

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.06.010
文章编号: 1005-8982(2020)06-0052-05

综述

精神分裂症认知障碍与星形胶质细胞关系的研究进展*

康敏敏, 李婷, 黄正元, 熊鹏

(昆明医科大学第一附属医院 精神科, 云南 昆明 650032)

摘要: 精神分裂症是一种病因未明的、复杂的严重脑部疾病, 致残率极高, 终身患病率约为0.5%。目前, 精神分裂症阳性症状的药物治疗效果较显著, 但阴性症状及认知功能损害的治疗效果仍不理想, 这可能与其复杂的病理机制有关。其中, 中枢神经系统中星形胶质细胞的活化与精神分裂症发病机制存在密切联系, 与认知障碍的发生更是关系紧密。因此, 明确精神分裂症认知障碍的发病机制及治疗策略迫在眉睫。

关键词: 精神分裂症; 病理过程; 认知障碍

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

Research progress on the relationship between cognitive impairment and astrocytes in schizophrenia*

Min-min Kang, Ting Li, Zheng-yuan Huang, Peng Xiong

(Department of Psychiatry, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

Abstract: Schizophrenia is a complicated and serious brain disease with unknown etiology. The disability rate is extremely high and the lifetime prevalence rate is 0.5%. At present, the drug treatment effect for positive symptoms of schizophrenia is relatively significant, but the treatment effect for negative symptoms and cognitive impairment is still unsatisfactory, which may be related to its complicated pathological mechanism. Among them, the activation of astrocytes in the central nervous system is closely related to the pathogenesis of schizophrenia, especially to the occurrence of cognitive impairment. Therefore, it is urgent to clarify the pathogenesis and treatment strategy of cognitive impairment in schizophrenia. The following is a summary of the recent research progress on the pathological mechanism related to cognitive dysfunction and astrocyte activation in schizophrenia patients.

Keywords: schizophrenia; pathological processes; cognition disorders

精神分裂症是一组病因未明的重性精神疾病。2019年全国调查发现精神分裂症终身患病率约为0.5%。精神分裂症发病以青壮年为主, 病程多迁延, 认知功能损害是精神分裂症的特征性症状, 且药物治疗效果欠佳。近年来, 有研究发现, 星形胶质细胞与精神分裂症认知功能障碍存在相关性, 这成为治疗精神分裂症的又一突破口^[1-3]。现就精神分裂症患者认

知功能障碍与星形胶质细胞相互关系的研究进展进行综述。

1 星形胶质细胞的生理功能及与神经元的相互作用

神经胶质细胞广泛分布于中枢神经系统, 其伸展充填在神经细胞的胞体与突起之间, 与神经元的比例

收稿日期: 2019-09-25

* 基金项目: 云南省卫生科技计划项目 (No: 2018NS0107)

[通信作者] 熊鹏, E-mail: xp6945399@163.com; Tel: 0871-65320841

为 10 : 1 ~ 50 : 1。神经胶质细胞与神经元形成完整的细胞集合体。神经胶质细胞主要包括星形胶质细胞、小胶质细胞及少突胶质细胞^[4]。其中,星形胶质细胞来源于神经外胚层,是放射状胶质神经前体不对称分裂或星形胶质谱系定向增殖的产物,星形胶质细胞通过间隙连接蛋白 43 (CX43) 相互连接,并形成功能性合胞体,通过特殊的缝隙连接通讯完成部分功能。星形胶质细胞根据胶质丝的含量以及胞突的形状可分为原浆性和纤维性星形胶质细胞,前者有利于神经干细胞向神经元方向分化,后者有利于神经干细胞向胶质细胞分化^[5]。除上述典型的胶质细胞外,还有几种特殊类型星形胶质细胞,如视网膜的米勒细胞,脑垂体中的垂体细胞,小脑的伯格曼胶质细胞,以及正中隆起等处的伸展细胞。

传统上认为星形胶质细胞参与神经系统发育、神经损伤修复及再生、突触间的传递、血脑屏障功能的保护和神经免疫^[6]。此外,星形胶质细胞还分泌多种神经营养因子、炎症因子和促进神经干细胞分化,维持中枢神经系统微环境的稳态。激活的星形胶质细胞可释放多种炎症因子,如 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 等。炎症因子释放增加促进应激蛋白产生,可发生炎症反应,IL-1 β 可以通过与 N-甲基-D-天冬氨酸受体的信号偶联成为神经胶质细胞的信使,类似于组织炎症,增强 N-甲基-D-天冬氨酸受体磷酸化^[7-8]。而神经炎症反应是精神分裂症等神经变性疾病的共同特征^[9]。炎症因子浓度与认知功能障碍的相关研究已有报道^[10-11]。

