



ADHD 实验动物模型比较研究

周荣易,王娇娇,韩新民*

(南京中医药大学,南京 210023)

【摘要】目的 总结 ADHD 动物模型的研究情况,分析各种模型的优势与不足,为建立理想 ADHD 动物模型提供参考,为今后 ADHD 的实验研究提供新思路。**方法** 搜集 ADHD 动物模型相关文献,分析归纳各种模型的来源及应用范围,总结其优缺点。**结果** ADHD 模型主要分为四大类型:遗传学模型、神经损伤模型、人工筛选模型及环境适应性模型。四类模型建模目的不同,应用范围各异,互有优劣。**结论** 按有关评价标准,尚无理想的 ADHD 动物模型,SHR 大鼠是当前相对完善的模型。动物模型的选择应根据研究的目的进行筛选,建立理想的 ADHD 动物模型是重要的研究方向。

【关键词】 ADHD;动物模型;SHR;多巴胺;理想模型

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016)09-0088-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.09.016

A comparative research for experimental animal model of ADHD

ZHOU Rong-yi, WANG Jiao-jiao, HAN Xin-min*

(Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

【Abstract】Objective To summarize the ADHD animal model and analysis the advantages and disadvantages of various models, providing reference to establish ideal animal model for ADHD and providing new way for the future study of ADHD. **Methods** Collecting ADHD animal models related literature, analyze the sources of the various models and application scope, summarizes the advantages and disadvantages. **Results** ADHD model mainly divided into four types: genetic model, the nerve injury model, artificial screening model and environmental adaptability. Four types of model modeling purpose is different, different application scope, advantages and disadvantages with each other. **Conclusions** According to the relevant evaluation standard, there is no ideal animal model of ADHD. SHR rats is the relatively perfect model. The animal model should be selected according to the purpose of the study screening, establishing the ideal ADHD animal model is the important direction of the current research. direction.

【Key words】 ADHD;Animal models;SHR;Dopamine;Ideal model

1 引言

注意力缺陷多动障碍 (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 是儿童时期常见的神经精神异常性疾病,全球儿童发病率约为 5.9%^[1]。

ADHD 病因复杂,发病机制至今未明,研究表明,环境因素、遗传因素、家庭心理因素、饮食因素等都与本病息息相关^[2,3]。ADHD 以注意力不集中,多动、冲动为核心症状,这些症状会给个人、家庭及社会带来诸多不良影响^[4,5]。研究证实 ADHD 与犯罪行为

[基金项目]国家自然科学基金面上项目(81273801)。

[作者简介]周荣易(1990-),男,博士研究生,研究方向:小儿精神神经系统疾病。E-mail: zhourongyitcm@sina.com。

[通讯作者]韩新民(1957-),男,教授,博士生导师,研究方向:小儿精神神经系统疾病研究。E-mail: hxm1nj@163.com。

为存在密切关联^[6],且约有四分之一的多动症儿童其症状会持续到成年。因此,深入研究 ADHD 的病因及发病机制,针对性地治疗 ADHD 意义重大。

在对 ADHD 病因病理学研究中,受临床样本缺乏和伦理学的限制,动物实验研究得以广泛开展,围绕 ADHD 核心症状的各种动物模型应运而生,这些动物模型为人类研究 ADHD 的病因、发病机制及新药开发等作出了杰出贡献。但在近几年,随着研究的深入,诸多 ADHD 动物模型的可靠性受到越来越多的猜测和质疑。比如对当前国际上应用最为广泛的 ADHD 动物模型自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR),学者质疑其在与 ADHD 核心症状的比较上存在行为学差异偏大、自发性高血压症状干扰等不足,不能够真实反映临床疗效^[7,8]。针对当前对 ADHD 动物模型的争论与质疑,笔者拟对国内外 ADHD 动物模型进行系统的整理比较,总结各种模型的优势与不足,希望从中有所发现,以飨读者。

