

网络出版时间: 2023-09-19 16:25:03 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20230918.1412.015>

免疫激活对精神分裂模型大鼠前额皮质中突触结构和 *DISC1* 基因表达的影响

潘婵媛¹ 张婧² 王新源¹ 冯菲菲¹ 冯琳丽³

摘要 目的 研究脂多糖(LPS)诱导的免疫系统活化对精神分裂模型大鼠前额皮质中突触结构和精神分裂症破坏蛋白1(DISC1)基因表达的影响。方法 将40只大鼠随机分为4组,分别为PBS组、PBS+MK-801组、LPS组、LPS+MK-801组。取LPS组与LPS+MK-801组大鼠,腹腔注射LPS溶液(0.2 mg/kg,1周2次),PBS组与PBS+MK-801组注射等剂量PBS溶液,共6次。第3次注射时,取PBS+MK-801组与LPS+MK-801组大鼠,腹腔注射MK-801溶液(0.5 mg/kg,1周2次),PBS组与LPS组注射等剂量生理盐水,共4次。最后1次注射后2 h,对各组大鼠进行摇头行为评估与旷场实验检测;将大鼠处死,取其脑组织备测;运用RT-qPCR、高尔基染色、免疫组化和ELISA试剂盒分别检测前额皮质中DISC1基因表达、树突棘状态、小胶质细胞活化与炎症细胞因子含量。结果 与PBS组比较,PBS+MK-801组大鼠DISC1基因表达升高($P < 0.01$),摇头评分增加($P < 0.01$),旷场位移距离增加($P < 0.0001$);与LPS组比较,LPS+MK-801组大鼠DISC1基因表达,摇头评分与旷场位移距离都明显增加($P < 0.0001$);与PBS+MK-801组比较,LPS+MK-801组大鼠DISC1基因表达,摇头评分与旷场位移距离进一步增加($P < 0.0001$)。与此同时,与PBS组和PBS+MK-801组比较,LPS组与LPS+MK-801组大鼠前额皮质中iba1蛋白含量明显增加($P < 0.05$),炎症细胞因子含量明显提高($P < 0.05$),树突棘长度与密度明显降低($P < 0.05$)。结论 LPS诱发的免疫系统活化能够增加精神分裂模型易感性,其可能的机制是协同MK-801提高DISC1基因表达,最终导致大鼠精神行为异常。

关键词 免疫激活;精神分裂症;精神分裂症破坏蛋白1;突触

中图分类号 R 749

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)10-1695-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.10.015

精神分裂症(schizophrenia, SCZ)是一种严重的

中枢神经系统疾病,其临床表现包括感觉功能障碍、思维意识障碍、情感表达障碍、认知与行为功能障碍^[1]。研究^[2]表明,精神分裂症破坏蛋白1(disrupted-in-schizophrenia 1, DISC1)是SCZ发作的一个易感因子。DISC1是一种细胞内支架蛋白,与多种蛋白质相互作用可以调控神经元发育和突触形成过程^[3]。突触修饰是神经系统发育过程中,通过免疫细胞对神经元树突和轴突进行修剪的细化过程,其中冗余的突触结构被清除,关键的突触结构得到强化^[4]。SCZ患者死后脑组织样本研究中报道了前额皮质和海马锥体神经元树突棘密度降低^[5]。因此,该研究探讨脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的免疫系统活化对精神分裂模型大鼠前额皮质中突触结构和DISC1基因表达的影响,为针对SCZ的DISC1基因治疗手段研发提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SD大鼠,雄鼠,3~4周龄,SPF级,由海南药物研究所有限责任公司提供,生产许可证号:SCXK(琼)2020-0007。共40只,入组后饲养于环境温度22~24℃,相对湿度40%~60%的动物房中,控制昼夜12 h/12 h循环,自由饮食饮水。