近年来发现,星形胶质细胞对于突触的形成和维持,谷氨酸摄取,以及对周围神经元和神经胶质的营养也很重要^[12]。谷氨酸作为中枢神经中主要的兴奋性递质,与学习、记忆等认知功能有关。谷氨酸前体的合成、释放和回收等都需要星形胶质细胞的参与。星形胶质细胞提供神经元合成递质的原料谷氨酰胺,保证大脑正常的神经功能,同时也会及时清除神经元周围过量的谷氨酸,维持突触间隙适量的谷氨酸水平,如果高浓度谷氨酸持续存在突触间隙,通过突触后膜刺激谷氨酸受体,导致钙离子过量流入,则诱发神经元兴奋性毒性^[13]。谷氨酸稳态的失衡被认为是兴奋性神经元死亡的基础。兴奋性氨基酸转运蛋白 1 (EAAT1) 是清除突触间隙过量谷氨酸的 2 种神经胶质谷氨酸转运蛋白之一^[14]。TNF- α 降低细胞 EAAT1 启动子活性和 mRNA 的表达,当激活的星形胶质细胞

释放 TNF- α 等炎症因子增多时,EAAT1 mRNA 表达下降,EAAT1 水平降低,过量的谷氨酸堆积,即可导致神经细胞兴奋性毒性作用,从而引起神经系统炎症反应,破坏大脑功能^[15]。既往许多研究证实,炎症反应在精神分裂症等严重精神障碍疾病中起着普遍的作用,具体的炎症机制可能与破坏神经突触间的联系、过度修剪及神经网络的功能下降,导致认知功能障碍有关^[16-17]。

神经元-神经胶质细胞的相互作用是神经系统的基本功能单位。星形胶质细胞损伤可导致突触连接的减少和神经元稳态环境的失调。星形胶质细胞激活后可出现 2 种不同类型的反应性星形胶质细胞—A1s 和 A2s,静息星形胶质细胞转变为 A1s 后可产生大量炎症因子,分泌神经毒素,对神经元具有毒性作用;A2s 在大脑缺氧时诱导产生,可分泌支持神经元生长、保证神经元健康及存活。反应性星形胶质细胞导致神经元凋亡过程如下:星形胶质细胞中谷氨酸及 Ca²⁺ 水平增加过度导致兴奋毒性;一氧化氮和超氧化物是参与神经退行性疾病的主要活性氧,其相互作用产生过氧亚硝酸盐,最终发生氧化应激,导致神经元的损伤;经过一系列复杂的化学反应导致蛋白质聚集也将损伤神经元功能^[18]。

目前还不清楚星形胶质细胞病理学改变是由于其自身基因突变引起,还是由于神经元损伤而引发星形胶质细胞发生一系列改变。有研究认为,星形胶质细胞兴奋性依赖于神经元突触神经递质的改变,同时还可以通过自发的细胞内钙振荡,触发自身谷氨酸释放等生理活动,导致细胞激活^[19]。海马体中,神经元活动及突触功能也受星形胶质细胞释放的谷氨酸控制^[20]。而海马作为长期记忆维持的重要中枢结构在精神分裂症中也被广泛研究并发现其体积与认知功能中的记忆损害有关^[21]。越来越多的证据表明,星形胶质细胞在中枢神经系统微环境稳态的维持中发挥着重要作用,星形胶质细胞与神经元是相互影响的^[22-23]。

2 精神分裂症与星形胶质细胞的分子调控

星形胶质细胞激活伴随着细胞信号传导途径的启动,导致转录基因调节和释放各种化学介质或胶质转运蛋白,转录下调直接影响突触传递的谷氨酸转运蛋白活性,间隙连接蛋白的变化,突触间隙谷氨酸浓度改变。谷氨酸假说是精神分裂症发病机制之一,精神分裂症存在神经炎症改变,而谷氨酸失衡是导致神

