成左右半脑,一侧大脑半球泡在4%多聚甲醛中固定,另一侧大脑半球用4%琼脂进行包埋。

1.4 免疫组化实验

使用髓鞘碱性蛋白抗体(anti-MBP 1∶500 Covance公司)为一抗,将在多聚甲醛中固定的小鼠脑进行石蜡包埋后,做4 μm连续冠状石蜡切片,用二甲苯脱蜡后0.01 mol/L PBS液漂洗,之后进行枸橼酸热修复。3%过氧化氢封闭内源性过氧化物酶20 min,PBS液漂洗后封闭血清37 ℃水浴,然后经一抗4 ℃过夜,之后上二抗和辣根酶标记链霉素卵白素,分别在37 ℃中水浴20 min,PBS液漂洗后DAB显色。

1.5 电镜观察

将已经用琼脂包埋后的小鼠大脑半球沿冠状平面切成1 mm厚的连续脑片并在解剖显微镜下拍照(×10),一侧大脑半球一般可以切8~9片,包含胼胝体的一般为4~5片,在出现胼胝体的脑片取1 mm×1 mm×1 mm的胼胝体小块制成电镜标本。将组织块在4 ℃中用4%的戊二醛浸泡固定2 h,经0.1 mol/L PBS液(pH 7.2)冲洗3次后用锇酸(OSO_4)在4 ℃条件下固定2 h。经50%、70%、90%的乙醇,90%乙醇与90%丙酮混合物及100%丙酮溶液逐渐脱水后,浸泡在100%环氧树脂(618)中。将浸透好的组织块先用"球切法"(isector)包埋成直径5 mm的小球,再按常规电镜包埋方法用树脂包埋小球。每一组织块随机切取1张60 nm厚的超薄切片。在透射电镜下每张切片放大6 000倍和20 000倍后随机抽取10~15个视野拍照。

1.6 体视学分析

1.6.1 胼胝体体积 在已用解剖显微镜拍好的照片并出现胼胝体的照片上叠加等距测试点,计数落在胼胝体内的计数点,以计数点的右上象限为准(×10,图1A),记为ΣP_{cc}[14]。根据卡瓦列里原理公式计算胼胝体的体积[15]:

$$V_{cc} = \Sigma P_{cc} \times a(p) \times t$$

V_{cc}表示胼胝体的体积,a(p)表示每个测点代表的面积(每1测点代表的面积为0.15 mm^2),t表示脑片的厚度。

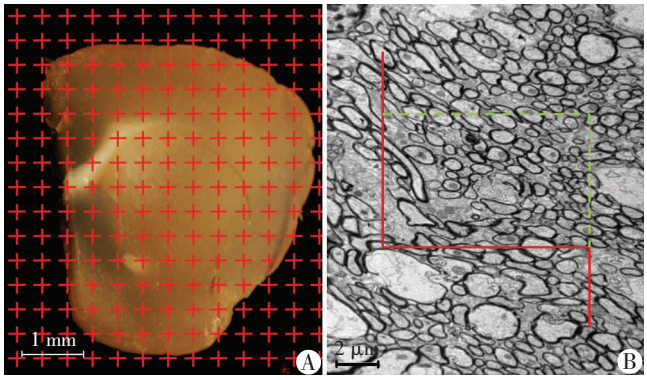
1.6.2 有髓神经纤维长度密度和总长度 在电镜照片上叠加无偏计数框[14],计数完全落在无偏计数框内和只与计数线(绿色虚线)相交的有髓神经纤维断面,不计数与禁止线(红色实线)相交的有髓神经纤维断面(×6 000倍,图1B)。胼胝体内有髓神经纤维的长度密度根据下面公式计算[15]:

$$Lv(mf/wm) = 2 \times Q(mf)/\Sigma A$$

Lv(mf/wm)表示胼胝体的有髓神经纤维的长度密度,Q(mf)表示所有无偏计数框计数的纤维断面数,ΣA表示所使用的无偏计数框的总面积。胼胝体内有髓神经纤总长度的计算公式[15]:

$$L(mf,wm) = Lv(mf/wm) \times V_{cc}$$

L(mf,wm)为胼胝体内有髓神经纤维的总长度,Lv(mf/wm)表示胼胝体有髓神经纤维的长度密度,V_{cc}代表胼胝体的总体积。



A:计数落在胼胝体上的点数(解剖显微镜);B:胼胝体有髓神经纤维断面上叠加无偏计数框(透射电镜)