1.2 主要试剂与仪器 LPS、MK-801(美国MCE公司);磷酸盐缓冲溶液(phosphate buffered saline, PBS,上海碧云天生物技术有限公司);TRIzol RNA提取试剂盒(美国Thermo公司);白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 ELISA试剂盒(杭州联科生物科技公司);DISC1基因与 β -actin基因引物(广州锐博生物科技有限公司);Anti-rat iba1抗体(英国Abcam公司);生物素偶联抗鼠二抗、辣根过氧化物酶链霉素和素(上海碧云天生物技术有限公司);免疫组化试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);高尔基染色试剂盒(美国Thermo公司)。

1.3 方法

1.3.1 实验方案 将大鼠分为PBS组、PBS+MK-801组、LPS组、LPS+MK-801组,每组10只。取

2023-05-20 接收

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(编号:21A200173)

作者单位:¹海南医学院第二附属医院睡眠心理科,海口 570100海南省安宁医院²心理咨询中心、³精神科,海口 570100

作者简介:潘婵媛,女,主治医师;

王新源,男,主任医师,责任作者,E-mail: wxyuan01@126.com

LPS 组与 LPS + MK-801 组大鼠,腹腔注射 LPS 溶液,剂量 0.2 mg/kg,诱导免疫系统活化,每周注射 2 次,共 6 次,PBS 组与 PBS + MK-801 组大鼠腹腔注射等剂量 PBS。第 3 次注射时,取 PBS + MK-801 组与 LPS + MK-801 组大鼠,腹腔注射 MK-801 溶液,剂量 0.5 mg/kg,每周注射 2 次,共 4 次,诱发 SCZ。PBS 组与 LPS 组注射生理盐水。完成最后一次注射后 2 h,对各组大鼠进行摇头行为评估与旷场实验检测。再立即将大鼠处死,取大鼠脑组织样品待测。运用 RT-qPCR、高尔基染色、免疫组化和 ELISA 试剂盒分别检测前额皮质中 *DISC1* 基因表达、树突棘状态、小胶质细胞活化与炎症细胞因子含量。

1.3.2 SCZ 大鼠模型行为学评估 摇头行为评估:参考文献^[6]的评分标准对各组大鼠进行盲法评分。评分标准为:0 分,几乎静止;1 分,正常生物探索;2 分,摆头伴随向周边嗅闻探索;3 分,连续摆头并向移动探索;4 分,重复抬头、摆头或旋转;5 分,快速摆头、转头或转圈以及无规律异常快速运动。此行为学评估由 2 位研究人员共同参与,共 3 次,10 min 1 次,30 min 内完成,最终结果取 2 位研究人员测评平均分进行统计。旷场实验:保证旷场实验箱周围昏暗且低分贝环境,实验箱上配备红外线网络跟踪监测系统。将大鼠放入旷场实验箱中,记录大鼠 10 min 内自由活动情况,通过跟踪监测系统收集大鼠活动轨迹数据,分析大鼠总活动距离。

1.3.3 RT-qPCR 检测大鼠海马组织 *DISC1* mRNA 表达 取新鲜前额皮质组织放入无酶离心管中,液氮中速冻破碎、研磨。采用 TRIzol RNA 提取试剂盒提取前额皮质中总 RNA,通过紫外微量分光光度计检测总 RNA 含量。使用 HiFiScript cDNA 第一链合成试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA。以 cDNA 作为模板,采用两步法 PCR 开始扩增,具体条件:95 °C 预变性 10 min,95 °C 变性 15 s,60 °C 退火、延伸 1 min,共 40 个循环。以 β -actin 基因为内参,检测前额皮质组织中 *DISC1* 目的基因荧光相对含量,即以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行定量。*DISC1* 基因序列:5'-CTGATC-TCCAGAAGCCCAA-3'; 3'-CAGGCCTATTCCTTGA-CAGC-5'。 β -actin 基因序列:5'-TCAGGTCATCACT-ATCGGCAAT-3'; 3'-AAAGAAAGGGTGTAACGC-A-5'。

1.3.4 高尔基染色评估树突棘状态 将大鼠以水合氯醛麻醉,打开胸腔,暴露心脏。自左心室插入升主动脉,剪开右心耳,注入生理盐水灌注冲洗。取高尔基染色试剂盒,沿心脏灌注媒染剂 I(重铬酸钾、