经炎症的重要原因,故星形胶质细胞激活后发生的相关基因调节及信号传导在精神分裂症的发病过程中产生重大影响。

胶原纤维酸性蛋白(GFAP)和钙结合蛋白S100 β 已被广泛研究。S100 β 水平升高与星形胶质细胞破坏导致的被动、主动释放有关,可能是星形胶质细胞损伤或其对神经元损伤的反应性结果。GFAP作为骨架蛋白对细胞起着支持与保护作用。精神分裂症中GFAP水平明显增加,反映出星形胶质细胞可能部分激活,但星形胶质细胞的数量未发生变化^[24]。刘成宇等^[25]以siRNA技术抑制星形胶质瘤细胞U251中GFAP基因的表达,低表达的GFAP可以抑制细胞周期,调控蛋白表达,致细胞核内调控因子CREB蛋白和Cyclin D1蛋白的表达明显降低。另有研究发现CREB通过调控Cyclin D1等基因的转录进而影响细胞增殖与分化,细胞的增殖与分化过程受细胞周期调控的影响,而细胞周期调控的失衡与精神分裂症认知障碍有密切联系,进而可证明星形胶质细胞中GFAP水平的改变影响精神分裂症患者认知功能等相关临床症状^[26-27]。

在星形胶质细胞中核转录因子 κ B(NF- κ B)信号传导途径在精神分裂症机制中不容忽视。NF- κ B是一种重要的核转录因子,是炎症因子基因表达的关键因素,参与免疫应答、炎症反应等机体多种病理生理机制。既往相关研究发现,精神分裂症患者组NF- κ B的活性及NF- κ B mRNA的表达较对照组均显著增加,由此可见,星形胶质细胞中NF- κ B途径激活的相关基因调节可能参与了精神分裂症病理过程^[28]。在基础条件下,NF- κ B保留在细胞质中,与抑制性I κ B亚基形成复合物,当受到炎症刺激时通过磷酸化和I κ B的降解,以及NF- κ B的释放和核转位等实现NF- κ B途径的激活。LI等^[29]在果蝇SCA3模型研究中也发现,神经元中的蛋白毒性会引起星形胶质细胞一系列应激反应,这些反应是神经退行性变的重要因素,另外,蛋白毒性可致星形胶质细胞中的NF- κ B活化,从而增强了神经变性,胶质细胞的特异性Relish信号(一种保守的NF- κ B转录因子)可作为神经变性的增强剂。其次,IKK/NF- κ B信号通路是炎症反应的关键环节,减轻神经炎症反应可通过调节IKK/NF- κ B信号通路完成^[30]。LI等^[31]研究发现,人类特异性亚砷酸甲基转移酶(AS3MT)亚型(AS3MT^{d243})和BLOC-1相关复合物亚基7(BORCS7)

是10q24.32精神分裂症患者相关基因座中的分子危险因素,而星形胶质细胞中会有AS3MT^{d243}和BORCS7的表达,在人干细胞向神经元分化过程中会被上调。同时,星形胶质细胞的变化存在区域特异性。星形胶质细胞相关分子基因调节在精神分裂症发病机制中占有重要地位,但其具体机制仍待进一步探究。

3 星形胶质细胞与精神分裂症认知功能

工作学习记忆力下降、执行功能障碍、注意力下降及言语障碍等作认知功能障碍的特征,与患者的日常生活、社会交往、就业能力等密切相关^[32-33]。认知功能障碍是精神分裂症的特征性改变,也是精神分裂症高致残率的一个危险因素,主要反映大脑额叶、颞叶及海马等区域的功能变化^[34-35]。石青^[36]通过复制大鼠额叶损伤模型,发现大鼠额叶损伤后,成束与延伸蛋白-1(FEZ1)在额叶皮质、纹状体、海马等组织中的表达明显减少,此时FEZ1表达主要集中在星形胶质细胞,说明额叶损伤后的神经修复,调节多巴胺神经环路等大脑活动可能与星形胶质细胞中FEZ1有关联。很多学者表明,多巴胺亢进和N-甲基-D-天冬氨酸受体功能低下是精神分裂症发病的可能基础,多巴胺和谷氨酸在认知功能维持中起着至关重要的作用^[37-39]。星形胶质细胞表达谷氨酸转运体1(GLT-1)还参与多巴胺受体表达。VOLLBRECHT等^[40]研究显示,多巴胺可能会通过增加前额皮质(prefrontal cortex, PFC)星形胶质细胞中GLT-1的水平,调节PFC中细胞外谷氨酸水平,星形胶质细胞是PFC多巴胺谷氨酸相互作用的关键部位,从而共同影响认知的表现。星形胶质细胞可以通过谷氨酸诱导的Ca²⁺异常调节导致神经元功能障碍。脑功能磁共振成像已经证实精神分裂症中海马结构的改变。LANDER等^[41]和JOUROUKHIN等^[42]复制GLUD1基因敲除小鼠模型,大脑中谷氨酸主要代谢酶之一谷氨酸脱氢酶(由Glud1编码,主要在星形胶质细胞中表达)缺乏,发现海马CA1区域谷氨酸释放过量,GLUD1缺陷小鼠可表现出精神分裂症患者典型的精神病性症状及认知障碍等症状,可推测GLUD1缺乏可导致过度的海马兴奋性传递及精神病性症状的产生。一些关于N-甲基-D-天冬氨酸受体激动剂和部分拮抗剂治疗精神分裂症的荟萃分析得出的结果不同,有结果显示其对认知障碍有显著疗效,另有研究显示其对精神分裂症阴性症状有一定改善,但对认知障碍似乎无明显效