图1 体视学计算胼胝体体积和有髓神经纤维断面的方法

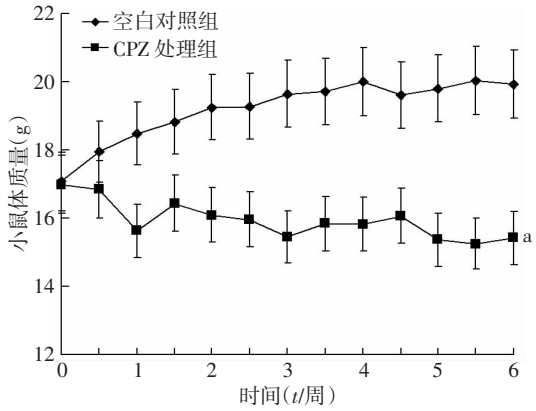
1.7 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件行t检验和非参数检验。

2 结果

2.1 CPZ喂养导致小鼠体质量的异常改变

在本实验中,小鼠初始体质量基本保持一致,实验开始后,空白对照组小鼠体质量在前1~2周呈持续上升状态,而CPZ处理组小鼠的体质量则在相同的时间段内出现非常明显的下降,随后CPZ组小鼠的体质量缓慢恢复并维持在一个相对稳定的水平,但并未完全恢复。实验6周后2组小鼠的平均体质量出现了显著性的差异($t = 2.92$, $P = 0.01$,图2)。



a:$P = 0.01$,与空白对照组比较

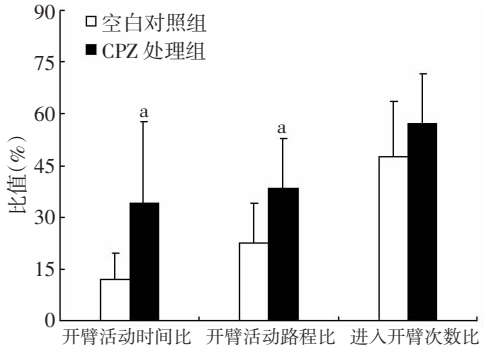
图2 CPZ处理组与空白对照组小鼠体质量变化趋势

2.2 行为学改变

2.2.1 旷场实验 CPZ处理组[(201.44±52.32)cm]和空白对照组[(185.99±31.94)cm]在旷场实验中活动的总路程之间的差异无统计学意义($P > 0.05$),但CPZ处理组更倾向于

在中央区活动，主要表现为：在中央区活动的路程[(17.38 ± 10.22)cm]较空白对照组[(7.09 ± 4.12)cm]长($P=0.018$)，在中央区活动的时间[(42.84 ± 29.77)s]也较空白对照组[(14.55 ± 12.08)s]长($P=0.037$)。

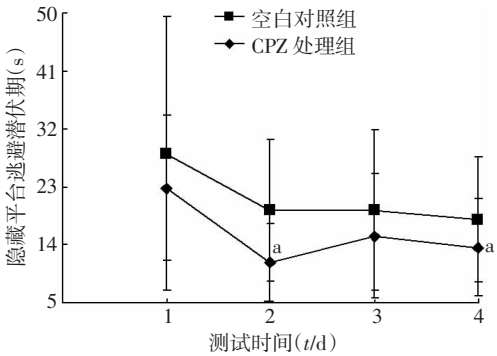
2.2.2　高架十字迷宫实验　　两组小鼠在高架十字迷宫上活动的总路程和进臂总次数之间的差异不具有统计学意义($P>0.05$)。CPZ 处理组小鼠[(72.83 ± 55.96)s]和空白对照组小鼠[(28.54 ± 16.00)s]在开臂内活动的时间差异不具有统计学意义，但具有差异趋势($t=-2.17$，$P=0.062$)；CPZ 处理组小鼠的开臂时间比(开臂内活动的时间/开臂内活动时间 + 闭臂内活动时间 ×100%)大于空白对照组($t=-2.49$，$P=0.037$)；两组小鼠在开臂内活动的路程差异不具有统计学意义($P>0.05$)，但 CPZ 处理组小鼠的开臂路程比(开臂内活动的路程/开臂内活动路程 + 闭臂内活动路程 ×100%)较空白对照组大($t=-2.57$，$P=0.020$)；两组小鼠进入开臂次数之间的差异不具有统计学意义($P>0.05$，图 3)。