甲醛混合液)。立即取脑,放入媒染剂 I 中避光保存 7 d。取出组织块,纯水冲洗,以乙醇梯度脱水,冷冻后切片。将切片以 0.1% 硝酸银溶液冲洗,再放入 1% 硝酸银溶液中静置 7 d。取出切片,纯水冲洗,将切片浸入二甲苯中透化,中性树脂封片,共聚焦显微镜下拍摄前额皮质中神经元树突片段,计算机分析树突棘密度与长度。

1.3.5 免疫组化染色评估小胶质细胞活化 取脑组织切片,纯水冲洗,将切片高温烘烤 10 min,滴加 H_2O_2 溶液孵育 10 min,消除过氧化酶活性。磷酸盐吐温缓冲液(tween-20 in phosphate buffered saline, PBST)清洗切片,滴加胎牛血清封闭非特异性结合抗原。PBST 清洗切片,滴加 Anti-rat iba1 抗体稀释液(1:200),湿盒中冷藏(4 °C)孵育过夜。PBST 清洗切片,滴加生物素偶联抗鼠二抗稀释液(1:200),室温(24 °C)孵育 60 min。PBST 清洗切片,滴加辣根过氧化物酶链霉亲和素,孵育 30 min。PBST 清洗切片,滴加显色液,孵育 10 min。纯水清洗切片,滴加苏木精染色 10 s,纯水清洗切片,滴加中性树脂后封片,显微镜下观察、记录前额皮质中 iba1 蛋白表达。

1.3.6 ELISA 检测炎症细胞因子含量 取大脑前额皮质组织,加入裂解液研磨成单细胞悬液,静置使蛋白完全裂解,12 000 r/min 条件下离心 30 min,获得上清液备用。取 ELISA 试剂盒中抗体预包被板,配置标准品试剂,在样品板中同时(15 min 内)加入待测样品和标准品。将样品板放入 37 °C 培养箱中孵育 2 h 后取出样品板,清洗后加入试剂盒中对应的一抗稀释液,37 °C 培养箱中孵育。1 h 后取出样品板,清洗后加入辣根过氧化物酶标记二抗稀释液,37 °C 培养箱中孵育。30 min 后,取出样品板,清洗后分别加入显色底物与显色终止液。通过酶标仪在 450 nm 波长下测定各个样品孔吸光度值。根据标准品孔浓度与吸光度值获得标准曲线,根据标准曲线计算出各个样品不同炎症细胞因子含量。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组数据之间比较采用单因素方差分析(One-way Anova),通过 Tukey 检验两组之间统计学差异。通过 Logistic 回归分析 *DISC1* 表达与大鼠行为学改变的线性关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SCZ 模型大鼠行为学评分 与 PBS 组比较,

PBS + MK-801 组大鼠摇头行为评分提高 ($P < 0.01$), 旷场位移距离增加 ($P < 0.0001$), LPS 组大鼠摇头行为评分与旷场位移距离无明显变化 ($P > 0.05$); 与 LPS 组比较, LPS + MK-801 组大鼠摇头行为评分提高 ($P < 0.0001$), 旷场位移距离增加 ($P < 0.0001$); 此外, 与 PBS + MK-801 组比较, LPS + MK-801 组大鼠摇头行为评分提高 ($P < 0.0001$), 旷场位移距离增加 ($P < 0.0001$)。见图 1。

2.2 SCZ 模型大鼠前额皮质中 DISC1 基因表达
与 PBS 组比较, PBS + MK-801 组大鼠前额皮质中 DISC1 mRNA 含量增加 ($P < 0.01$), LPS 组 DISC1 mRNA 含量明显增加 ($P < 0.05$); 与 LPS 组比较, LPS + MK-801 组大鼠前额皮质中 DISC1 mRNA 含量增加 ($P < 0.0001$); 与 PBS + MK-801 组比较, LPS + MK-801 组 DISC1 mRNA 含量进一步增加 ($P < 0.0001$)。此外, 线性回归统计结果显示, 摇头行为评分 ($r^2 = 0.6013$, $P < 0.0001$)、旷场位移距离 ($r^2 = 0.8243$, $P < 0.0001$) 与大鼠前额皮质中 DISC1 mRNA 含量明显相关。见图 2。

