

# 多巴胺在精神分裂症阳性症状中的心理机制: 新近理论和研究进展

束庆<sup>①③</sup>, 段直光<sup>②③</sup>, 胡刚<sup>①</sup>, 李鸣<sup>③\*</sup>

① 南京医科大学基础医学院药理学系, 南京 210029;

② 大理学院非直属附属医院, 大理 671000;

③ Department of Psychology, University of Nebraska-Lincoln, Lincoln, Nebraska 68588-0308, USA

\* 联系人, E-mail: mli2@unl.edu

2012-04-27 收稿, 2012-10-24 接受

美国国家精神卫生研究所基金(R01MH085635)资助

**摘要** 精神分裂症是造成个人和社会巨大经济负担的中枢神经系统疾病之一, 病因至今未明. 由于还原论在科研领域的指导作用, 人们过多地重视了由基因、分子及受体水平得到的发现去解释该疾病的发病机制. 科学家们倾向于通过基因、分子及受体水平的研究结果去解释该病的发病机制. 虽然该病是在中枢神经系统障碍的这一微观水平上产生的, 但临床的诊断和治疗评定都是根据患者的行为表现这一宏观层面做出的. 因此, 要更全面地认识精神分裂症, 研究者们需要有一套以基本的神经科学理论为基础的心理学理论来阐明该病发生发展中出现的许多现象, 同时结合分子水平的研究进展更好地探究本病的发病机制. 本文将以此病的妄想和幻觉这阳性症状为主线, 选择性地阐述多巴胺神经递质系统在精神分裂症的病因、病理生理学和药物治疗学中的作用及相关神经系统功能的变化, 并进一步用心理学的理论来诠释这些现象发生的原因. 我们将重点叙述由 Shitij Kapur 提出的多巴胺-动机突显学说, 并结合本实验室在条件反射躲避动物模型实验中的行为药理学研究结果对该理论进行深化和支持. 文中介绍的这一学说将分子水平观察到的变化和为行为改变彼此之间有机联系起来, 强调了精神分裂症患者中枢神经系统存在多巴胺功能紊乱, 导致了动机突显这一心理过程的异常, 进而引起了患者阳性症状的出现. 抗精神分裂症药物正是通过阻断多巴胺递质系统, 抑制了异常的动机突显过程, 从而改善了患者的症状. 希望读者通过阅读本文能够对精神分裂症和多巴胺系统功能异常之间的关系有一个框架性的认识, 从多巴胺分子水平和心理学的变化的角度更好地理解精神分裂症的发病原因、药物治疗机理、动物模型研究进展.

## 关键词

精神分裂症  
多巴胺  
妄想  
动机突显  
条件躲避  
反射模型

精神分裂症是一组病因未明, 具有感知、思维、情感、行为等多方面的精神障碍疾病. 该病是以精神活动的不协调以及精神活动与环境不协调为特征的最常见的中枢神经系统疾病之一. 流行病学的研究发现, 全世界约有 0.5%~0.8% 的人口受到该疾病的侵害<sup>[1]</sup>. 高频的住院率、对心理精神服务的高度依赖性以及患者缺乏社会生产能力使得精神分裂症被认为

是世界上第 7 大开销最大的疾病, 其治疗费用对于家庭和社会造成了很大的经济负担<sup>[2]</sup>. 精神分裂症患者的生存年限要比正常人群的平均年限少 12~15 年, 这比某些癌症和其他生理疾病造成的患者生存年限的下降都要高出许多. 近年来, 该病的死亡率还在逐年增高<sup>[3]</sup>. 然而, 就目前来说, 临床上仍无特异的诊断测试、生物指标、影像标准去诊断和跟踪该病的发生

**英文引用格式:** Shu Q, Duan Z G, Hu G, et al. Psychological mechanisms of dopamine in psychotic symptoms of schizophrenia: Recent theoretical and empirical advances (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2012, 57: 3384-3398. doi: 10.1360/972012-684

发展,而药物治疗也是以改善症状为主.所以,更深入的了解精神分裂症的病理生理学机制以及提出和完善该病心理学方面的理论是我们未来迫切需要去做的事情.

精神分裂症患者特征性症状表现在对现实的扭曲,伴随幻觉和妄想以及思维语言功能的逐步恶化.精神分裂症症状一般出现于青年期或是成年的初期.其症状包括阳性症状、阴性症状、学习功能障碍等.国内临床主要通过《国际疾病分类》(ICD)、美国《精神障碍诊断手册》(DSM)及《中国精神疾病分类与诊断标准》(CCMD)来进行诊断.阳性症状是精神分裂症最常见的症状,主要包括幻觉、妄想、持续的怪异行为、无序的思维等<sup>[4]</sup>.幻觉,是指在没有客观刺激作用于相应感官的条件下,而感觉到的一种真实的、生动的知觉.幻觉具有2个主要特点:(1)幻觉是一种感受,由于缺乏相应的现实刺激,所以客观检验结果证明这种感受是虚幻的,但就患者自身体验而言,却并不感到虚幻;(2)虽然幻觉源于主观体验,没有客观现实根源,但某些患者坚信其感受来自客观现实.妄想是一种不理性、与现实不符且不可能实现但坚信的错误信念.它具有3个特点:(1)荒谬错误与事实不符;(2)坚信不疑,无法理喻;(3)与患者的文化知识和处境不相称.需要指出的是,这些精神障碍的表现并不是精神分裂症中所独有的,在老年性痴呆<sup>[5]</sup>、帕金森氏综合征<sup>[6]</sup>、应用具有神经活性的药物<sup>[7]</sup>以及颅脑外伤<sup>[8]</sup>的人群中也有发现.

目前,治疗该疾病的药物主要分为2大类,即经典的和非经典的抗精神分裂症药物:(1)经典的如氟哌啶醇其药效主要通过阻断多巴胺D<sub>2</sub>受体产生,最主要的不良反应是锥体外系反应;(2)非经典的药物如利培酮、奥氮平等,其治疗作用的发挥除需要阻断多巴胺D<sub>2</sub>受体外,还对5-羟色胺、肾上腺素能受体有部分的亲和力,与经典的药物相比,这些药物对阴性症状和认知障碍的改善有较好的疗效,且少见锥体外系反应发生,但会引起一些与代谢相关的不良反应.从目前药物的研究结果可以推论,一个化合物要具备抗精神分裂症的活性则必须对多巴胺受体有相应的亲和力,由此也可以看出多巴胺系统与精神分裂症存在着密切的相关性.

许多关于精神分裂症发病诱因的调查研究都提示,精神分裂症与多巴胺递质系统的紊乱关系密切.从下文即将展开的详细叙述中,读者也可以发现多

巴胺系统的功能异常在精神分裂症多种诱因(如基因、社会环境、产科因素、药物滥用等方面)中的密切关系已得到证实.多巴胺(Dopamine, DA)是中枢神经系统重要的神经递质之一,多巴胺神经元在中枢分布比较局限,主要集中在中脑,有4条通路:(1)黑质纹状体通路;(2)中脑边缘通路;(3)中脑皮层通路;(4)结节漏斗通路.在这4条通路中,与精神分裂症最为密切的主要是中脑边缘和中脑皮层这2条多巴胺通路,临床上使用的抗精神分裂症药物也通过作用于这2条通路发挥药物疗效的.

关于精神分裂症发病原因众多学说中,多巴胺系统功能异常学说是影响最大且存在时间最长的一个.笔者最近(2012年9月)在PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)上输入关键词“精神分裂症、多巴胺”进行检索,结果显示,目前有超过7100篇文献涉及多巴胺与精神分裂症相关性的报道.近来,也有很多学者试图从谷氨酸系统的异常这一角度来解释精神分裂症的发病原因和机制,在海马和皮层脑区谷氨酸投射的神经元是由多巴胺调节的<sup>[9]</sup>.反之,那么谷氨酸神经元的信号输入调节了多巴胺神经元的激活<sup>[10,11]</sup>.当大脑纹状体皮层谷氨酸能神经元功能减退,且同时伴有中脑纹状体DA功能增加时,可能改变丘脑与皮层之间的信息传递过程,继而导致精神分裂症的症状.因为正常的丘脑信息滤过作用(thalamic filter process)依赖于两条平行的通路(即兴奋性谷氨酸神经传入与纹状体DA抑制性作用)之间的平衡.当兴奋性谷氨酸传入缺乏或抑制性DA功能增加时纹状体与丘脑间抑制通路的调节功能下降,丘脑信息过滤作用减小,可能表现为精神分裂阳性症状.相反,当兴奋性谷氨酸作用减小,伴纹状体DA功能增加时,激活纹状体与丘脑兴奋通路,继而增强丘脑到皮层的过滤作用,这种皮层的感受传入缺乏就会导致精神分裂阴性症状.虽然,到目前为止,仍然不清楚是多巴胺还是谷氨酸递质系统的紊乱导致了精神分裂症的产生,但相当多的研究显示众多发病诱因最终都导致多巴胺系统功能的异常改变<sup>[12]</sup>.然而,分子水平上的多巴胺功能的障碍究竟是如何引起了行为心理层面的变化?同样的,抗精神分裂症药物如何仅通过阻断细胞表面的受体却改善了阳性症状?微观层面(基因和蛋白质)的变化如何导致了宏观(思想和行为)的改变?这其中的机制到目前仍未能全面阐明.这些年涌现出许多理论都试图去

解释上述两个过程,其中之一是由英国伦敦皇家学院精神病学院院长 Kapur 等人<sup>[13-17]</sup>提出并完善的动机突显学说. 这个理论的基本假设包括: (1) 多巴胺参与奖赏与动机突显过程; (2) 精神分裂症患者多巴胺系统功能紊乱导致了动机突显异常,从而引起了阳性症状的出现; (3) 抗精神分裂症药物通过对动机突显的抑制作用改善了患者症状.