2 ADHD 动物模型的研究现状

ADHD 模型动物主要分为啮齿类动物与灵长类动物两大类,啮齿类动物在实验研究中应用最为广泛。依据研究目的和研究方法的不同,国内外制备 ADHD 模型的方法大致可分为如下几类,现将各大类中代表性的动物模型介绍如下。

2.1 基因遗传学模型

该模型是利用自然的和人工培育的遗传突变体来构建 ADHD 大鼠模型,较适合运用于脑内神经递质、中枢发病机制和神经药理学研究。

2.1.1 自发性高血压大鼠

SHR 大鼠是目前国际上应用最为广泛、研究最多、学者相对较满意的 ADHD 动物模型^[9,10]。SHR 大鼠起源于东京远交系 Wistar 大鼠,是 Okamoto 等^[11]人经过交叉培育而获得。SHR 大鼠起初主要用于高血压病的研究,但在之后的研究中发现 SHR 大鼠在 10 周龄之前基本不表现高血压症状,在 4~10 周龄之间呈现出典型 ADHD 的症状,且在生理学上,4 周龄大鼠在发育上相当于人类儿童期的开始^[12],因此 4~10 周龄 SHR 大鼠因更接近儿童 ADHD 的症状而被广泛应用。该模型几乎具备 ADHD 所有的行为学特征,在大鼠开场实验中,SHR 大鼠表现出异常的活跃行为,符合 ADHD 多动的特征^[13];在标准 Campden 连续反应测试箱实验中,

SHR 大鼠较 WKY 大鼠表现出较强的冲动性,符合 ADHD 冲动的行为学特征^[14];而在有关注意力的测试中,进行注意定势转移能力测试等行为学检测^[15],SHR 大鼠表现出辨别学习、反向学习和外维度转换阶段均比对照组大鼠完成能力差,注意力不集中的特点。

除行为学的吻合性之外,在 ADHD 易感基因及脑内神经递质形态及表达研究方面,SHR 大鼠较 WKY 大鼠均有所不同,典型表现在多巴胺转运体基因的表达上。研究显示,SHR 大鼠出生后 1 个月,脑内酪氨酸羟化酶和 DAT 基因表达短暂下降;而成年时则表达增加。这与对 ADHD 患者的研究结果相似^[7]。在对 SHR 大鼠前额叶、纹状体、黑质区、海马、杏仁核及尾状核内递质含量及功能变化的研究中,SHR 大鼠表现出典型的多巴胺、去甲肾上腺素含量异常和功能的降低^[16],这与当前 ADHD 发病机制中接受最为广泛的多巴胺缺陷理论不谋而合。因此,SHR 大鼠目前广泛应用于 ADHD 的药理药效及临床机制的试验研究。

SHR 大鼠除了以上特征外,另一个优势是该模型易于获得,无需任何人工诱发,且具有天然对照组 WKY 大鼠,因此该模型是较为理想的 ADHD 模型。但近来有学者提出,SHR 大鼠之间存在行为学上无法避免的显著差异性^[17];其次 SHR 大鼠缺乏性别差异,无法模拟 ADHD 临床上性别发病的差异;再次,其天然对照组 WKY 大鼠在行为学测试中的表现比其他种系大鼠差,WKY 大鼠比其他种系大鼠自主活动性较低^[18],并表现出抑郁样特征,两者的比较缺乏客观真实性,WKY 大鼠是否可作为 SHR 大鼠的最佳对照组争议较为激烈。有学者基于行为学实验提出增加 Sprague-Dawley (SD) 大鼠作为 SHR 大鼠的对照组要优于 WKY 大鼠^[19],这或许为问题的解决提供了新的方向。

2.1.2 多巴胺转运体基因敲除小鼠

该模型来源于临床药理实验研究,多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)在调节和维持多巴胺功能方面具有重要作用,DAT 是多巴胺能神经末梢突触前膜的跨膜转运蛋白,具有重新摄取突触间隙的多巴胺的功能。其能够将突触间隙的多巴胺转运回突触前膜,从而终止多巴胺介导的生理生化反应。ADHD 患者临床一线用药中枢兴奋剂利他林能够抑制中枢神经元突触前膜对单胺类神经递质再摄取,从而改善 ADHD 患者临床症状^[20]。DAT