2.3 SCZ 模型大鼠前额皮质中小胶质细胞活化与细胞因子含量变化
与 PBS 组比较, PBS + MK-801 组、LPS 组大鼠前额皮质中 iba1 蛋白表达增加 ($P < 0.05$, $P < 0.0001$), 且 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量也明显升高 ($P < 0.05$, $P < 0.0001$); 与 LPS 组比较, LPS + MK-801 组大鼠前额皮质中 iba1 蛋白表达增加 ($P < 0.05$), IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量明显增加 ($P < 0.01$); 与 PBS + MK-801 组比较, LPS + MK-801 组大鼠前额皮质中 iba1 蛋白表达增加 ($P < 0.0001$), 且 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量增加 ($P < 0.0001$)。见图 3、4。

2.4 免疫激活对 SCZ 模型大鼠前额皮质中树突棘的影响
与 PBS 组比较, PBS + MK-801 组大鼠前额皮质树突棘长度与密度无明显变化 ($P > 0.05$), 但 LPS 组明显降低 ($P < 0.0001$); 与 LPS 组比较, LPS + MK-801 组大鼠前额皮质树突棘长度与密度明显降低 ($P < 0.05$); 与 PBS + MK-801 组比较, LPS + MK-801 组大鼠前额皮质树突棘长度与密度进一步降低 ($P < 0.001$)。见图 5。

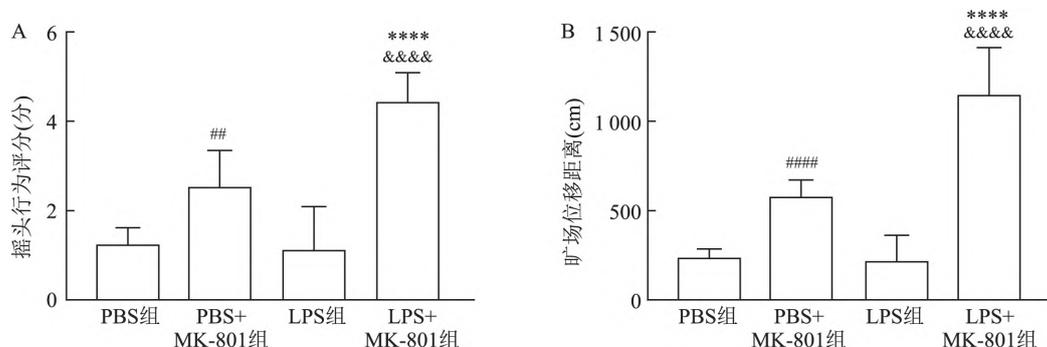


图1 各组大鼠摇头行为评分与旷场实验中位移距离统计

A: 摇头行为评分; B: 旷场实验中位移距离; 与 PBS 组比较: # $P < 0.01$; ### $P < 0.0001$; 与 LPS 组比较: **** $P < 0.0001$; 与 PBS + MK-801 组比较: ****&&&& $P < 0.0001$