## 1 精神分裂症发病诱因

精神分裂症是一种复杂的中枢神经系统障碍,其病因涉及基因、环境、社会经历等多种因素的相互作用. 本文将从精神分裂症诱发因素与多巴胺系统功能紊乱的新近研究报道展开叙述. 然后,在此基础上介绍 Kapur 提出的多巴胺与动机突显这一心理学范畴的学说,通过这一理论框架的提出来解释精神分裂症研究中的发现的相关现象. 最后,笔者将讨论我们实验室近年来开展的研究工作,这些工作对此理论提供了有力的支持.

### 1.1 精神分裂症易感基因参与调节多巴胺功能

对双胞胎流行病学调查研究显示,精神分裂症的遗传率竟高达 80%. 随着人们对于基因认识和研究的深入,与精神分裂症有关的基因也越来越多地被揭示出来. 从基因水平来说,多巴胺系统对于精神分裂症的发生起着重要的作用. 精神分裂症研究论坛的基因数据库(<http://www.schizophreniaforum.org>)提供了详尽的关于精神分裂症相关基因的元分析研究结果. 到目前为止,在总共 1088 个易感基因中的前 10 个与精神分裂症最密切相关的基因中有 2 个是涉及多巴胺能神经通路的,且都与多巴胺 D2 受体相关. 此外,还有其他一些易感基因也与多巴胺神经系统相关. 例如,编码多巴胺囊泡转运体蛋白(VMAT1)的基因,翻译后的该蛋白在将多巴胺和其他单胺能递质转运进入囊泡中发挥重要作用<sup>[18]</sup>. 需要特别提到的是名为 *dysbindin* (dystrobrevin-binding protein),即短棒菌素结合蛋白基因,这一基因在 2002 年爱尔兰人群基因谱的研究中被发现,称其多态性与精神分裂症有关<sup>[19]</sup>,该基因主要参与调节突触前谷氨酸神经元的功能,它的缺损会导致前额皮层多巴胺释放的紊乱<sup>[20]</sup>. 新近研究证明,这一易感基因能通过 2 个独立的机制,分别调控谷氨酸和多巴胺功能<sup>[21]</sup>. 还有编码单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A,

MAOA)<sup>[22]</sup>、溶质转运体家族成员 6 (solute carrier family 6)<sup>[23]</sup>等与多巴胺系统相关基因都是精神分裂症的易感基因. Stefansson 等人<sup>[24]</sup>对冰岛精神分裂症家族人群进行基因组的研究后发现在多巴胺神经元上高表达且与囊泡合成密切相关的神经调节蛋白(*NRG1*)基因与精神分裂症的发生具有潜在的相关性,而且在苏格兰人群的研究中进一步证实了这样的发现<sup>[25]</sup>. 2001 年对苏格兰人群谱系的大规模分析发现名为 *DISC1* (disrupted in schizophrenia)的基因,该基因编码的蛋白参与海马神经元的迁移和神经通路的构建<sup>[26]</sup>,其中(1,11)(q42,q14. 3)转位的表型在精神分裂症、抑郁及双向情感障碍等中都有被发现<sup>[27]</sup>. 在动物研究中发现,该基因与多巴胺 D2 受体相关,该基因突变的小鼠表现出了精神分裂症样的行为<sup>[28]</sup>. 据研究报道,发育早期该基因的表达异常,影响了中脑边缘和皮层多巴胺神经元的成熟,从而导致了成年期精神分裂症的出现<sup>[29]</sup>. 另外需要指出的是,参与谷氨酸和多巴胺调节的 *Dysbindin*, *DISC1* 等是被科研文献经常报道的与精神分裂有关的易感基因<sup>[30]</sup>,而另一个参与谷氨酸递质信号传递 *DAOA* (D-amino acid oxidase activator)也是近年来被关注的与精神分裂症和双向情感障碍相关的易感基因,这一发现也提示这两种精神系统常见疾病在基因缺陷上有所重叠<sup>[31]</sup>. 然而,基因缺陷造成精神分裂症易感性增加仅是发病的一部分原因,目前与该病特定相关的基因仍没有被完全确定. 通常来说,发病的个体往往是带有易感基因并暴露于一定程度和数量与疾病相关的环境后,两者的共同作用导致了精神分裂症的发生发展.

### 1.2 高应激环境对精神分裂症的重要作用

虽然,大部分患者的精神症状的出现一般要到青年或是刚刚成年的时期,但疾病的进程也许从出生时就已经开始了. 神经发育学说认为与精神分裂症相关的众多的易感基因与早年一个或多个不良的环境事件发生相互作用,从而影响了大脑的发育,最终导致了青年时期精神症状的出现.

如此高的发病率不仅是由于携带相关的高危基因导致的,更多是与环境诱因协同而导致的<sup>[32]</sup>. 精神分裂症患者多出现在没有结婚、没有子女、流浪汉、失业、低文化程度的人群中. Mortensen 等人<sup>[33,34]</sup>研究发现,在现代化程度越高的大都市生活时间越长的

人,精神分裂症的发病概率越高.该病的发病率在移民的人群中也高于一般人群,特别是在移民欧洲的黑人中<sup>[35]</sup>.大规模的元分析发现,第二代移民中的发病率比第一代移民人群更高<sup>[36]</sup>,这可能与他们在所处的社会环境中受到的歧视和与现实及期望之间出现的强烈落差有关<sup>[37]</sup>.动物实验已经发现社会隔离和处在社会较低阶层导致动物出现精神疾病的风险增大<sup>[38,39]</sup>,关于大鼠的研究发现,社会缺损导致了中脑皮层结构的变化<sup>[40]</sup>及中脑边缘系统多巴胺的分泌增多<sup>[41]</sup>.综上,高危高应激环境增加了中枢多巴胺神经系统的敏感性,是精神分裂症重要的诱因之一.

### 1.3 产科因素可能通过影响多巴胺系统对疾病发生起作用

孕期时的感染和营养不良、产程的异常<sup>[42-44]</sup>、母性行为的剥夺<sup>[45]</sup>等都为子代患精神疾病的埋下了隐患.研究发现,这些产科的风险因素是与海马的损伤相关,动物实验发现剖宫产和异常产程导致婴儿海马的损伤会导致大脑成熟过程中多巴胺系统的敏感程度增加<sup>[46]</sup>.在孩童时期缺乏母性关怀的人群中研究发现,他们面对外界的应激时,纹状体多巴胺递质的释放相较于对照组人群更多<sup>[47]</sup>.也许正是产科的因素影响了多巴胺系统在大脑成熟过程中的正常发育,最终导致在成年时期表现出疾病症状.