果^[43-44]。这有待进一步的大数据研究分析。

在对遗体、遗传和生物标志物等多项模型研究发现, 精神分裂症病理生理学改变与星形胶质细胞有一定的关联。LIMA 等^[45]发现, 星形胶质细胞特异性毒素 L- α -氨基二酸对人注意力、工作记忆和学习能力均有一定的影响; 在一项星形胶质细胞功能障碍的大鼠模型中发现^[46], PFC 星形胶质细胞中 L- α -氨基二酸在行为障碍中起到一定作用。VERKHRATSKY 等^[47]的研究同样支持星形胶质细胞参与突触形成, 是神经系统信息处理机制的重要参与者。活化的星形胶质细胞释放促炎因子 IL-6, 参与神经系统中应激反应、学习和神经发育等过程。有研究发现精神分裂症患者外周血中 IL-6 水平升高^[48]。

认知障碍是精神分裂症患者特征性表现, 也是其恢复良好社会功能的重要障碍。到目前为止, 星形胶质细胞作用于神经系统, 影响认知功能障碍的具体分子机制仍没有研究透彻。

4 结语

随着对精神分裂症的不断深入研究, 发现星形胶质细胞在其病理发病机制中起着重要作用。星形胶质细胞在中枢神经系统中数量庞大, 发挥着双刃剑的作用, 不仅对神经系统起着支持、保护作用, 其过度反应性激活后释放的多种炎症因子对神经元起着毒性作用, 导致认知功能受损。因此, 抑制星形胶质细胞大量激活, 阻断星形胶质细胞释放炎症因子通路, 恢复星形胶质细胞正常生理功能等, 都将是今后研究及治疗精神分裂症的方向。

参 考 文 献:

- [1] STEFFEK A E, MCCULLUMSMITH R E, HAROUTUNIAN V, et al. Cortical expression of glial fibrillary acidic protein and glutamine synthetase is decreased in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2008, 103(1-3): 71-82.
- [2] BARATTA A M, VIECHWEG S S, MONG J A, et al. A high-performance liquid chromatography measurement of kynurenine and kynurenic acid: relating biochemistry to cognition and sleep in rats[J]. J Vis Exp, 2018(138): DOI: 10.3791/58129.
- [3] PEDERSEN A, DIEDRICH M, KAESTNER F, et al. Memory impairment correlates with increased S100B serum concentrations in patients with chronic schizophrenia[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(8): 1789-1792.
- [4] ALMEIDA V D, MARTINS-DE-SOUZA D. Cannabinoids and glial cells: possible mechanism to understand schizophrenia[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2018, 268(7): 727-737.
- [5] 邹林辉, 石亚军, 马磊. 反应性星形胶质细胞的异质性及其在神经变性疾病中的作用[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(5): 314-317.
- [6] 杜瑶, 李欣, 冉利, 等. 星形胶质细胞在缺血性脑血管疾病中的双重作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(9): 841-844.
- [7] GUO W, WANG H, WATANABE M, et al. Glial-Cytokine-neuronal interactions underlying the mechanisms of persistent pain[J]. Journal of Neuroscience, 2007, 27(22): 6006-6018.
- [8] YU Q, HUANG Q, DU X, et al. Early activation of Egr-1 promotes neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration in an experimental model of Parkinson's disease[J]. Experimental Neurology, 2018, 302: 145-154.
- [9] MCGEER P L, MCGEER E G. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Related Disorders, 2004, 10(Suppl 1): S3-S7.
- [10] ALAM J J. Selective brain-targeted antagonism of p38 mapka reduces hippocampal il-1 β levels and improves morris water maze performance in aged rats[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2015, 48(1): 219-227.
- [11] SALEEM M, HERRMANN N, SWARDFAGER W, et al. Inflammatory markers in mild cognitive impairment: a meta-analysis[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2015, 47(3): 669-679.
- [12] SHAO Y, TAN B, SHI J, et al. Methotrexate induces astrocyte apoptosis by disrupting folate metabolism in the mouse juvenile central nervous system[J]. Toxicology Letters, 2019, 301: 146-156.
- [13] 田乃元, 吴旭, 卢岩. 星形胶质细胞与认知功能的研究进展[J]. 解剖科学进展, 2014(3): 283-287.
- [14] KIM S Y, CHOI S Y, CHAO W, et al. Transcriptional regulation of human excitatory amino acid transporter 1 (EAAT1): cloning of the EAAT1 promoter and characterization of its basal and inducible activity in human astrocytes[J]. Journal of Neurochemistry, 2003, 87(6): 1485-1498.
- [15] DANBOLT N C. Glutamate uptake[J]. Progress in neurobiology, 2001, 65(1): 1-105.
- [16] MALASHENKOVA I K, KRYNSKIY A, OGURTSOV D P, et al. A role of the immune system in the pathogenesis of schizophrenia[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2018, 118(12): 72-80.
- [17] PRATA J, SANTOS S G, ALMEIDA M I, et al. Bridging autism spectrum disorders and schizophrenia through inflammation and biomarkers pre-clinical and clinical investigations[J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 179-212.
- [18] DALLERAC G, ROUACH N. Astrocytes as new targets to improve cognitive functions[J]. Prog Neurobiol, 2016, 144: 48-67.
- [19] HUSSAINI S, JANG M H. New roles for old glue: astrocyte function in synaptic plasticity and neurological disorders[J]. Int Neurology J, 2018, 22(Suppl 3): S106-S114.
- [20] ANGULO M C, KOZLOV A S, CHARPAK S, et al. Glutamate released from glial cells synchronizes neuronal activity in the