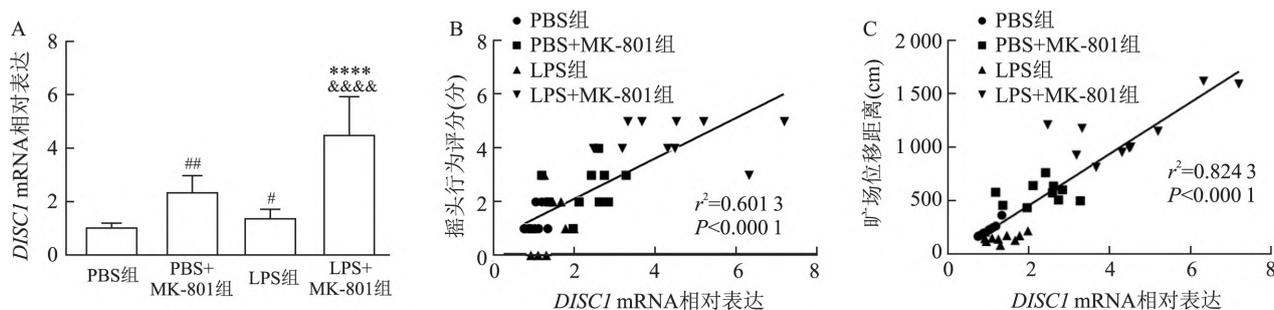


图2 各组大鼠前额皮质中 DISC1 基因表达及与行为学数据回归性统计

A: DISC1 基因相对含量; B: DISC1 基因表达与摇头行为评分相关性; C: DISC1 基因表达与旷场位移距离相关性; 与 PBS 组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与 LPS 组比较: **** $P < 0.0001$; 与 PBS + MK-801 组比较: ****&&&& $P < 0.0001$

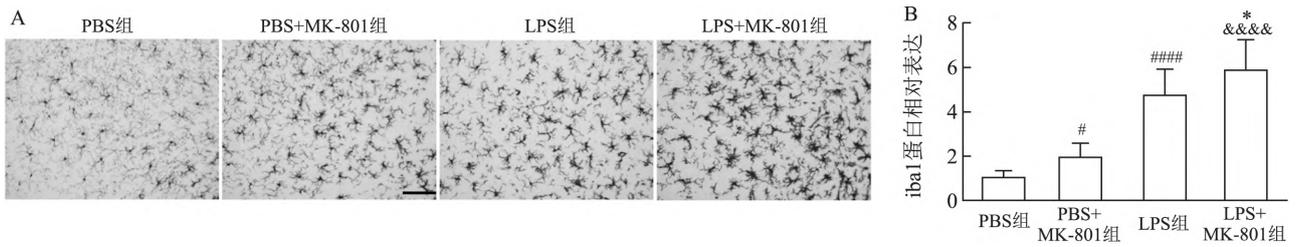


图3 各组大鼠前额皮质中 Iba1 蛋白表达及统计分析

A: Iba1 蛋白染色 ×200; B: Iba1 蛋白表达量化统计; 与 PBS 组比较: # $P < 0.05$, #### $P < 0.0001$; 与 LPS 组比较: * $P < 0.05$; 与 PBS + MK-801 组比较: &&&& $P < 0.0001$

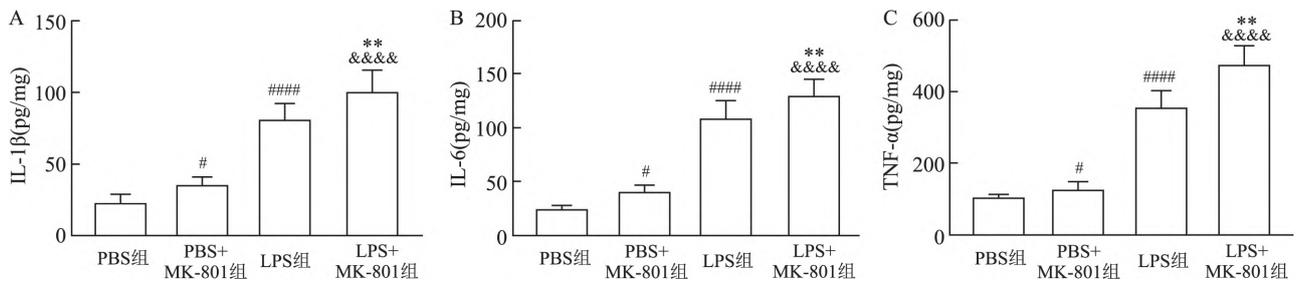


图4 各组大鼠前额皮质中 IL-1β、IL-6、TNF-α 含量

A: IL-1β 含量; B: IL-6 含量; C: TNF-α 含量; 与 PBS 组比较: # $P < 0.05$, #### $P < 0.0001$; 与 LPS 组比较: ** $P < 0.01$; 与 PBS + MK-801 组比较: &&&& $P < 0.0001$