a：$P<0.05$，与空白对照组比较

图 3　2 组小鼠高架十字迷宫实验观察

2.2.3　Morris 水迷宫实验　　两组小鼠在第 1 天可见平台实验时的潜伏期差异不具有统计学意义($P>0.05$)，最后 1 天撤平台实验时的穿台次数两组小鼠之间的差异亦不具有统计学意义($P>0.05$)。在隐藏平台实验中，空白对照组和 CPZ 处理组每天的逃避潜伏期之间的差异不具有统计学意义($P=0.29$，图 4)。空白对照组小鼠隐藏平台实验中每天的逃避潜伏期之间不具有统计学差异($P>0.05$)，但 CPZ 处理组小鼠隐藏实验第 1 天的潜伏期和第 2 天($P=0.031$)、第 4 天($P=0.046$)之间具有统计学差异，与第 3 天无统计学差异($P>0.05$)，而第 2、3、4 天两两之间的逃避潜伏期不具有统计学差异($P>0.05$)。



a：$P<0.05$，与 CPZ 处理组第 1 天逃避潜伏期比较

图 4　2 组小鼠 Morris 水迷宫隐藏平台实验逃避潜伏期比较

2.2.4　转棒实验　　CPZ 处理组小鼠和空白对照组小鼠在转棒上维持的时间、掉落时转棒的速度差异均无统计学意义($P>0.05$，表 1)。

表 1　2 组小鼠转棒实验结果($\bar{x}\pm s$)

组别	n	持续时间(s)	掉落时速度(r/min)
空白对照组	10	140.80 ± 52.64	25.20 ± 7.64
CPZ 处理组	9	119.11 ± 45.81	21.89 ± 6.68

2.2.5　探孔实验　　CPZ 处理组和空白对照组在 3、4、5 min 时探孔的次数差异无统计学意义($P>0.05$，表 2)。

表 2　2 组小鼠探孔实验结果($\bar{x}\pm s$)

组别	n	观察时间点		
		3 min	4 min	5 min
空白对照组	10	19.30 ± 14.23	24.10 ± 18.22	28.30 ± 21.02
CPZ 处理组	9	15.11 ± 12.01	18.22 ± 15.29	20.22 ± 16.80

2.3　免疫组化观察

CPZ 处理组小鼠胼胝体的染色较空白对照组浅，而且 CPZ 处理组从胼胝体向皮质发出的神经纤维也较空白对照组浅(图 5)。

2.4　电镜观察

空白对照组小鼠胼胝体有髓神经纤维髓鞘均匀致密(图 6A)，CPZ 处理组小鼠胼胝体有髓神经纤维出现明显的脱髓鞘改变(图 6B ~ D)。

2.5　体视学分析

CPZ 处理组小鼠胼胝体体积与空白对照组小鼠胼胝体体积之间的差异不具有统计学意义($P>0.05$)。但是 CPZ 处理组小鼠胼胝体内有髓神经纤维长度密度以及有髓神经纤维的总长度都要小于空白对照组小鼠($P<0.05$)。见表 3。

表 3　小鼠胼胝体体视学分析结果($\bar{x}\pm s$)