功能的异常是 ADHD 发病的机制之一,因此, DAT 基因敲除小鼠在此基础上应运而生。DAT 基因敲除小鼠直接敲除编码 DAT-1 的基因,该小鼠在新环境下表现出多动、冲动、注意力不集中、记忆力下降的症状^[21],且中枢兴奋剂利他林对其治疗有效。该模型在 ADHD 发病机制及药理研究中应用较广,但该模型至今存在如下问题^[22]:其一,利他林药理作用靶点为 DAT, DAT-1 基因敲除小鼠不存在 DAT,而临床药理实验又证实了利他林对 DAT 基因敲除小鼠的疗效,这一矛盾使得该模型在对 DA 缺陷理论的验证中问题重重,需要深入研究;其二, DAT 基因敲除小鼠存在生长异常和易于死亡的非 ADHD 表现。因此该模型在认可度和应用广泛性上低于 SHR 大鼠,该模型存在的问题是学者研究的重点。

2.1.3 基因缺失突变小鼠模型

基因缺失突变小鼠来源于理化因素对小鼠神经系统的刺激产生的基因突变或基因缺失。其中 Cm + / - 杂合子小鼠可以表现出类似多动症的症状^[23]。编码突触相关蛋白 (synaptosomal-associated protein 25 kDa, SNAP-25) 基因与 ADHD 的患病风险有显著关联。研究发现缺失突变小鼠的行为改变,可能与编码 SNAP-25 蛋白和磷脂酶的基因突变区有关。SNAP-25 调控膜转运,是参与突触前及突触后神经递质释放所必需的异位蛋白。因此, SNAP-25 表达的改变可能导致神经元功能的损害,从而导致多动症的发生。但 SNAP-25 基因与多动症的关系还有待进一步研究,因此该模型还处在小范围应用阶段。

遗传学模型中还有烟碱受体基因敲除小鼠模型^[24]、速激肽 1 受体 (NK1R) 基因敲除小鼠模型^[25]、Grin 1 突变小鼠模型^[26]等多种模型,因这些模型应用范围相对局限,目前国际认可度较低,在此不详细论述。

2.2 神经损毁模型

ADHD 早期病名为“轻微脑功能障碍”,早期研究表明 ADHD 患儿存在一定程度的脑功能损伤状态或亚临床脑损伤,这些损伤可能与脑炎、头部外伤、围产期问题及铅中毒等因素有关,脑内多巴胺水平的降低可能与亚临床脑损伤相关联^[27]。基于轻微脑功能障碍理论及多巴胺缺陷理论结合,神经损毁模型被用于 ADHD 的实验研究,该模型较具有代表性的为新生期 6-羟多巴胺脑区选择性损毁模型及新生期大鼠缺氧模型。

2.2.1 新生期 6-羟多巴胺脑区选择性损毁模型

该动物模型是针对 ADHD 发病机制中被普遍接受的多巴胺缺损理论而设计。新生 SD 大鼠在出生后第 5 天侧脑室注射 6-羟多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 损毁神经组织,6-OHDA 神经毒素可选择性的损伤幼鼠前脑多巴胺投射区神经元,导致幼鼠早期表现为新环境中自主活动增多、多动、记忆功能受损及学习障碍,且在药理实验中,苯丙胺和哌甲酯均能改善其多动症状^[28]。研究表明,多动样异常行为的产生与实验大鼠多巴胺能系统功能紊乱相关,大鼠脑内尤其在前额叶区和纹状体区 DA 水平大幅下降, DAT 在尾状核区永久性减少^[29]。此模型显著特点是多动最明显的时间段与人类青少年相当,因而被广泛用于 ADHD 的基础研究。但该模型也存在一定的局限性^[30]:首先该模型尾状核区 DAT 不可逆性减少,尽管尾状核区在多巴胺投射区域中不占主要地位,但这一特点仍与临床特征不符;其次,该模型动物在行为学上较少表现冲动样行为,而以多动及注意力不集中为主要表现。总体而言,该模型能够较好的验证多巴胺缺损理论,其存在的不足需要实验人员选择性地应用。