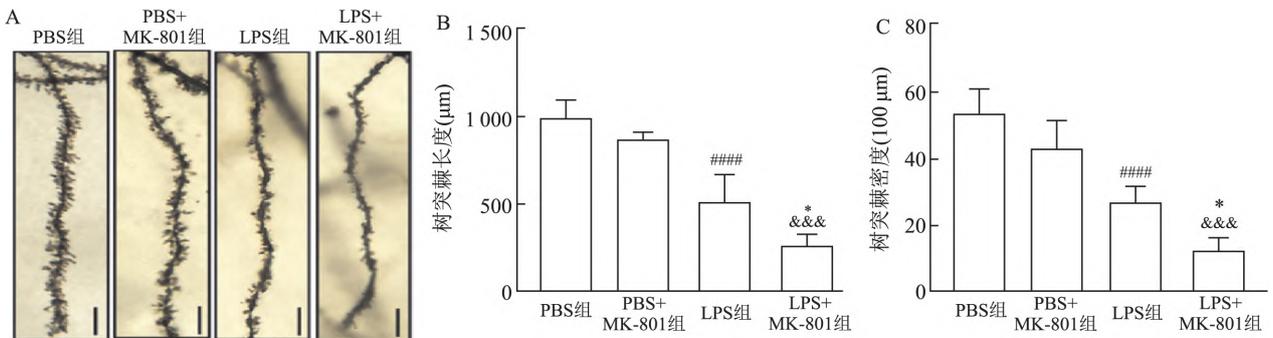


图5 各组大鼠脑组织中树突棘状态染色与长度和密度量化统计

A: 树突棘状态染色 ×2000; B: 树突棘长度量化统计; C: 树突棘密度量化统计; 与 PBS 组比较: #### $P < 0.0001$; 与 LPS 组比较: * $P < 0.05$; 与 PBS + MK-801 组比较: &&& $P < 0.001$

3 讨论

SCZ 是一类慢性精神疾病,终生患病率约为 1%。SCZ 既可能表现精神行为亢进的阳性症状,也可能表现为紧张性木僵、性格孤僻、意志丧失等阴性症状^[1]。MK-801 是 SCZ 动物模型常用的诱导剂,模型动物在移动加快以及摇头性动作方面会展示出与临床 SCZ 类似的特征行为,具有稳定性好、可重复等优点^[7]。本研究通过 MK-801 构建了 SCZ 大鼠模型,针对 SCZ 阳性症状进行了研究。结果显示,与 PBS 组比较,PBS + MK-801 组大鼠行为学上摇头

评分提高,旷场位移距离增加,且与 LPS 组比较,LPS + MK-801 组大鼠也表现出相同症状。这提示 SCZ 模型构建成功。此外,与 PBS 组比较,LPS 组大鼠摇头评分与旷场移动距离无明显变化。由于 LPS 是 Toll4 样受体激动剂,会导致不同程度的炎症反应,造成小鼠不同程度的活跃度下降,与文献中报道的抑郁样症状一致^[8]。

SCZ 发病机制复杂,受多种遗传和环境因素影响。在这些非遗传因素中,免疫系统过度激活造成神经结构发育损伤可能是 SCZ 发病的易感因素之一^[4,9]。MK-801 属于 N-甲基-D-天冬氨酸的非竞争

性受体拮抗剂。MK-801 通过阻断 N-甲基-D-天冬氨酸受体, 激活神经元兴奋传导, 诱发始动神经元过度释放神经递质, 紊乱脑内原本有序的信息传递, 引发各类精神症状。免疫系统中, 小胶质细胞已被证明不仅参与主动免疫防御, 还参与神经发育过程中突触重塑^[10]。小胶质细胞在小鼠青年期间经常与突触接触并通过吞噬作用参与树突棘修饰。Paolicelli et al^[11] 研究显示小胶质细胞监测功能的短暂屏蔽会降低小鼠突触修饰功能。因此, 许多物种青年时期遭受到免疫活化挑战会影响突触修饰, 造成生物信号传递紊乱, 导致行为异常的后果。本研究使用了低龄大鼠(3~4周) 通过 LPS 诱导免疫系统活化, 结果显示 LPS 组小胶质细胞标记蛋白 *iba1* 表达不同程度增加, 且炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平较高。IL-6、IL-1 β 等炎性细胞因子参与 SCZ 的病理生理过程, 其主要机制是破坏小清蛋白中间神经元及其神经元周围网络的结构和功能完整^[12]。本研究结果也有显示大鼠前额皮质树突棘密度与长度不同程度降低, 且与 PBS + MK-801 组比较, LPS + MK-801 组大鼠前额皮质树突棘密度与长度出现更明显的降低。这提示, LPS 诱导的免疫激活会协同 MK-801 造成树突棘过度修饰。这可能是导致大鼠生物电信号传递紊乱, 大鼠不停摇头、旷场移动增加的原因。