### 1.4 药物滥用可诱发阳性症状的产生,使患病风险率增加

使用具有精神兴奋作用的物质也增加了患该病的风险.一项影像学研究显示,给予安非他命数月后,轻度的刺激仍可以使敏感化的纹状体脑区神经元产生异常激活,造成持续的多巴胺释放<sup>[48]</sup>.动物实验研究显示,大麻可以促进纹状体多巴胺的释放增加<sup>[49]</sup>.近来大麻的使用与精神病发生的相关性也引起了人们的普遍关注.研究发现,大麻的应用造成精神疾病的发病时间提前.例如, Arseneault 等人<sup>[50,51]</sup>的研究提示,15岁开始使用大麻的年轻人在26岁时患上该病的风险比正常人群高4倍.2005年的一项元分析研究表明,大麻的滥用会使患病的风险因素加倍<sup>[52]</sup>.研究发现,与前额皮层多巴胺分解代谢相关的儿茶酚胺-O-甲基转移酶(COMT)基因也是精神分裂症的易感基因之一<sup>[53]</sup>.序列分析确认,如果S-COMT的第108位的缬氨酸(Val)被甲硫氨酸(Met)取

代,与此相对应MB-COMT的158位缬氨酸被甲硫氨酸(Val-158-Met)取代,便可引起COMT热不稳定性改变,从而导致COMT活性改变.Val-COMT和Met-COMT等位基因分别与酶的高、低活性有关,前者使酶活性增高3~4倍,Val/Val基因型的酶具有高活性,Val/Met基因型的酶具有中度活性,而Met/Met基因型的酶活性低.酶活性降低使得多巴胺的分解减少,突触间隙的多巴胺异常增加<sup>[54]</sup>.此外,另有两个研究显示携带有Val等位基因型在青年时就吸食大麻的人群患有精神分裂症的风险率是同样在青年期吸食大麻却带有Met等位基因型人群的5倍<sup>[55,56]</sup>.COMT基因与中枢兴奋性药物大麻的交互作用是基因与环境相互作用影响精神分裂症发病因素的一个很好实例.

临床报道,对于安非他命和可卡因使用的人群所出现的幻觉、妄想的表现常常让医生难以与精神分裂症阳性症状做出鉴别诊断.其他中枢兴奋药,如氯胺酮、苯环己哌啶、安非他命、可卡因的滥用同样可以直接或间接诱发多巴胺的释放增加,导致幻觉、妄想等精神分裂症状的出现<sup>[57-61]</sup>.就目前而言,基本上所有的成瘾药物的强化作用都是通过多巴胺系统产生的.

### 1.5 精神分裂症在男性中发病率高于女性

精神分裂症的发生还具有性别偏爱性.McGrath的研究发现,精神分裂症在男性中的发病率比女性高40%<sup>[62]</sup>,研究认为这可能与雌激素和男性脑在发育期间更加脆弱<sup>[63]</sup>以及男性中枢系统对于多巴胺受体激动剂安非他命更加敏感有关<sup>[64]</sup>.

### 1.6 现代影像学技术确定精神分裂症患者的多巴胺系统功能发生了异常改变

自1984年Smith等人<sup>[65]</sup>首次运用核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)影像学技术进行精神分裂症患者脑部详细的成像研究后,影像学技术的发展也为我们对于该疾病的研究提供了更多神经病理学的证据,Swerdlow等人<sup>[66]</sup>归纳了与该疾病相关的发生改变20多个脑区.临床脑核磁共振影像研究显示,患者内侧颞叶的萎缩,基底节体积减小,脑室体积增大.Meyer-Lindenberg等人<sup>[67]</sup>的研究发现,患者前额皮层功能的低下与纹状体多巴胺再摄取的过多密切相关,推断是前额皮层的功能紊乱导致了多巴胺递质传递

的异常. 利用正电子发射断层扫描技术(positron emission tomography, PET)发现, 初次发病的患者纹状体均有多巴胺系统功能亢进. Laruelle 等人<sup>[68]</sup>利用单电子发射断层扫描技术(single photon emission tomography, SPECT)直接捕捉到安非他命诱导后精神分裂症患者脑中多巴胺释放的增加显著高于正常人的影像学证据. 这是针对在世的患者脑中发现多巴胺递质紊乱的首次报道, 其研究还发现, 由安非他命诱导的多巴胺释放的增加与阳性症状的出现密切相关, 这种多巴胺功能亢进的病理过程在首次发作和再发的患者中存在, 却未在疾病得到控制和缓解的患者身上观察到<sup>[69]</sup>. 同样的结果也在后来的研究中被进一步证实<sup>[70,71]</sup>. 在有患精神分裂症风险的高危人群中也发现纹状体脑区突触后膜的多巴胺功能的亢进<sup>[72]</sup>. 相较于正常人而言, 精神分裂症患者在应对外界的刺激时多巴胺代谢表现出明显的异常<sup>[73]</sup>. 导致脑结构和多巴胺功能异常的始发原因仍不清楚, 有种解释认为可能是早期脑发育的异常为后来疾病的产生埋下了伏笔, 青年或成年时症状的出现又源于脑结构的异常与其他因素如药物滥用、应激、社会环境的相互作用后使得神经退行性病变加剧引起质的改变.

### 1.7 多巴胺递质系统的异常也参与了认知障碍、阴性症状、眼追踪障碍症状的出现

多巴胺系统功能紊乱不仅参与阳性症状的出现, 精神分裂症中的阴性症状和认知障碍的也被认为与多巴胺系统功能的异常有关. 临床应用功能性核磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究发现, 腹侧纹状体功能降低与精神分裂症阴性症状严重程度相关. 结果显示, 从未接受药物治疗患者的腹侧纹状体对于奖赏关联的外界刺激反应性降低, 而停药两年以上的患者由于纹状体多巴胺过高反转了本应由奖赏线索引起的多巴胺释放增加的中枢处理过程, 使得多巴胺水平降低从而导致了欣快感缺失、情感淡漠等阴性症状的出现<sup>[74]</sup>. 也有研究发现, 前额皮层多巴胺 D1 受体功能障碍导致了阴性症状的出现. 皮层的多巴胺递质系统的障碍导致了对纹状体多巴胺释放的抑制减弱, 而纹状体多巴胺的释放增加又直接导致了阳性症状的出现<sup>[75,76]</sup>. 新近受到广泛关注的精神分裂症患者中常有的眼追踪障碍, 有文献报道也与多巴胺功能的紊乱密切相关<sup>[77]</sup>.

### 1.8 阻断多巴胺受体是抗精神分裂症的药物的共同机制

1950 年第一代抗精神分裂症的药物氯丙嗪问世, 其对阳性症状的控制源于对多巴胺 D2 受体的阻断作用. 1980~1990 年间, 由于影像学技术的进步使得多巴胺异常学说在精神分裂症中的关键地位最终得到确立<sup>[14]</sup>. 近来, 非经典抗精神分裂症药物的出现, 对这一学说提出了挑战. 需要指出的是, 第二代抗精神分裂症药物想要达到最佳的药效, 则对于 D2 受体的调节是一个充分而必要的条件<sup>[78-80]</sup>. 首先, 没有直接的证据显示 5-HT<sub>2</sub> 受体阻断剂显示出非经典抗精神病药的效果. 其次, 当使用高剂量的非经典抗精神分裂症药物时, 往往失去了其药效. 故而认为这些药物的药理作用的产生源于对 5-HT<sub>2</sub> 受体的高亲和力的解释仍然是不够全面. 最后, 那些仅对 5-HT<sub>2</sub> 有高亲和力而对 D2 无显著亲和力的化合物如 MDL 100 及利坦色林都未能得到一个可靠的治疗精神分裂症效果<sup>[14]</sup>.

综上所述, 从流行病学的调查研究到社会环境因素的分析, 从基因性别层面的研究结果到分子影像学的报道, 都为精神分裂症的发生与多巴胺系统的功能紊乱提供了有力的证据支持. 可是, 多巴胺递质的紊乱是细胞分子水平的发现, 而幻觉和妄想症状则是人心理和行为层面的表现, 于是就自然有了这样一个疑惑: 究竟多巴胺递质系统的变化如何引起了行为上的改变呢? Miller<sup>[81]</sup>认为, 由于还原论在神经精神科学领域中的指导作用, 使得心理学理论在当今这个强调基因分子研究水平的大潮中被忽视了. 人们不仅要精神科学的发展建立在病理生理学、分子影像、基因组学等的研究层面, 更需要一套在基本的神经精神科学理论指导下的心理学自身的理论体系来解释心理学研究中的发现. 接下来, 本文将介绍 Kapur 发展并完善的“多巴胺-动机突显”这一心理学学说, 该理论将精神分裂症中生物学的改变和行为上的变化有机地结合起来并对其作出了相应的诠释.