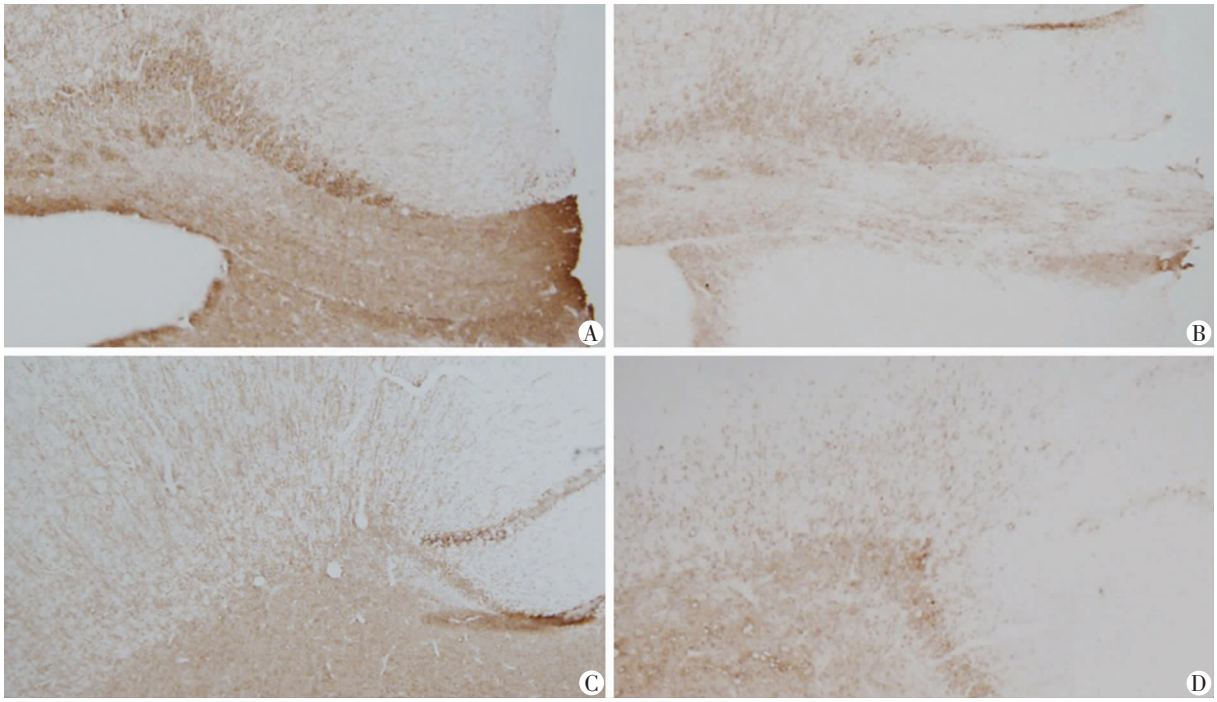
组别	n	胼胝体体积(mm^3)	有髓神经纤维长度密度(km/mm^3)	有髓神经纤维总长度(km)
空白对照组	10	13.53 ± 2.79	1.47 ± 0.17	19.75 ± 3.70
CPZ 处理组	9	12.66 ± 1.07	0.70 ± 0.17[a]	9.06 ± 2.56[a]

a：$P<0.05$，与空白对照组比较

3　讨论

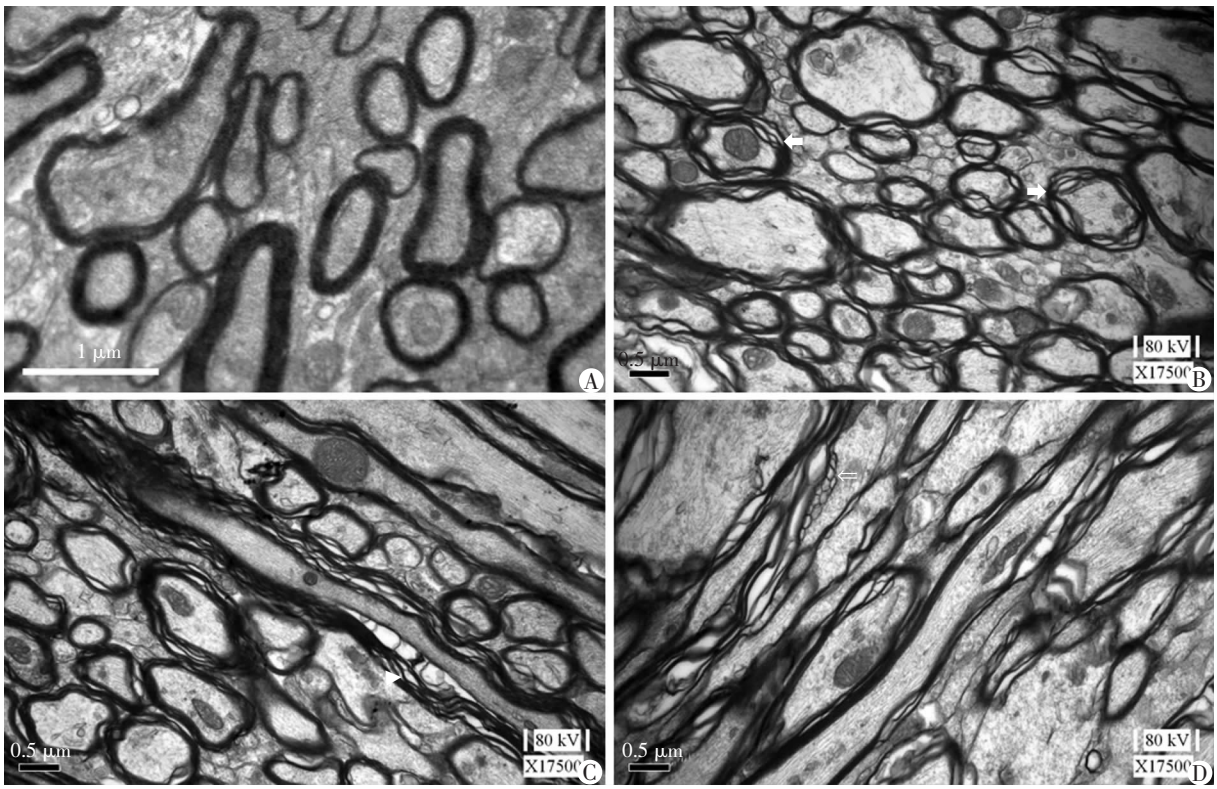
Xu 等[13]研究发现 CPZ 处理 6 周的小鼠并没有表现出旷场实验中央区活动的增加，但是高架十字迷宫实验开臂活动增加；Franco-Pons 等[16]发现虽然在 CPZ 处理 6 周后并未表现出旷场实验中央区活动增加，但是 CPZ 处理组小鼠的排泄整理行为较空白对照组减少，这些都提示 CPZ 处理组小鼠的焦虑降低。在本实验中，经 CPZ 处理 6 周后小鼠较空白对照组表现出旷场实验中央区活动和高架十字迷宫实验开臂活动增加，更进一步地表明 CPZ 处理组小鼠焦虑行为减少。以前的实验和本实验都表明，CPZ 模型小鼠能在一定程度上模拟精神分裂症样症状。