2.2.2 新生期大鼠缺氧模型

研究表明,大脑皮层发育阶段的关键期间歇性轻微缺氧可使多巴胺能信号系统受损,不同时间、不同时间的脑缺氧会表现出 ADHD 不同的临床症状。新生大鼠出生 30 h 后暴露于氮气 25 min 造成大脑皮层短暂缺氧状态,在产后尤其是 20 ~ 45 d 会出现短暂多动,永久性学习和记忆损伤;产后第 1 周内反复多次暴露于纯氮气中,大鼠可出现注意力不集中和焦虑症状,成为 ADHD 注意力缺陷的模型;产后第 7 ~ 11 d 大鼠反复暴露于二氧化碳中缺氧 20 s,大鼠出现多动症状和认知功能受损,且纹状体中 DAT、DRD1 含量增多^[31]。虽然此模型应用范围具有明显针对性和局限性,但此种模型证实了缺氧尤其是围产期缺氧是 ADHD 发病的重要原因,这对围产期预防 ADHD 的发生提供了有力的证据支持。

此外,神经损伤模型尚有 X 线照射损伤大鼠海马模型、小脑发育异常等^[32]造模方法,其造模目的与应用范围与以上模型基本重合,不做详尽介绍。

2.3 正常动物中的人工筛选模型

此种模型是人们运用相关行为学设备,利用行为学检测方法,从自然生长的大鼠中筛选出具有

ADHD 行为特征表现的大鼠,作为 ADHD 的动物模型。具有代表性的是 Puumala 等^[33]利用五项选择的连续反应时间试验(fivechoice serial reaction time task,5-CSRTT)从正常 Lister hooded 品系大鼠中筛选出部分具有注意力缺陷和冲动的大鼠。该模型的优势是能够对注意的选择和维持进行独立的评价,避免了人为的有创操作,其发生具有自然性,因此可以更好地模仿和研究 ADHD 的发生发展过程;不足之处在于此种造模方法操作复杂,选择对象个体差异性较大,且该模型筛选的动物多动症状较少。

2.4 调控环境因素制备的环境适应性模型

2.4.1 幼鼠饲养的社会隔离

在幼鼠的神经发育过程中,突然的母婴隔离饲养改变幼鼠所处的社会环境,会使被隔离幼鼠在陌生环境的刺激下运动反应增加、听觉惊反射的幅度增加、冲动和攻击性行为增加,以及对精神兴奋剂的反应性增加^[34],从而表现出 ADHD 症状。有关这一现象形成的具体机制尚不清楚,但这一现象提示社会环境因素的突然改变会对个体的行为产生显著影响,提示了社会环境因素在 ADHD 发病中的意义。同时,该模型动物所表现的 ADHD 症状,在去除隔离饲养条件之后,可以通过随后的群养而发生逆转,提示社会环境诱发的 ADHD 具有自我修复的功能,临床医生应该深入了解,加以诱导。

2.4.2 环境毒素的长期接触

自然环境因素在 ADHD 的发病中的地位受到越来越多的重视,动物模型对这一病因进行了有力的证明。研究证实大鼠暴露于含有多氯联苯(PCBs)类和铅的环境中^[35],或者自幼长期进食含铅的饲料,会表现出类似 ADHD 的多动表现,可导致空间和非空间的学习障碍;猴子暴露于铅或者多氯联苯等也显示了空间和非空间学习记忆能力的受损,同时在一些反复操作训练中存在冲动易怒行为。有关此类模型的病理机制尚不清楚,但此类模型为 ADHD 发病的环境因素做出了有力说明,为 ADHD 的预防治疗提供了参考。

3 对 ADHD 动物模型的展望

ADHD 动物模型众多,但目前的 ADHD 模型都不够完善,均存在一定的不足。动物模型是实验研究的基础,理想的动物模型是研究儿童 ADHD 的主要手段与方法,在研究 ADHD 发病的分子机制、细胞机制、行为发生机制、神经发育方面有很大的研