## 2 精神分裂症与多巴胺-动机突显学说

### 2.1 动机突显理论的提出

想要真正的认识精神病学, 仅仅认识到多巴胺系统功能的障碍是远远不够的, 我们需要深入的理解多巴胺在心理学中及其在精神疾病的发生发展中

所扮演的角色。在心理学中,多巴胺递质参与了感觉的处理、动机的激活、学习记忆、运动行为的输出等有关注意力行为的过程。其中,大家对于多巴胺在奖赏与动机中的作用是有一致共识的。最初发现多巴胺介导了欣快感的产生是由 Wise 等人<sup>[82]</sup>在 1978 年发现的。当动物在外界环境中遇到新的事物,激活的多巴胺神经元就会将此与心理的奖赏预期联系起来。Schultz<sup>[83]</sup>和 Phillips 等人<sup>[84]</sup>记录到了这种由外界线索引发的激活,同时在短时间内(毫秒)自我终止的边缘多巴胺神经元的活动和多巴胺释放增加的过程。来自密歇根大学的 Berridge 和 Robinson<sup>[85]</sup>研究发现,多巴胺参与了将外界一个中性的或是消极的刺激信号转变成积极和厌恶刺激的信号过程。而与奖赏相关的刺激引起了长时间(数分钟到数小时)的多巴胺分泌增加的这个过程参与介导了外界环境的动机突显(motivational salience)。尤其是中脑边缘的多巴胺通路在发现环境中与新意奖赏相关的线索和将学习和奖赏相关联起来的行为过程中起到非常重要的作用<sup>[86]</sup>,故而多巴胺也被认为是一种与学习和强化有关的信号分子。动机突显是指与奖赏效应相关联的外界刺激所具有的引起了个体的关注并引起了由纹状体多巴胺的释放驱动的目的性行为的属性<sup>[15]</sup>。简单来说,动机突显就是外界环境刺激所具有的使得人产生动机反应并引起了目标性的行为的属性。突显是日常生活环境的各种线索本身具有的属性,这一属性取决于环境中存在的这些信号、刺激内在的特征有关。例如,120 dB 的噪音本身就比 80 dB 的纯音在引起注意力让人产生动机反应的突显程度要高。事物动机突显有 2 方面的来源:(1)来源于事物本身具有的特征;(2)通过联想学习过程获得。对后者进行举例说明,纯音本身具有声音自身的突显这一属性,但并不具有使动物出现恐惧反应这一动机突显属性。但是将纯音与足底电击建立条件联系后,这时的纯音就具有了新的动机突显属性,当动物再次听到纯音时就会产生恐惧反应,出现躲避这一动机行为。

多数的理论只是将多巴胺递质系统的异常建立在病理生理学的基础上,可是,精神分裂症是对环境的体验、主观上脑感觉障碍的心理精神层面的疾病。那么如何将精神病的病理生理学与感官的体验以及治疗学三者有效地统一结合起来呢?受到 Bindra<sup>[87]</sup>和 Toates<sup>[88]</sup>及 Robinson 和 Berridge<sup>[89]</sup>关于激励动机及多巴胺与动机行为理论的启发,经过深度分析和

归纳, Kapur 等人<sup>[13,15,17]</sup>将“多巴胺-动机突显”这一重要理论学说引入对精神分裂症这一领域,并将其发展,由此通过心理学的层面来解释多巴胺递质系统与精神分裂症两者之间的关系。对于精神分裂症患者而言,动机突显过程发生了异常改变,患者对于无动机突显的环境线索和刺激错误产生或产生了过度增强的行为反应,从而出现了妄想与幻觉等阳性症状。对事物突显属性感知的障碍,导致了患者动机反应行为的异常,而这心理上的异常改变正是由多巴胺功能的紊乱造成的。通过“多巴胺-动机突显”学说这一理论的引入和发展,由此架构了一座连接精神分裂中阳性症状与脑实质改变及心理精神之间关系的桥梁。

## 2.2 多巴胺是引起异常突显反应行为的始作俑者

越来越多的研究提示,精神病与多巴胺功能亢进有关。上文中曾提到研究发现,中枢兴奋剂可引起多巴胺过度释放可引起或加剧先前的精神分裂症样反应<sup>[90,91]</sup>。急性发作的精神分裂症的患者,纹状体脑区多巴胺异常的增多,使得患者过度的关注每天的外界环境刺激。这样对于正常人来说无特定意义的声音或是陌生人的眼神都成为对患者具有“突显”意义的事件,于是幻觉、妄想等阳性症状便出现了。此外,多巴胺介导“动机突显”的过程还包含参与了从主观享乐的快感的产生、预估奖赏的能力执行、强化学习的实现等过程向动机行为转化的阶段<sup>[85]</sup>。通过对“动机突显”理论在这些层面的认识,作为该过程主导者的多巴胺学说为我们理解神经病-精神病中脑和思维的两者相互关系架构了一座桥梁。在通常的情况下,中脑边缘多巴胺神经元激活依赖于外界具有一定动机突显事物的刺激,但由于自身的负反馈的调节,在数秒内多巴胺的释放就自行终止了。持续数分钟或数小时的多巴胺释放,被认为不仅参与了人和动物对当时动机突显事件的反应,还强化了对新的与奖赏关联的动机性行为<sup>[92]</sup>。释放的多巴胺参与了对外界事物突显刺激的分配过程,使得人和动物能够对这些刺激做出相应的动机反应<sup>[85,93,94]</sup>。然而,在一系列精神分裂症高危因素的相互作用下(图 1, ①),患者多巴胺递质系统发生功能性紊乱,引起不依赖于外界刺激的多巴胺释放(图 1, ②),异常增多的神经递质篡改了大脑对正常的事物突显程度的反应,引发了异常的动机行为,产生了对外界事物和

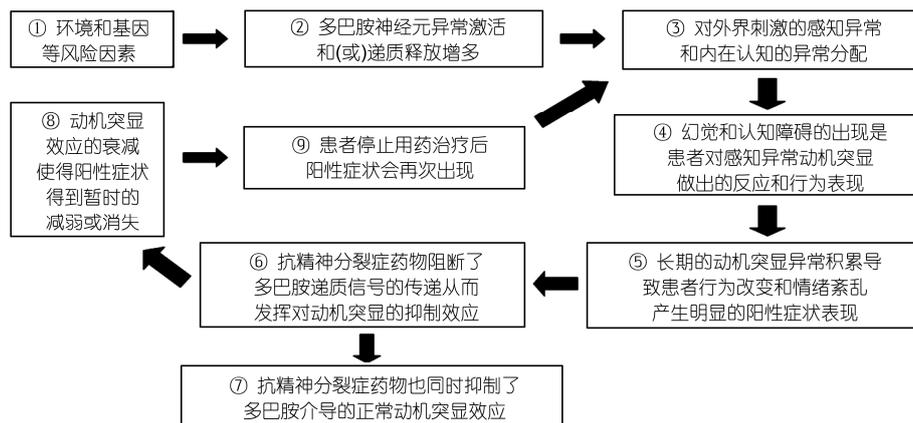


图1 多巴胺与精神分裂症和抗精神分裂症药物关联性学说

自身认知的反常表现(图 1, ③). 此时的多巴胺由关联外界刺激与奖赏预测行为产生的介导者变成了精神分裂症病理状态中从对“异常突显”(aberrant salience)事物刺激的分配到阳性症状产生这一过程的始作俑者<sup>[13]</sup>. 长期“突显异常”的经历积累, 让患者长期处于一种困惑不解的状态中, 他们也试图寻找答案. 妄想正是在不断逐渐积累的困惑不解、迷茫、情绪和行为的改变产生的. 妄想是患者试图对以上异常改变找出合理解释的心理过程(图 1, ④). 患者对于非持续的中性的外界刺激产生了持久性的关注, 他们陷入了被自己过度夸大的想法和感知笼罩的状态中去, 临床上的患者常主诉到: “我总是被身边微小的事件所吸引”, “我的知觉复活了, 我感觉到了以前我从未注意到的事情”<sup>[95,96]</sup> (图 1, ⑤). 幻觉则是患者对异常突显的内在感知、语言和记忆的想法. 妄想与幻觉两者的区别在于, 前者涉及虚幻的信念, 后者强调感知的异常<sup>[97]</sup>.