- hippocampus[J]. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24(31): 6920-6927.
- [21] XUE F, CHEN Y C, ZHOU C H, et al. Risperidone ameliorates cognitive deficits, promotes hippocampal proliferation, and enhances Notch signaling in a murine model of schizophrenia[J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2017, 163: 101-109.
- [22] CHEVER O, DOSSI E, PANNASCH U, et al. Astroglial networks promote neuronal coordination[J]. *Sci Signal*, 2016, 9(410): DOI : 10.1126/scisignal.aad3066.
- [23] SHIGETOMI E, JACKSON-WEAVER O, HUCKSTEPP R T, et al. TRPA1 channels are regulators of astrocyte basal calcium levels and long-term potentiation via constitutive D-serine release[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(24): 10143-10153.
- [24] FERESTEN A H, BARAKAUSKAS V, YPSILANTI A, et al. Increased expression of glial fibrillary acidic protein in prefrontal cortex in psychotic illness[J]. *Schizophrenia Research*, 2013, 150(1): 252-257.
- [25] 刘成宇, 谢鹏. 星形胶质瘤细胞 GFAP 的缺失对细胞周期相关蛋白的影响 [J]. *重庆医科大学学报*, 2016(10): 1005-1010.
- [26] WANG Z, KAR S, CARR B I. Cdc25A protein phosphatase: a therapeutic target for liver cancer therapies[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2008, 8(8): 863-871.
- [27] LIM S, KALDIS P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation[J]. *Development*, 2013, 140(15): 3079-3093.
- [28] SONG X Q, LV L X, LI W Q, et al. The interaction of nuclear factor-kappa B and cytokines is associated with schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(6): 481-488.
- [29] LI Y X, SIBON O C M, DIJKERS P F. Inhibition of NF- κ B in astrocytes is sufficient to delay neurodegeneration induced by proteotoxicity in neurons[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 261-278.
- [30] 张茜燕, 殷小平. IKK/NF- κ B 信号通路与中枢神经系统疾病 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, (12): 1143-1145.
- [31] LI M, JAFFE A E, STRAUB R E, et al. A human-specific AS3MT isoform and BORCS7 are molecular risk factors in the 10q24.32 schizophrenia-associated locus[J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(6): 649-656.
- [32] ALLOTT K A, YUEN H P, BARTHOLOMEUSZ C F, et al. Stress hormones and verbal memory in young people over the first 12 weeks of treatment for psychosis[J]. *Psychiatry Research*, 2018, 260: 60-66.
- [33] HAJI S J A, SHAFIKHANI A A, ZAMIR S M, et al. Evaluation of the effect of fluvoxamine in patients with schizophrenia under risperidone treatment: a clinical trial[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2018, 38(2): 119-124.
- [34] ZHUO C, ZHU J, WANG C, et al. Brain structural and functional dissociated patterns in schizophrenia[J]. *BMC Psychiatry*, 2017, 17(1): 45-53.
- [35] PETROVA N N, DOROFEYKOVA M V. Mechanisms of neurocognitive deficit development in schizophrenia and current treatment approaches[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2014, 114(11): 116-123.
- [36] 石青. 星形胶质细胞及其 FEZ1 在大鼠额叶损伤性精神障碍中的作用研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2016: 21-22.
- [37] BARATTA A M, VIECHWEG S S, MONG J A, et al. A high-performance liquid chromatography measurement of kynurenine and kynurenine acid: relating biochemistry to cognition and sleep in rats[J]. *J Vis Exp*, 2018(138): 1-10.
- [38] ENGLISCH S, JUNG H S, EISENACHER S, et al. Neurocognitive effects of agomelatine treatment in schizophrenia patients suffering from comorbid depression: results from the agopsych study[J]. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2018, 38(4): 357-361.
- [39] LÓPEZ HILL X, RICHERI A, SCORZA M C, et al. Clozapine blockade of MK-801-induced learning/memory impairment in the mEPM: Role of 5-HT 1A, receptors and hippocampal BDNF levels[J]. *Physiology & Behavior*, 2017, 179: 346-352.
- [40] VOLLBRECHT P J, SIMMLER L D, BLAKELY R D, et al. Dopamine denervation of the prefrontal cortex increases expression of the astrocytic glutamate transporter GLT-1[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2014, 130(1): 109-114.
- [41] LANDER S S, KHAN U, LEWANDOWSKI N, et al. Glutamate dehydrogenase-deficient mice display schizophrenia-like behavioral abnormalities and ca1-specific hippocampal dysfunction[J]. *Schizophr Bull*, 2019, 45(1): 127-137.
- [42] JOUROUKHIN Y, ZHU X L, SHEVELKIN A V, et al. Adolescent delta(9)-tetrahydrocannabinol exposure and astrocyte-specific genetic vulnerability converge on nuclear factor- κ B-cyclooxygenase-2 signaling to impair memory in adulthood[J]. *Biological Psychiatry*, 2019, 85(11): 891-903.
- [43] OKADA M, FUKUYAMA K, KAWANO Y, et al. Memantine protects thalamocortical hyper-glutamatergic transmission induced by NMDA receptor antagonism via activation of system xc[J]. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2019, 7(1): DOI: 10.1002/prp2.457.
- [44] 李倩, 张红星, 寇延娜, 等. N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂在精神分裂症治疗中作用的 Meta 分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(18): 104-109.
- [45] LIMA A, SARDINHA V M, OLIVEIRA A F, et al. Astrocyte pathology in the prefrontal cortex impairs the cognitive function of rats[J]. *Molecular psychiatry*, 2014, 19(7): 834-841.
- [46] XIA M, ABAZYAN S, JOUROUKHIN Y, et al. Behavioral sequelae of astrocyte dysfunction: focus on animal models of schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2016, 176(1): 72-82.
- [47] VERKHRATSKY A, NEDERGAARD M. Astroglial cradle in the life of the synapse[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014, 369(1654): DOI: 10.1098/rstb.2013.0595.
- [48] 李泽兵, 李冬, 林萍, 等. 精神分裂症住院患者血清细胞因子和神经营养因子水平的辅助诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(6): 725-728.

(李科 编辑)

本文引用格式: 康敏敏, 李婷, 黄正元, 等. 精神分裂症认知障碍与星形胶质细胞关系的研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(6): 52-56.