自从从各类精神疾病患者家族被鉴定出 *DISC1* 基因异常表达以来^[13], 已经大量研究证实 *DISC1* 蛋白在神经发育、突触维持和适应行为中发挥重要作用^[2-3, 14]。*DISC1* 是一种细胞内中枢蛋白, 可与多种蛋白质相互作用, 对于神经元增殖和迁移以及神经发育过程中的树突棘调节和突触维持至关重要^[15]。多种动物模型中, 不同方法调控 *DISC1* 基因表达能够诱发不同程度的 SCZ 相关行为^[14]。本研究也有显示, LPS 与 MK-801 都会增加前额皮质中 *DISC1* 基因表达, 且 LPS 能够协同 MK-801 诱导 *DISC1* 基因表达异常升高。此外, *DISC1* 基因表达与大鼠精神分裂异常行为呈正相关, 且 LPS 能够增加大鼠精神分裂模型构建的易感性, 导致 MK-801 诱发的大鼠精神分裂异常行为加剧。

综上所述, LPS 诱发的免疫系统活化能够精神分裂模型构建的易感性, 其可能的机制是协同 MK-801 提高 *DISC1* 基因表达, 最终导致大鼠精神行为异常。联合 LPS 与 MK-801 造模可以较好地表现出 SCZ 的阳性症状。既保留了 MK-801 建模的优点, 又提高了模型的敏感性。由于 SCZ 发病原因复杂,

属于多种因素联合作用结果, 因此, 利用多种方法综合构建 SCZ 模型能够更好地模拟临床症状, 值得进一步推广。

参考文献

- [1] Tandon R, Gaebel W, Barch D M, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5 [J]. *Schizophr Res* 2013, 150(1): 3-10.
- [2] Wang H Y, Liu Y, Yan J W, et al. Gene polymorphisms of *DISC1* is associated with schizophrenia: Evidence from a meta-analysis [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018, 81: 64-73.
- [3] Tropea D, Hardingham N, Millar K, et al. Mechanisms underlying the role of *DISC1* in synaptic plasticity [J]. *J Physiol* 2018, 596(14): 2747-71.
- [4] Xin Y R, Jiang J X, Hu Y, et al. The immune system drives synapse loss during lipopolysaccharide-induced learning and memory impairment in mice [J]. *Front Aging Neurosci* 2019, 11: 279.
- [5] Chelini G, Pantazopoulos H, Durning P, et al. The tetrapartite synapse: a key concept in the pathophysiology of schizophrenia [J]. *Eur Psychiatry* 2018, 50: 60-9.
- [6] Koros E, Rosenbrock H, Birk G, et al. The selective mGlu5 receptor antagonist MTEP, similar to NMDA receptor antagonists, induces social isolation in rats [J]. *Neuropsychopharmacology* 2007, 32(3): 562-76.
- [7] Kruk-Słomka M, Biala G. Cannabidiol attenuates MK-801-induced cognitive symptoms of schizophrenia in the passive avoidance test in mice [J]. *Molecules* 2021, 26(19): 5977.
- [8] Zhao X, Cao F, Liu Q, et al. Behavioral, inflammatory and neurochemical disturbances in LPS and UCMS-induced mouse models of depression [J]. *Behav Brain Res* 2019, 364: 494-502.
- [9] 郜见亮, 张爱国, 姚理慧, 等. 精神分裂症患者不同时期血清细胞因子水平及肠道菌群宏基因组学研究 [J]. *安徽医科大学学报* 2022, 57(7): 1142-6.
- [10] Hong S, Beja-Glasser V F, Nfonoyim B M, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models [J]. *Science* 2016, 352(6286): 712-6.
- [11] Paolicelli R C, Bolasco G, Pagani F, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development [J]. *Science* 2011, 333: 1456-8.
- [12] Allgauer L, Cabungcal J H, Yzydorczyk C, et al. Low protein-induced intrauterine growth restriction as a risk factor for schizophrenia phenotype in a rat model: assessing the role of oxidative stress and neuroinflammation interaction [J]. *Transl Psychiatry* 2023, 13(1): 30.
- [13] 吴涵, 张丽丽, 董震, 等. 首发精神分裂症与伴精神病性症状的双相情感障碍患者认知功能及 *DISC1* 表达的差异性 [J]. *中国健康心理学杂志* 2020, 28(8): 1126-31.
- [14] Wang A L, Chao O Y, Yang Y M, et al. Anxiogenic-like behavior and deficient attention/working memory in rats expressing the human *DISC1* gene [J]. *Pharmacol Biochem Behav* 2019, 179: 73-9.