该图按多巴胺系统的改变对于疾病症状的影响顺序及抗精神分裂症药物通过阻断多巴胺对于症状的改善进行了描述. 图中的数字代表了事件发生的顺序. 事件①~⑤描述了疾病的病因及症状的病理生理表现, 事件⑥~⑧描述了药物的药理效应, 最后, 事件⑨展现了疾病的复发并再次进入该循环的过程

### 2.3 抗精神分裂药物对阳性症状的改善通过抑制突显效应而发挥作用

抗精神分裂症药物改善由异常神经化学-环境相互影响导致患者出现的症状, 其药理学机制为阻断细胞表面受体产生的, 那么一个小分子对受体阻断

是如何改善了患者的心理和行为的呢? Kapur<sup>[13]</sup>认为, 抗精神分裂症药物存在一种“突显抑制”(dampening salience)的作用. 这个假说有 2 点需要给出说明: (1) 虽然抗精神分裂症药物的化学结构或是与受体的亲和力各不相同, 但它们都有相同的心理学效果——抑制突显, 这是药物改善疾病症状的一条共同路径; (2) 在这个学说中认为抗精神分裂症药物仅是提供了一个减少引起妄想与幻觉症状产生的这种异常突显动机形成的平台, 症状的改善需要通过心理和认知层面的手段来解决. 抗精神分裂症药物并没有从病因学上治疗该病, 也没有根本上引起患者想法和信念的变更, 而是通过对多巴胺递质系统的调节, 由此提供了一个新的神经化学环境使得新获得的异常突显的感知难以形成或是降低以往已经形成的异常突显的动机程度来发挥治疗效果的<sup>[98,99]</sup> (图 1, ⑥). 精神分裂症患者的想法和感知并不是在服药后就立刻消失了, Mizrahi 等人<sup>[100]</sup>和 Elkes<sup>[101]</sup>的研究发现, 在应用抗精神分裂症药物后, 患者主诉不再受到那些感知和想法困扰了, 药物对疾病症状更多的是产生一种“分离”(detachment)效应而不是“根除”(eradication)的疗效(图 1, ⑧). 由于这种抑制突显的作用是非选择性的, 药物也会对正常生活中的突显刺激产生抑制作用, 引起用药后的患者出现欣快感缺失、阴性或抑郁样的症状(图 1, ⑦), 这或许也是对精神分裂症患者人群中有较高的药物滥用及自我治疗或是其他想要减弱药物产生的突显抑制作用行为的一种解释<sup>[102]</sup>. 由于精神分裂症病因未明, 药物也仅是对症治疗, 所以一旦停用, 疾病的症状又会再次出现(图 1, ⑨).

这一理论学说是基于在动物实验研究结果而提出的,接下来结合我们实验室的研究重点介绍科研中运用的模拟精神分裂症中阳性症状的条件躲避反射(conditioned avoidance response, CAR)这一动物模型.

### 3 条件躲避反射模型:模拟阳性症状的有效动物模型

#### 3.1 条件躲避反射模型的由来

“突显抑制”这个概念的来源可以追溯到 1950 年代时期首个关于人和动物的行为学实验. Courvoisier<sup>[103]</sup>在 1956 年的一个实验中发现,已经将铃声与电击建立起条件反射的大鼠在听到声音后可以产生躲避(avoidance)行为.但是,当这些大鼠给以抗精神分裂症药物治疗后,即使他们运动上有能力对铃声产生反应,他们也不再产生躲避行为了. Courvoisier 认为,药物诱导产生了一种称为“动机遗忘”(a forgetfulness of motive)的状态.自此,后续的实验中也不断推论药物对于心理学过程的作用机制:“使得具有导向和控制行为的刺激效应减弱”<sup>[104]</sup>,“降低了异常刺激的突显性”<sup>[99]</sup>,“损伤了异常突显对动机行为的驱动因素”<sup>[85]</sup>.无论概念释义如何变化,其表述的内在含义都是一致的:认为药物对感知外界刺激到动机行为的出现这一过程产生了抑制效应.近来,在精神分裂症的研究中,条件躲避反射模型已得到更多的应用.条件躲避反射模型的原理是训练实验动物将声音信号与足底电击建立起条件反射,使得动物在听到声音信号后在两个相互贯通隔间的实验装置表现出相应的行为.如果在声音信号呈现 10 s 内,实验动物就完成穿梭,避免了随后出现的足底电击,该行为记录为“躲避”(avoidance).若是实验动物位于同一个隔间内超过声音信号的持续的 10 s,在足底电击出现后动物才完成穿梭,则该行为记录为“逃跑”(escape).若是在足底电击呈现后的 10 s 后仍无反应,则该行为被记录为“逃跑失败”(escape failure).应用抗精神分裂症药物后,大鼠听到声音后不再产生躲避反应,只会在随后出现的电击下发生逃跑(escape)行为,而这种行为表现却在其他具有精神活性的药物,如抗抑郁药物、镇静催眠类药物等中未能观察到.故而,这个动物模型也可用于抗精神分裂症药物的筛选.我们在以往的研究中发现,给予条件

躲避反射训练后的大鼠进行药物治疗后一段时间后,在撤去药物的情况下进行条件躲避反射测试,发现大鼠仍然出现了“躲避”这一行为反应次数(number of avoidance responses)或“躲避”这一行为在以上提到的三类行为中的发生率(avoidance%)的降低<sup>[105]</sup>.抗精神分裂症药物选择性地扰乱了大鼠的躲避行为.如前文所述,在临床的研究中也发现,当进行药物治疗后,患者觉得周围的环境刺激不在困扰他们了,产生了“分离”的治疗效果.于是, Kapur<sup>[13]</sup>推测,具有突显异常的想法(妄想)和突显异常的信念(幻觉)症状的患者,在给予抗精神分裂症药物治疗后,药物阻断了亢进的多巴胺分泌过程,实际上是对患者产生了“抑制突显”的心理学作用,缓和了“动机突显”的效应,由此缓解了患者的阳性症状.

我们实验室利用该模型开展了相当多的研究工作,拓展了该动物模型在行为药理学方面的研究适用范围.基于以上 Kapur 的理论,我们提出了 2 个假说:(1)增加多巴胺的释放,将会增加大鼠在条件躲避反射模型测试中条件刺激(conditioned stimulus, CS)的躲避行为反应出现次数,且对于较低突显程度的条件刺激躲避行为增加的更多;(2)若是降低多巴胺递质的水平,则相应的会减少大鼠对于较低突显程度刺激的条件刺激产生的躲避反射行为次数.为了验证第一个假说,2008 年我们进行了一个巧妙的实验设计:在条件躲避反射实验过程中设置了 2 个 CS,较高突显程度的条件刺激 CS 1(持续亮灯 10 s)和较低突显程度的条件刺激 CS 2(持续 10 s, 2800 Hz, 85 dB 的纯音).条件刺激的关联率为 50%条件刺激 30 个试次中:10 个试次为 CS 1,10 个试次为 CS 2,10 个试次为 CS 1+CS 2,其中只有 CS 1 条件后跟有一个足底电击(0.5 s, 0.8 mA, US),这样算来 CS 1 条件刺激 50%为有效的条件刺激.另一个条件刺激的关联率为 0%的试次为:20 个试次都是 CS 1 后跟有一个足底电击,10 个试次 CS 2 仅是纯音信号,故而 CS 2 的条件刺激中建立有效的条件发生率为 0.结果显示,给予安非他命(Amphetamine)的大鼠随着测试天数(test day)的增加,选择性地提高了对较低突显程度 CS 2 刺激的躲避反应这一行为的出现的次数<sup>[106]</sup>(图 2),却并没有显著影响大鼠的运动功能,这一结果与当初的预期一致,更是对临床上患者阳性症状出现的病例模式很好的模拟,这一发现也为上述学说提供了有力的动物实验数据支持.

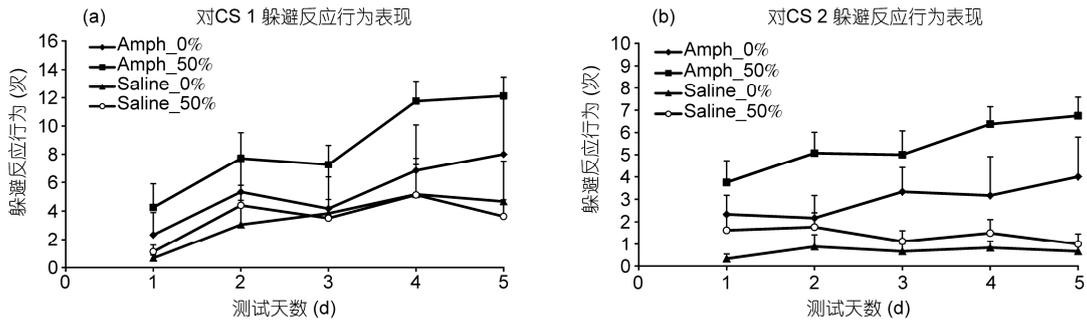


图2 在条件躲避反射模型试验中给予安非他命后在50%和0%实验设计条件下大鼠条件躲避反射次数  
安非他命显著提高了大鼠对于CS 2的高与对CS 1的躲避反应行为次数