究价值,总结当前模型的优缺点是建立新模型的重要参考,进一步完善和发展 ADHD 模型成为未来研究最主要的课题。理想的 ADHD 实验动物模型的特征^[16],学者们在十几年前就给出如下定义:(1)能模拟 ADHD 基本的行为学特征;(2)用精神兴奋剂治疗有效;(3)与临床提出的一些合理的病理生理学假设相吻合;(4)能对 ADHD 在遗传学、神经生物学、治疗等方面研究提供预测作用。同时,完整的实验动物模型必须符合表面效度,结构效度,预测效度三个效度^[18]。基于以上评判标准,SHR 大鼠能够模拟 ADHD 核心的行为特征,符合表面效度;SHR 大鼠对中枢兴奋剂治疗敏感,能够较好的符合多巴胺缺陷理论等假说,有较好的结构效度;而 SHR 大鼠对 ADHD 在遗传学、神经生物学、治疗等方面研究提供预测的作用有限,预测效度一般。但较其他动物模型,SHR 大鼠最接近于理想 ADHD 实验动物模型的特征。目前在 SHR 大鼠模型中对 ADHD 发病机制的神经突触领域的研究^[36],或可逐步弥补 SHR 大鼠预测效度方面的不足。尽管存在一定的不足和争议,但不可否认,SHR 大鼠仍是当前比较完善的 ADHD 动物模型,它可适合于大多数的实验研究。通过总结各种模型的优缺点及造模的最初应用目的,新生期 6-OHDA 损毁模型能够较好地模拟多巴胺缺陷理论,且中枢兴奋剂治疗有效,该模型亦具有较好的表面效度和结构效度,从理论上讲,该模型可以作为与 SHR 大鼠验证效果相当的模型运用。目前,6-OHDA 损毁造模方法广泛应用于帕金森病 PD 关于多巴胺神经元损伤及脑内多巴胺含量降低机制的研究,显示出稳定的模型状态^[37]。且 6-OHDA 作为一种神经毒素,具有一定的子代遗传损伤功能,通过对新生期 6-OHDA 损伤模型多子代的研究,这或可用来进一步证明遗传因素在 ADHD 发病中的意义,提高该模型的预测效度。但新生期 6-OHDA 损毁造模方法较为复杂,存在一定的局限性^[30],且 ADHD 的发病机制与 PD 存在很大差异,故在注射剂量和注射部位上需要不断摸索前行。系统而论,未来对 ADHD 模型的设计中,提高 SHR 大鼠模型的预测效度,规范化新生期 6-OHDA 损毁模型的造模方法并扩大其应用范围是未来 ADHD 模型设计的主要方向和任务。

4 小结

ADHD 是儿童常见的精神神经系统异常性疾

病,严重影响儿童身心健康成长,从 ADHD 动物模型出发,找寻 ADHD 的病因病机是及时合理治疗的关键。有关 ADHD 动物模型的建立,笔者认为,ADHD 病因复杂,发病机制未明,遗传因素与环境因素具有举足轻重的地位。仅从某一单一病因病机出发建模势必不能满足研究的需要。目前 SHR 大鼠较好的表现了遗传因素的作用,而环境适应性模型则证明了环境因素的重要性,在 SHR 大鼠的基础上,结合环境适应性模型的造模经验,建立 ADHD 发病内外病因兼顾的遗传-环境双模型,或许能够更好的符合三个效度;同时,深入研究 6-OHDA 损毁模型的造模方法,扩大其研究应用范围,使其更好地满足 ADHD 模型的三个效度,从而建立理想的 ADHD 动物模型,为 ADHD 的研究提供帮助。

参考文献:

- [1] Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, *et al.* The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis [J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(6):942-8.
- [2] Lichtenstein P, Carlström E, Råstam M, *et al.* The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood [J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167:1357-63.
- [3] Paloyelis Y, Rijdsdijk F, Wood AC, *et al.* The genetic association between ADHD symptoms and reading difficulties: the role of inattentiveness and IQ [J]. *J Abnorm Child Psychol*, 2010, 38(12):1083-1095.
- [4] Caroline Davis, Robert D. Levitan, Megan Smith, *et al.* Associations among overeating, overweight, and attention deficit/hyperactivity disorder: A structural equation modelling approach [J]. *Eating Behaviors*, 2006, 7: 266-274.
- [5] Michael C Antle, Hester C van Diepen, Tom Deboer, *et al.* Methylphenidate Modifies the Motion of the Circadian Clock [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37:2446-2455.
- [6] Paul Lichtenstein, Linda Halldner MD, Johan Zetterqvist, *et al.* Medication for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Criminality[J]. *The new England Journal of Medicine*, 2012, 367:2006-2014.
- [7] Rssall VA. Neumbiology of animal models of attention Deficit hyperactivity disorder[J]. *J Neurosci Methods*, 2007, 161:185-198.
- [8] Izavara MB, Lopez GB, Abilio VC, *et al.* Role of anxiety levels in memory performance of spontaneously hypertensive rats[J]. *Behav Pharmacol*, 2004, 15:545-553.
- [9] Davids E, Zhang K, Tarazi FI, *et al.* Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2003, 42:1-21.
- [10] Ai-hua Cao, Lin Yu, Yu-wei Wang, *et al.* Effects of methylphenidate on attentional setshifting in a genetic model of attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Behavioral and Brain Functions*, 2012, 8:10.
- [11] Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats[J]. *Jpn Circ J*, 1963, 27:282-293.
- [12] Andersen SL. Changes in the second messenger cyclic AMP during development may underlie motoric symptoms in attention deficit /hyperactivity disorder(ADHD) [J]. *Behav Brain Res*, 2002, 130(1-2):197-201.
- [13] 徐通,周翊,张璐定,等. 自发性高血压大鼠多动性的初步观察[J]. *中国行为医学科学*, 2003, 12(1):7-8.
- [14] 徐通,周翊,王强虹,等. SHR 大鼠冲动性变化的初步观察[J]. *中国心理卫生杂志*, 2003, 17(5):313-315.
- [15] Kantak KM, Singh T, Kerstetter KA, *et al.* Advancing the spontaneous hypertensive rat model of attention deficit/hyperactivity disorder[J]. *Behav Neurosci*, 2008, 122(2):340-357.
- [16] 池霞,郭锡熔,陈荣华. 注意缺陷障碍的动物模型[J]. *国外医学儿科学分册*, 2004, 31(6):317-319.
- [17] Calzavara MB, Lopez GB, Abilio VC, *et al.* Role of anxiety levels in memory performance of spontaneously hypertensive rats [J]. *Behav Pharmacol*, 2004, 15:545-553.
- [18] 郑小兰,陈燕惠. 注意缺陷多动障碍的实验动物模型[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, 24(3):276-280.
- [19] 曹爱华,张昕婷,于琳,等. SHR/WKY/SD 大鼠的行为学特征研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2013, 21(7):704-707.
- [20] Antle Michael C, Van Diepen Hester C, Deboer Tom, *et al.* Methylphenidate modifies the motion of the circadian clock[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37:2446-2455.
- [21] Yamashita M, Sakakibara Y, Hall FS, *et al.* Impaired cliff avoidance reaction in dopanline transporter knockout mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 227(4):741-749.
- [22] 苗竞,韩新民. 注意力缺陷多动障碍动物模型的研究进展[J]. *精神医学杂志*, 2014, 27(2):145-149.
- [23] Bruno KJ, Freet CS, Twining RC, *et al.* Abnormal latent inhibition and impulsivity in coloboma mice, a model of ADHD[J]. *Neurobiol Dis*, 2007, 25:206-216.
- [24] Granon S, Changeux JP. Attention deficit/hyperactivity disorder: A plausible mouse model? [J]. *Acta Paediatr*, 2006, 95:645-649.
- [25] Ting C Yan, Stephen P Hunt, S Clare Stanford. Behavioral and neurochemical abnormalities in mice lacking functional tachykinin-1 (NK1) receptors: A model of attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Neuropharmacology*, 2009, 57(7):627-635.
- [26] Tamio Furuse, Yumiko Wada, Kotaro Hattori, *et al.* Phenotypic characterization of a new Grin1 mutant mouse generated by ENU mutagenesis[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2010, 31(7):1281-1291.
- [27] Rutter M, 刘克礼. 儿童轻微脑功能障碍综合征[J]. *国外医学·精神病学分册*, 1982, 4(7):213-217.
- [28] Masuo Y, Morita M, Oka S, *et al.* Motor hyperactivity caused by adeficit in dopaminergic neurons and the effects of endocrine disruptors: a study inspired by the physiological roles of PACAP in the brain[J]. *Regul Pept*, 2004, 123(3):225-234.