研究表明精神分裂症可能是由于不同脑区之间的连接，即连接不同脑区的白质纤维束异常所致。比如言语性幻听是精神分裂症最主要的一个阳性症状，有研



A:空白对照组小鼠胼胝体;B:CPZ处理组小鼠胼胝体;C:空白对照组小鼠胼胝体向皮质发出的神经纤维;D:CPZ处理组小鼠向皮质发出的神经纤维

图5 2组小鼠胼胝体免疫组化染色观察 (S-P ×100)



A:空白对照组小鼠胼胝体有髓神经纤维断面;B~D:CPZ处理组小鼠胼胝体有髓神经纤维断面不同病理表现,分别为髓鞘板层分离、破坏(⇧),髓鞘与轴突分离(△),髓鞘空泡样改变(⇑)

图6 2组小鼠胼胝体有髓神经纤维透射电镜观察

究认为言语性幻听的发病机制除了与双侧大脑语言中枢有关外,还与大脑弓状束(连接额叶和颞顶叶语言中枢的主要白质纤维束)的神经纤维完整性异常有关[4]。胼胝体作为大脑中最大的白质纤维束,是精神分裂症的研究热点之一。胼胝体从前到后分为5个亚区:膝部、前体部、后体部、峡部及压部,连接双侧的前

额叶、顶叶、颞叶及枕叶的脑区[5],对双侧大脑半球的信号传递和信息处理起着十分重要的作用。临床影像学研究发现精神分裂症患者的胼胝体各个亚区都出现FA值的降低[9-10],提示胼胝体各个亚区出现了有髓神经纤维完整性的异常。Franco-Pons等[16]在CPZ诱导的精神分裂症模型小鼠上也发现胼胝体脱髓鞘的改变。本实验发现CPZ处理6周后小鼠胼胝体anti-MBP染色变浅,透射电镜观察也发现CPZ处理6周后小鼠胼胝体有髓神经纤维出现髓鞘板层分离破坏、髓鞘与轴突分离及髓鞘空泡样改变等脱髓鞘改变,这些结果与之前的研究[16]一致。但是之前对精神分裂症胼胝体的研究主要停留在影像学和光镜定性观察的层面,影像学手段无法观察到胼胝体内有髓神经纤维的具体改变,因为精神分裂症患者胼胝体内纤维完整性破坏导致的FA值的降低可能是由于轴突的死亡、轴突膜破坏或是髓鞘的破坏引起[17-18],而定性观察无法对胼胝体内有髓神经纤维的改变得出客观、准确的结论。体视学方法是一系列新的定量研究的手段,相较于以往的研究手段具有以下的优势:在研究区域内随机抽样,避免了研究人员选择"理想区域"进行研究,而"理想区域"并不能代表所要研究的整个区域的特征;三维空间内的随机抽样保证了在每个走向上的神经纤维都有相同的概率被抽中;所得的数据是绝对值而非密度值,避免了参照空间陷阱。本实验在光镜水平和电镜水平定性研究胼胝体内有髓神经纤维改变的基础上,将透射电镜技术和体视学方法结合定量研究CPZ模型鼠胼胝体内有髓神经纤维的改变。本研究发现,0.2% CPZ处理6周后,CPZ组和对照组小鼠胼胝体体积不存在显著性差异,但是CPZ处理组小鼠胼胝体内有髓神经纤维长度密度和总长度出现了显著性下降,这一结果更准确、客观的表明了精神分裂症存在胼胝体脱髓鞘改变。