### 3.2 条件躲避反射模型在抗精神分裂症药物机制的研究中发挥重要作用

我们后续进行的一系列的实验,也进一步证实该模型在该病病理和抗精神分裂症药物筛选及其机制的研究中也同样具有良好的适用性.以往在条件躲避反射模型中进行的药物治疗的研究多是单次给药的实验设计模式,我们为了更好地模拟临床治疗的给药方式,在实验进程中采取对大鼠进行多次给药的实验方案.研究发现,随着测试天数的增加,反复给予利培酮(Risperidone)和奥氮平(Olanzapine)治疗后(5~7 d),大鼠的躲避反应行为出现率进行性的下降(图3).这一进行性下降的躲避反应行为曲线与临床研究给精神分裂症药物治疗后患者症状改善的评分曲线走势十分相似<sup>[107]</sup>.当停用该药后,大鼠的躲避反应行为又逐渐得到了恢复,即使声音信号后不再出现电击的情况下依然如此.为了验证我们提出的第二个假说:减少多巴胺的释放将会减少大鼠

在条件躲避反射模型测试中对于较低突显程度的条件刺激的躲避行为反应出现次数,我们在另一个条件躲避反射实验过程中同样设置了两个CS,较高突显程度的条件刺激CS 1(持续亮灯 10 s)和较低突显程度的条件刺激CS 2(持续 10 s, 2800 Hz, 85 dB 的纯音).但此次实验中我们将条件刺激的关联率调整为 50%和 100%.这次实验结果显示,无论事先是给予安非他命还是苯环己哌啶(Phencyclidine),奥氮平(图4(a))和利培酮都是通过选择性的降低大鼠对较低动机突显程度的CS 2刺激产生的条件躲避行为次数<sup>[108]</sup>.这一结果在 2011 我们发表的一篇研究报道中得到了进一步的证实<sup>[109]</sup>(图 4(b)).

需要指出的是,条件躲避反射模型仅能很好的模拟疾病中的阳性症状,但该动物模型并不适用于对精神分裂症患者的阴性症状和认知障碍等行为的模拟.此外,条件躲避反射模型的应用还提供给我们一些研究这个疾病的病因和治疗策略线索:基于奖

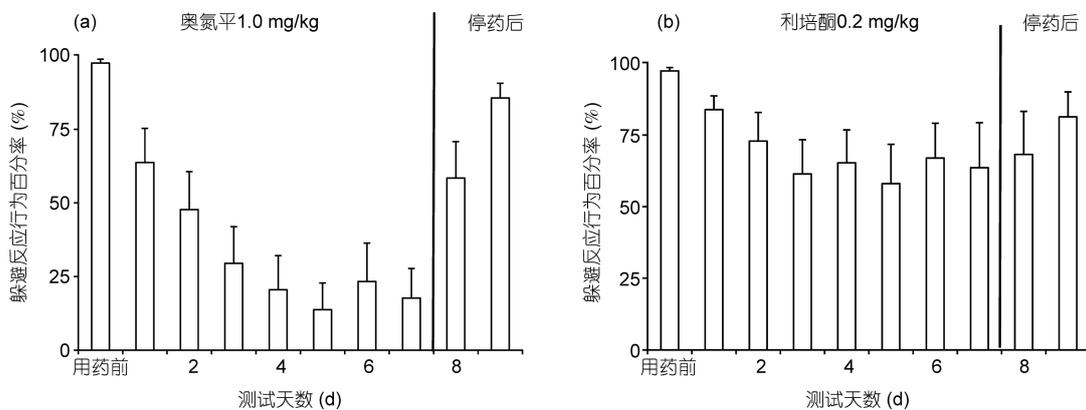


图3 连续给予奥氮平(a)和利培酮(b)后,大鼠条件躲避反射行为出现了渐进性的降低

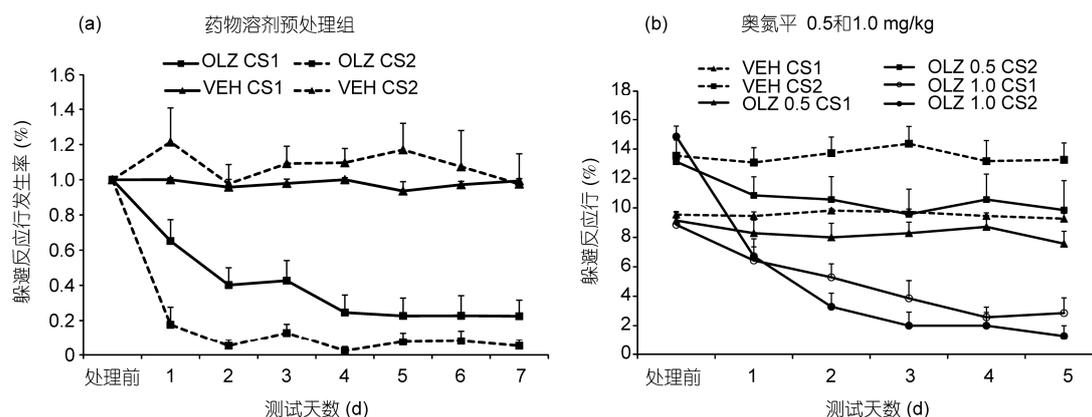


图4 奥氮平对于较低突显程度的CS2显示对条件躲避行为更强的抑制作用

赏和突显效应的动物模型是未来筛选新的抗精神分裂症药物的适用工具。

#### 4 展望

本文着重阐述了多巴胺系统异常与精神分裂症阳性症状之间关系的学说并结合本实验室的研究介绍了条件躲避反射这一动物模型在抗精神分裂症研究中应用。从心理学范畴通过多巴胺-动机突显学说为读者归纳性地介绍了近年研究成果，同时为读者更好的理解和认识精神分裂症临床症状、病理生理学及药物治疗学之间的连接和整合的理论提供了一个框架。虽然多巴胺递质系统在精神分裂症的发生发展中扮演着重要的角色，但在此也需要特别指出的是，也许多巴胺递质系统的异常是继发于神经发育异常改变产生的<sup>[110]</sup>或(和)谷氨酸递质系统紊乱<sup>[60]</sup>后产生的改变。谷氨酸系统与精神分裂症的关系也日益受到研究者的重视。实验发现，反复的皮下注射 NMDA 受体的阻断剂可以引起大鼠大脑皮层、海马、杏仁核等脑区病理改变类似于在精神分裂症患者尸检后观察到的神经退行性病变<sup>[111]</sup>。因为临床上也有许多患者对于多巴胺 D2 受体阻滞剂的治疗无效——

这也提醒我们多巴胺与突显异常这一学说仅是对于精神分裂症发病机制的部分阐明。本文并没有就精神分裂症神经生物学及心理学机制进行全面的介绍，而是选择性的就目前临床发现和基础研究的报道，针对性的对多巴胺这一递质系统与精神分裂症阳性症状之间的关系做了重点的阐述和分析。希望通过这篇综述，可以让读者从心理学的角度更好的认识和理解精神分裂症的病理过程，在多巴胺-动机突显这一理论的指导下对这一复杂的精神系统疾病进行更为深入的研究。由于该疾病并不是单一的发病危险因素所导致的，所以我们未来进一步研究该病所面临的挑战是：究竟这些因素是如何相互作用导致大脑的改变，进而又如何引起谷氨酸系统异常，最终导致多巴胺递质紊乱使得精神分裂症发生发展的？随着科学研究的深入，未来还需要更完善的理论学说来指导对该病的研究和理解。需要致力于研发出新的药物，针对多巴胺系统上游的障碍以及神经生物学和环境因素相互作用这两个关键过程的干预，施行将联合用药与心理学干预结合起来的治疗策略，从而可以更好的诊治该病，提高患者的生活质量。

#### 参考文献

- 1 Saha S, Chant D, Welham J, et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, 2005, 2: e141
- 2 Awad A G, Voruganti L N. The burden of schizophrenia on caregivers: A review. *Pharmacoeconomics*, 2008, 26: 149-162
- 3 Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: Is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64: 1123-1131
- 4 Andreasen N C, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*, 1982, 39: 789-794