- Skeletal Muscle[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e96857.
- [46] Sarkar S, Dey BK, Dutta A. MiR-322/424 and -503 are induced during muscle differentiation and promote cell cycle quiescence and differentiation by down-regulation of Cdc25A[J]. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(13):2138-2149.
- [47] Cui L, Shi Y, Zhou X, *et al.* A set of microRNAs mediate direct conversion of human umbilical cord lining-derived mesenchymal stem cells into hepatocytes[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e918.
- [48] Huang S, Qi-Lin XU, Wang SH. MiR-424 negatively regulates adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2012(02):114-118.
- [49] Chang SJ, Weng SL, Hsieh JY, *et al.* MicroRNA-34a modulates genes involved in cellular motility and oxidative phosphorylation in neural precursors derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. *BMC Med Genomics*, 2011, 4:65.
- [50] Barutta F, Tricarico M, Corbelli A, *et al.* Urinary exosomal microRNAs in incipient diabetic nephropathy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e73798.
- [51] Argyropoulos C, Wang K, Bernardo J, *et al.* Urinary MicroRNA profiling predicts the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes[J]. *J Clin Med*, 2015, 4(7):1498-1517.
- [52] Grassmann F, Schoenberger PG, Brandl C, *et al.* A circulating microRNA profile is associated with late-stage neovascular age-related macular degeneration[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e107461.

[修回日期]2016-04-01

(下接第 92 页)

- [29] Zhang K, Tarazi FI, Davids E, *et al.* Plasticity of dopamine D4 receptors in rat forebrain: temporal association with motor hyperactivity following neonatal 6-hydroxydopamine lesioning[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 26(5):625-633.
- [30] 吴超, 李量. 注意缺陷多动障碍大鼠模型的研究进展[J]. *中华精神科杂志*, 2009, 42(2):122-126.
- [31] Decker MJ, Hue GE, Caudle WM, *et al.* Episodic neonatal hypoxia evokes executive dysfunction and regionally specific alterations in markers of dopamine signaling. *Neuroscience*[J]. *Neuroscience*, 2003, 117(2):417-425.
- [32] Solanto MV, Arnsten AFTE, Castellanos F. *Stimulant Drugs Neuro and ADHD, Basic and Clinical Neuroscience*[M]. Oxford: University Press Oxford, 2001:209-220.
- [33] Puumala T, Ruotsalainen S, Jakala P, *et al.* Behavioral and pharmacological studies on the validation of a new animal model for attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 1996, 66(2):198-211.
- [34] Hiroyuki Koike, Daisuke Ibi, Hiroyuki Mizoguchi, *et al.* Behavioral abnormality and pharmacologic response in social isolation-reared mice[J]. *Behavioural Brain Research*, 2009, 202(1):114-121.
- [35] Edel Holene, Inger Nafstad, Janneche Utne Skaare, *et al.* Behavioural hyperactivity in rats following postnatal exposure to sub-toxic doses of polychlorinated congeners 153 and 126[J]. *Behav Brain Res*, 1998, 94(1):213-224.
- [36] 周荣易, 韩新民, 王娇娇, 等. SHR 大鼠前额叶、纹状体突触体的提取方法[J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(12):60-65.
- [37] 赵保路. 茶多酚保护脑神经防止帕金森病损伤作用及其分子机理[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2008, 35(7):735-743.

[修回日期]2016-03-06