[15] Devine M J, Norkett R, Kittler J T. *DISC1* is a coordinator of intracellular trafficking to shape neuronal development and connectivity

[J]. *J Physiol* 2016, 594(19): 5459–69.

Effects of immune activation on synaptic structure and *DISC1* gene expression in cortex of rat with schizophrenia

Pan Chanyuan¹, Zhang Jing², Wang Xinyuan¹, Feng Feifei¹, Feng Linli³

(¹Dept of Sleep Psychology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100;

²Psychological Counseling Center, ³Dept of Psychiatry, Hainan Anning Hospital, Haikou 570100)

Abstract Objective To study the effect of lipopolysaccharide (LPS)-induced immune system activation on synaptic structure and *DISC1* gene expression in the cortex of rats with schizophrenia. **Methods** 40 rats were divided into 4 groups, which were PBS group, PBS + MK-801 group, LPS group and LPS + MK-801 group. The rats in LPS group and LPS + MK-801 group were administrated with LPS solution (0.2 mg/kg, i. p. BIW) for 6 times in total, the rats in PBS group and PBS + MK-801 group were administrated with PBS. At the third time when the rats were administrated with LPS solution, the rats in PBS + MK-801 group and LPS + MK-801 group were administrated with MK-801 solution (0.5 mg/kg, i. p. BIW) for a total of 4 times, the rats in PBS group and LPS group were administrated with saline. The head shaking and the open field tests were then evaluated in the rats. Immediately, the rats were sacrificed, and their brain were saved for testing. RT-qPCR, Golgi staining, immunohistochemistry and ELISA kits were used to detect *DISC1* gene expression, dendritic spine status, microglia activation and inflammatory cytokine content in cortex, respectively. **Results** Compared with the PBS group, the expression of *DISC1* gene of the rats in the PBS + MK-801 group increased ($P < 0.01$), the score of head shaking increased ($P < 0.01$), and the distance of the open field increased ($P < 0.0001$); As well as the LPS + MK-801 group, compared with the LPS group, the expression of *DISC1* gene increased ($P < 0.0001$), the head shaking score and the distance of the open field increased ($P < 0.0001$). In addition, compared with the PBS + MK-801 group, the expression of *DISC1* gene, the shaking head score and the open field distance of the LPS + MK-801 group further improved ($P < 0.0001$). Furthermore, compared with PBS group and PBS + MK-801 group, the content of *iba1* in the cortex of LPS group and LPS + MK-801 group significantly increased ($P < 0.05$), the content of inflammatory cytokines significantly increased ($P < 0.05$), and the length and density of dendritic spines significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** The activation of the immune system induced by LPS can contribute to the susceptibility of schizophrenia model, and the possible mechanism is that it cooperates with MK-801 to increase the expression of *DISC1* gene, which ultimately leads to abnormal mental behavior in rats.

Key words immune activation; schizophrenia; schizophrenia-disrupting protein 1; synapse