- 5 Matsuoka T, Narumoto J, Shibata K, et al. Jealous delusions and dysfunction of the right parietal lobe in early-onset Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2011, 23: E29–E30
- 6 Rongve A, Auning E, Ehrt U, et al. Psychosis in Parkinson's disease. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2012, 132: 155–158
- 7 Zammit S, Owen M J, Evans J, et al. Cannabis, COMT and psychotic experiences. *Br J Psychiatry*, 2011, 199: 380–385
- 8 Molloy C, Conroy R M, Cotter D R, et al. Is traumatic brain injury a risk factor for schizophrenia? A meta-analysis of case-controlled population-based studies. *Schizophr Bull*, 2011, 37: 1104–1110
- 9 David H N, Anseau M, Abiraini J H. Dopamine-glutamate reciprocal modulation of release and motor responses in the rat caudate-putamen and nucleus accumbens of "intact" animals. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, 50: 336–360
- 10 responses in the rat caudate-putamen and nucleus accumbens of "intact" animals. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, 50: 336–360
- 11 Smith G S, Schloesser R, Brodie J D, et al. Glutamate modulation of dopamine measured *in vivo* with positron emission tomography (PET) and 11C-raclopride in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology*, 1998, 18: 18–25
- 12 Vollenweider F X, Vontobel P, Oye I, et al. Effects of (S)-ketamine on striatal dopamine: A [11C]raclopride PET study of a model psychosis in humans. *J Psychiatr Res*, 2000, 34: 35–43
- 13 Di Forti M, Lappin J M, Murray R M. Risk factors for schizophrenia—All roads lead to dopamine. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2007, 17 Suppl 2: S101–107
- 14 Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2003, 160: 13–23
- 15 Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, 27: 1081–1090
- 16 Kapur S, Mizrahi R, Li M. From dopamine to salience to psychosis—Linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res*, 2005, 79: 59–68
- 17 Kapur S. How antipsychotics become anti-"psychotic"—From dopamine to salience to psychosis. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25: 402–406
- 18 Howes O D, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III—The final common pathway. *Schizophr Bull*, 2009, 35: 549–562
- 19 Richards M, Iijima Y, Kondo H, et al. Association study of the vesicular monoamine transporter 1 (VMAT1) gene with schizophrenia in a Japanese population. *Behav Brain Funct*, 2006, 2: 39
- 20 Straub R E, Jiang Y, MacLean C J, et al. Genetic variation in the 6p22.3 gene *DTNBP1*, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 2002, 71: 337–348
- 21 Nagai T, Kitahara Y, Shiraki A, et al. Dysfunction of dopamine release in the prefrontal cortex of dysbindin deficient sandy mice: An *in vivo* microdialysis study. *Neurosci Lett*, 2010, 470: 134–138
- 22 Shao L, Shuai Y, Wang J, et al. Schizophrenia susceptibility gene dysbindin regulates glutamatergic and dopaminergic functions via distinctive mechanisms in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 18831–18836
- 23 Sun Y, Zhang J, Yuan Y, et al. Study of a possible role of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in paranoid schizophrenia among a Chinese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2012, 159B: 104–111
- 24 Park H J, Kim J W, Lee S K, et al. Association between the *SLC6A12* gene and negative symptoms of schizophrenia in a Korean population. *Psychiatry Res*, 2011, 189: 478–479
- 25 Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 2002, 71: 877–892
- 26 Stefansson H, Sarginson J, Kong A, et al. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet*, 2003, 72: 83–87
- 27 Hennah W, Thomson P, Peltonen L, et al. Genes and schizophrenia: Beyond schizophrenia: The role of DISC1 in major mental illness. *Schizophr Bull*, 2006, 32: 409–416
- 28 Blackwood D H, Visscher P M, Muir W J. Genetic studies of bipolar affective disorder in large families. *Br J Psychiatry*, 2001, 178: S134–136
- 29 Lipina T V, Niwa M, Jaaro-Peled H, et al. Enhanced dopamine function in DISC1-L100P mutant mice: Implications for schizophrenia. *Genes Brain Behav*, 2010, 9: 777–789
- 30 Niwa M, Kamiya A, Murai R, et al. Knockdown of DISC1 by *in utero* gene transfer disturbs postnatal dopaminergic maturation in the frontal cortex and leads to adult behavioral deficits. *Neuron*, 2010, 65: 480–489
- 31 Harrison P J, Owen M J. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*, 2003, 361: 417–419

- 32 Cardno A G, Rijsdijk F V, Sham P C, et al. A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *Am J Psychiatry*, 2002, 159: 539–545
- 33 Mittal V A, Ellman L M, Cannon T D. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: The role of obstetric complications. *Schizophr Bull*, 2008, 34: 1083–1094
- 34 Mortensen P B, Pedersen C B, Westergaard T, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*, 1999, 340: 603–608
- 35 Pedersen C B, Mortensen P B. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58: 1039–1046
- 36 van Os J, Pedersen C B, Mortensen P B. Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry*, 2004, 161: 2312–2314
- 37 Cantor-Graae E, Selten J P. Schizophrenia and migration: A meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*, 2005, 162: 12–24
- 38 Janssen I, Hanssen M, Bak M, et al. Discrimination and delusional ideation. *Br J Psychiatry*, 2003, 182: 71–76
- 39 Hall F S, Wilkinson L S, Humby T, et al. Isolation rearing in rats: Pre- and postsynaptic changes in striatal dopaminergic systems. *Pharmacol Biochem Behav*, 1998, 59: 859–872
- 40 Tidey J W, Miczek K A. Social defeat stress selectively alters mesocorticolimbic dopamine release: An *in vivo* microdialysis study. *Brain Res*, 1996, 721: 140–149
- 41 Nikulina E M, Arrillaga-Romany I, Miczek K A, et al. Long-lasting alteration in mesocorticolimbic structures after repeated social defeat stress in rats: Time course of mu-opioid receptor mRNA and FosB/DeltaFosB immunoreactivity. *Eur J Neurosci*, 2008, 27: 2272–2284
- 42 Anstrom K K, Miczek K A, Budygin E A. Increased phasic dopamine signaling in the mesolimbic pathway during social defeat in rats. *Neuroscience*, 2009, 161: 3–12
- 43 Brown A S. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2006, 32: 200–202
- 44 Cannon M, Jones P B, Murray R M. Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*, 2002, 159: 1080–1092
- 45 Brown A S, Susser E S. Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2008, 34: 1054–1063
- 46 Hall F S, Wilkinson L S, Humby T, et al. Maternal deprivation of neonatal rats produces enduring changes in dopamine function. *Synapse*, 1999, 32: 37–43
- 47 Boksa P, El-Khodori B F. Birth insult interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: Possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 2003, 27: 91–101
- 48 Pruessner J C, Champagne F, Meaney M J, et al. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: A positron emission tomography study using [<sup>11</sup>C]raclopride. *J Neurosci*, 2004, 24: 2825–2831
- 49 Boileau I, Dagher A, Leyton M, et al. Modeling sensitization to stimulants in humans: An [<sup>11</sup>C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63: 1386–1395
- 50 Cheer J F, Wassum K M, Heien M L, et al. Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci*, 2004, 24: 4393–4400
- 51 Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. *BMJ*, 2002, 325: 1212–1213
- 52 Arseneault L, Cannon M, Witton J, et al. Causal association between cannabis and psychosis: Examination of the evidence. *Br J Psychiatry*, 2004, 184: 110–117
- 53 Henquet C, Murray R, Linszen D, et al. The environment and schizophrenia: The role of cannabis use. *Schizophr Bull*, 2005, 31: 608–612
- 54 Tunbridge E M, Harrison P J, Weinberger D R. Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry*, 2006, 60: 141–151
- 55 Chen J, Lipska B K, Halim N, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*, 2004, 75: 807–821
- 56 Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, et al. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31: 2748–2757
- 57 Caspi A, Moffitt T E, Cannon M, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*, 2005, 57: 1117–1127
- 58 Rosenbaum G, Cohen B D, Luby E D, et al. Comparison of sernyl with other drugs: Simulation of schizophrenic performance with sernyl, LSD-25, and amobarbital (amytal) sodium; I. Attention, motor function, and proprioception. *AMA Arch Gen Psychiatry*, 1959, 1: 651–656