本实验将透射电镜技术和体视学方法相结合,定量研究了0.2%CPZ处理小鼠胼胝体内有髓神经纤维的改变,发现精神分裂症模型鼠胼胝体存在显著脱髓鞘改变。本研究运用的方法为将来运用该模型研究精神分裂症的病理机制提供了有用的手段,本研究结果为精神分裂症脱髓鞘假说提供了进一步的理论依据。但是导致精神分裂症胼胝体有髓神经纤维总长度下降的机制是什么,精神分裂症胼胝体有髓神经纤维髓鞘的超微结构发生了哪些改变,还有待进一步研究。

参考文献:

[1] Makris N, Seidman L J, Ahern T, *et al*. White matter volume abnormalities and associations with symptomatology in schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2010, 183(1): 21-29.

[2] Rosa P G, Schaufelberger M S, Uchida R R, *et al*. Lateral ventricle differences between first-episode schizophrenia and first-episode psychotic bipolar disorder: A population-based morphometric MRI study[J]. World J Biol Psychiatry, 2010, 11(7): 873-887.

[3] Rowland L M, Spieker E A, Francis A, *et al*. White matter alterations in deficit schizophrenia[J]. Neuropsychopharmacology, 2009, 34(6): 1514-1522.

[4] de-Weijer A D, Neggers S F, Diederen K M, *et al*. Aberrations in the arcuate fasciculus are associated with auditory verbal hallucinations in psychotic and in non-psychotic individuals[J]. Hum Brain Mapp, 2013, 34(3): 626-634.

[5] Aboitiz F, Scheibel A B, Fisher R S, *et al*. Fiber composition of the human corpus callosum[J]. Brain Res, 1992, 598(1/2): 143-153.

[6] Devinsky O, Laff R. Callosal lesions and behavior: history and modern concepts[J]. Epilepsy Behav, 2003, 4(6): 607-617.

[7] Kennerley S W, Diedrichsen J, Hazeltine E, *et al*. Callosotomy patients exhibit temporal uncoupling during continuous bimanual movements[J]. Nat Neurosci, 2002, 5(4): 376-381.

[8] Mesaros S, Rocca M A, Riccitelli G, *et al*. Corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS[J]. Hum Brain Mapp, 2009, 30(8): 2656-2666.

[9] Foong J, Maier M, Clark C A, *et al*. Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68(2): 242-244.

[10] Price G, Cercignani M, Parker G J, *et al*. Abnormal brain connectivity in first-episode psychosis: a diffusion MRI tractography study of the corpus callosum[J]. Neuroimage, 2007, 35(2): 458-466.

[11] Benetti F, Ventura M, Salmini B, *et al*. Cuprizone neurotoxicity, copper deficiency and neurodegeneration[J]. Neurotoxicology, 2010, 31(5): 509-517.

[12] Matsushima G K, Morell P. The neurotoxicant, cuprizone, as a model to study demyelination and remyelination in the central nervous system[J]. Brain Pathol, 2001, 11(1): 107-116.

[13] Xu H, Yang H J, Zhang Y, *et al*. Behavioral and neurobiological changes in C57BL/6 mice exposed to cuprizone[J]. Behav Neurosci, 2009, 123(2): 418-429.

[14] 徐璿, 李琛, 杨姝, 等. 运用新的体视学方法研究大鼠胼胝体及胼胝体额区有髓神经纤维[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(1): 56-59.

[15] Tang Y, Nyengaard J R. A stereological method for estimating the total length and size of myelin fibers in human brain white matter[J]. J Neurosci Methods, 1997, 73(2): 193-200.

[16] Franco-Pons N, Torrente M, Colomina M T, *et al*. Behavioral deficits in the cuprizone-induced murine model of demyelination/remyelination[J]. Toxicol Lett, 2007, 169(3): 205-213.

[17] Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system-a technical review[J]. NMR Biomed, 2002, 15(7/8): 435-455.

[18] Kubicki M, McCarley R, Westin C F, *et al*. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia[J]. J Psychiatr Res, 2007, 41(1/2): 15-30.

(**收稿**:2012-10-18;**修回**:2013-01-04)

(编辑 王小寒)