- 59 Luby E D, Cohen B D, Rosenbaum G, et al. Study of a new schizophrenomimetic drug; sernyl. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 1959, 81: 363–369
- 60 Ban T A, Lohrenz J J, Lehmann H E. Observations on the action of Sernyl—a new psychotropic drug. *Can Psychiatr Assoc J*, 1961, 6: 150–157
- 61 Kegeles L S, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, et al. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: Implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2000, 48: 627–640
- 62 Cubells J F, Feinn R, Pearson D, et al. Rating the severity and character of transient cocaine-induced delusions and hallucinations with a new instrument, the Scale for Assessment of Positive Symptoms for Cocaine-Induced Psychosis (SAPS-CIP). *Drug Alcohol Depend*, 2005, 80: 23–33
- 63 McGrath J J. Variations in the incidence of schizophrenia: Data versus dogma. *Schizophr Bull*, 2006, 32: 195–197
- 64 Castle D J, Murray R M. The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychol Med*, 1991, 21: 565–575
- 65 Munro C A, McCaul M E, Wong D F, et al. Sex differences in striatal dopamine release in healthy adults. *Biol Psychiatry*, 2006, 59: 966–974
- 66 Smith R C, Calderon M, Ravichandran G K, et al. Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: A preliminary study. *Psychiatry Res*, 1984, 12: 137–147
- 67 Swerdlow N R. Are we studying and treating schizophrenia correctly? *Schizophr Res*, 2011, 130: 1–10
- 68 Meyer-Lindenberg A, Miletich R S, Kohn P D, et al. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci*, 2002, 5: 267–271
- 69 Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck C H, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 9235–9240
- 70 Laruelle M, Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: New evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol*, 1999, 13: 358–371
- 71 Breier A, Su T P, Saunders R, et al. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: Evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 2569–2574
- 72 Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, et al. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: Confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry*, 1998, 155: 761–767
- 73 Huttunen J, Heinimaa M, Svirskis T, et al. Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2008, 63: 114–117
- 74 Brunelin J, d’Amato T, van Os J, et al. Effects of acute metabolic stress on the dopaminergic and pituitary-adrenal axis activity in patients with schizophrenia, their unaffected siblings and controls. *Schizophr Res*, 2008, 100: 206–211
- 75 Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage*, 2006, 29: 409–416
- 76 Abi-Dargham A, Moore H. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist*, 2003, 9: 404–416
- 77 Andreasen N C. A unitary model of schizophrenia: Bleuler’s “fragmented phrene” as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56: 781–787
- 78 Delerue C, Boucart M. The relationship between visual object exploration and action processing in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*, 2012
- 79 Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry*, 2001, 158: 360–369
- 80 Seeman P, Corbett R, Van Tol H H. Atypical neuroleptics have low affinity for dopamine D2 receptors or are selective for D4 receptors. *Neuropsychopharmacology*, 1997, 16: 93–110; discussion 111–135
- 81 Seeman P. Atypical antipsychotics: Mechanism of action. *Can J Psychiatry*, 2002, 47: 27–38
- 82 Miller G A. Mistreating psychology in the decades of the brain. *Perspect Psychol Sci*, 2010, 5: 716–743
- 83 Wise R A, Spindler J, deWit H, et al. Neuroleptic-induced “anhedonia” in rats: Pimozide blocks reward quality of food. *Science*, 1978, 201: 262–264
- 84 Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 2002, 36: 241–263
- 85 Phillips P E, Stuber G D, Heien M L, et al. Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature*, 2003, 422: 614–618
- 86 Berridge K C, Robinson T E. What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*, 1998, 28: 309–369
- 87 Di Chiara G. A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *J Psychopharmacol*, 1998, 12: 54–67

- 88 Bindra D. A motivational view of learning, performance, and behavior modification. *Psychol Rev*, 1974, 81: 199–213
- 89 Toates F. The interaction of cognitive and stimulus-response processes in the control of behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*, 1998, 22: 59–83
- 90 Robinson T E, Berridge K C. The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 1993, 18: 247–291
- 91 Angrist B M, Gershon S. The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis—Preliminary observations. *Biol Psychiatry*, 1970, 2: 95–107
- 92 Angrist B, Rotrosen J, Gershon S. Responses to apomorphine, amphetamine, and neuroleptics in schizophrenic subjects. *Psychopharmacology (Berl)*, 1980, 67: 31–38
- 93 Wise R A. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5: 483–494
- 94 Shizgal P. Neural basis of utility estimation. *Curr Opin Neurobiol*, 1997, 7: 198–208
- 95 Heinz A. Anhedonia—a general nosology surmounting correlate of a dysfunctional dopaminergic reward system? *Nervenarzt*, 1999, 70: 391–398
- 96 Bowers M B Jr, Freedman D X. “Psychedelic” experiences in acute psychoses. *Arch Gen Psychiatry*, 1966, 15: 240–248
- 97 Bowers M B Jr. Pathogenesis of acute schizophrenic psychosis. An experimental approach. *Arch Gen Psychiatry*, 1968, 19: 348–355
- 98 Coltheart M, Langdon R, McKay R. Delusional belief. *Annu Rev Psychol*, 2011, 62: 271–298
- 99 Miller R. The time course of neuroleptic therapy for psychosis: Role of learning processes and implications for concepts of psychotic illness. *Psychopharmacology (Berl)*, 1987, 92: 405–415
- 100 Clody D E, Carlton P L. Stimulus efficacy, chlorpromazine, and schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 1980, 69: 127–131
- 101 Mizrahi R, Bagby R M, Zipursky R B, et al. How antipsychotics work: The patients’ perspective. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29: 859–864
- 102 Elkes J, Elkes C. Effect of chlorpromazine on the behavior of chronically overactive psychotic patients. *Br Med J*, 1954, 2: 560–565
- 103 Phillips P, Johnson S. How does drug and alcohol misuse develop among people with psychotic illness? A literature review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2001, 36: 269–276
- 104 Courvoisier S. Pharmacodynamic properties of chlorpromazine in relation to its use in psychiatry. *Encephale*, 1956, 45: 1248–1257
- 105 Johnson F N. Stimulus significance and chlorpromazine effects on the expression of avoidance learning in mice. *Neuropharmacology*, 1971, 10: 267–272
- 106 Li M, Parkes J, Fletcher P J, et al. Evaluation of the motor initiation hypothesis of APD-induced conditioned avoidance decreases. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 78: 811–819
- 107 Li M, He W, Munro R. Amphetamine selectively enhances avoidance responding to a less salient stimulus in rats. *J Neural Transm*, 2008, 115: 773–776
- 108 Li M, Fletcher P J, Kapur S. Time course of the antipsychotic effect and the underlying behavioral mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32: 263–272
- 109 Li M, He W, Mead A. Olanzapine and risperidone disrupt conditioned avoidance responding in phencyclidine-pretreated or amphetamine-pretreated rats by selectively weakening motivational salience of conditioned stimulus. *Behav Pharmacol*, 2009, 20: 84–98
- 110 Zhang C, Fang Y, Li M. Olanzapine and risperidone disrupt conditioned avoidance responding by selectively weakening motivational salience of conditioned stimulus: Further evidence. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 98: 155–160
- 111 Lewis D A, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*, 2002, 25: 409–432
- 112 Olney J W, Farber N B. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1995, 52: 998–1007

## Psychological mechanisms of dopamine in psychotic symptoms of schizophrenia: Recent theoretical and empirical advances

SHU Qing<sup>1,3</sup>, DUAN ZhiGuang<sup>2</sup>, HU Gang<sup>1</sup> & LI Ming<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Jiangsu Key Laboratory of Neurodegeneration, Department of Pharmacology, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China;

<sup>2</sup>Affiliated hospital, College of Dali, Dali 671000, China;

<sup>3</sup>Department of Psychology, University of Nebraska-Lincoln, Lincoln, Nebraska 68588-0308, USA

Schizophrenia is one of the most severe neuropsychiatric disorders that exert a huge financial burden on individuals and societies. Its etiology is still unknown. Due to the influence of the dominant reductionist approach in this field, much research has been devoted to the studies of the genes, molecules and neuroreceptors and their possible contributions to the development of schizophrenia. Although schizophrenia is considered as a brain disorder, its diagnosis and evaluation of symptom improvement are all based on behavioral observations. Therefore, in order to gain a complete understanding of schizophrenia, we need a psychological theory rooted in basic neurobiology to explain various symptoms of schizophrenia. The present paper focuses on the delusions and hallucinations—two main positive symptoms of schizophrenia—and attempts to delineate the roles of dopamine in the etiology, pathophysiology, and psychopharmacological treatment of schizophrenia and further discuss how these symptoms arise from a psychological perspective. We present findings from our animal psychopharmacology work using the conditioned avoidance response model in the framework of the motivational salience hypothesis proposed by Shitij Kapur. We elaborate on how this hypothesis explains changes at the molecular level (e.g. dopamine) leading to the changes at the behavioral level (e.g. psychosis). It is thought that hyperactivity of dopamine neurotransmission causes excess incentive learning (e.g., hyperactivity of associations of thoughts) and heightened motivational salience of stimuli (e.g., thoughts, actions, etc.), which generate many “erroneous” conclusions in the form of delusions or hallucinations. Antipsychotic drugs are supposed to correct the hyperdopaminergic state in which psychotic beliefs are generated by halting incentive learning or weakening aberrantly heightened salience of psychosis. From this paper, we hope that readers will have a better understanding of the roles of dopamine in the etiology and treatment effects of schizophrenia at the molecular and psychological levels and how animal work can inform psychological mechanisms involved in the development of psychosis.

**schizophrenia, dopamine, psychosis, motivational salience, conditioned avoidance response**

doi: 10.1360/972012-684