

SHR、WKY 大鼠与 SD 大鼠注意缺陷多动障碍模型行为学特征的比较

周荣易, 王娇娇, 韩新民*

(南京中医药大学中医儿科研究所, 南京 210023)

【摘要】目的 比较 SHR、WKY、SD 大鼠行为学特征, 探寻研究 SHR 大鼠注意缺陷多动障碍(ADHD)理想的对照模型。**方法** 运用旷场实验统计大鼠运动距离、运动速度、穿格数及理毛次数来评价 SHR、WKY、SD 大鼠自主运动情况; 运用水迷宫实验检测三组大鼠的学习记忆能力。**结果** 旷场实验结果显示, SHR 大鼠在总运动量、平均运动速度及穿格次数上较 WKY 及 SD 大鼠均显著增加($P < 0.01$); 与 WKY 大鼠相比, SD 大鼠运动距离显著高于 WKY 组($P < 0.01$), 其运动速度及穿格数略高于 WKY 组($P < 0.05$); 水迷宫隐匿站台实验中, 与 SHR 大鼠相比, SD 大鼠潜伏期较长($P < 0.05$), 在潜伏期运动距离上, SD 大鼠在训练第 1 天、第 3 天及第 4 天运动距离较 SHR 大鼠延长($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 比较 WKY 组, SD 大鼠潜伏期及潜伏期运动距离较 WKY 在各个训练时间均有不同程度的下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。在空间探索阶段, SD 大鼠穿台次数及目标象限运动时间、距离比率等均较 SHR 大鼠有所减少($P < 0.05$), 而较 WKY 大鼠则有不同程度的升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** WKY 大鼠与 SHR 大鼠行为学差异过大, 两者的比较存在一定的不足, 增设 SD 大鼠作为 SHR 大鼠的对照组能够提升 SHR 大鼠行为学特征的可比性, 更为客观的反映 SHR 大鼠的行为学特征。

【关键词】 注意缺陷多动障碍; 动物模型; 大鼠; 旷场实验; 水迷宫

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2017) 04-0380-06

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2017.04.007

Comparison of the behavior characteristics in SHR, WKY and SD rat models of attention deficit/hyperactivity disorder

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

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

【Abstract】 Objective To compare the differences in behavior characteristics among SHR, WKY and SD rat models of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), and explore an ideal control model of SHR rats. **Methods** Using open field test to analyze the rat movement distance, speed, wearing numbers and the number of grooming to evaluate the spontaneous movement in SHR, WKY and SD rats. Using the Morris water maze to test the learning and memory ability among the three rat groups. **Results** The result of open field test showed that the SHR rats had significantly increased ($P < 0.01$) total amount of exercise, average speed and wearing numbers than WKY and SD rats. Compared with the WKY rats, SD rats had a significantly higher movement distance ($P < 0.01$), slightly higher movement speed and wearing number ($P < 0.05$). In the Morris water maze hidden platform period test, the SD rats had a significantly longer latency than the SHR rats ($P < 0.05$). SD rats showed longer latency distance on the first, third and fourth days of training, as compared with the SHR rats ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the WKY group, SD rats showed a shorter latency distance in

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(编号:81273801); 江苏省教育厅研究生创新学习计划项目(KYZZ16_0410)。

【作者简介】 周荣易(1990-), 男, 南京中医药大学中医儿科学在读博士研究生, 研究方向: 小儿精神神经系统疾病。E-mail: zhourongyitem@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

each training time ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In the probe trial period, the SD rats showed shorter time and distance ratio to the target quadrant than SHR rats ($P < 0.05$), while significantly longer than the WKY rats ($P < 0.05$ or $P < 0.01$).

Conclusions There are significant behavioral differences between SHR and WKY rats, showing certain disadvantages in comparison of the two types of rats. To add SD rats as a control group for SHR rats can improve the comparability of behavior characteristics of SHR rats, and to get more objective evaluation of the behavior characteristics of SHR rats.

[Key words] Attention deficit/hyperactivity disorder; ADHD; Animal model; Rats; Open field test; Morris water maze test; Behavior characteristics

Corresponding author: HAN Xin-min, Email: hxm1nj@163.com

动物模型是开展动物实验的基础,是人类探究疾病病因病机、掌握疾病发展规律的主要手段。模型动物为人类的健康做出了巨大的牺牲和无法替代的贡献,是否拥有良好的动物模型已经成为决定一个学科对某种疾病研究的广度和深度的先决条件。对于精神神经系统疾病而言,在对疾病的病因病机研究中,因受临床样本缺乏和伦理学的限制,理想的动物模型对精神神经系统疾病的机理研究意义重大。注意缺陷多动障碍(attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD)是儿童时期常见的精神神经系统疾病,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^[2-5]。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^[6,7],且有研究证实 ADHD 与犯罪行为存在密切关联^[8]。因此,深入研究 ADHD 关系儿童健康,关系家庭幸福和社会稳定。

ADHD 的动物模型研究开展的相对广泛,作者总结了当前的 ADHD 动物模型主要存在如下四大类^[9]:第一类为应用遗传学突变制备的遗传学模型;第二类为运用物理化学手段制备的脑神经损伤模型;第三类为在正常大鼠群体中人工筛选的符合 ADHD 行为学特征的动物模型;第四类为调控环境因素制备的环境适应性模型。这些模型对人们认识该疾病做出了重要贡献,推动了 ADHD 病因病机研究的不断进展。众多动物模型中,当前国际上应用最为广泛的 ADHD 动物模型为幼年自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)^[10],SHR 大鼠起源于东京远交系 Wistar 大鼠,是 Okamoto 等在 1963 年运用选择性近亲交配法培育的 Wistar-Kyoto(WKY)大鼠的基础上,经过交叉培育而成^[11]。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。但随着 SHR 的广泛应用,越来越多的学者质疑 SHR 大鼠的代表性,尤其对于其天然对照组 WKY 大鼠,学者发现在行为学测试中 WKY 大鼠比其他种系大鼠自主活动性较低^[13],并表现出抑郁样特征,且在水迷宫实验中存在漂浮不动现象^[14],不符合一般大鼠的生理特征,因此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。有学者提出了增加 Sprague-Dawley(SD)大鼠作为 SHR 大鼠的对照组要优于 WKY 大鼠的观点。

基于以上不同学术观点和学界的激烈争论,作者从行为学实验着手,针对 ADHD 多动、冲动、注意力不集中的核心症状,运用旷场实验及 Morris 水迷宫(Morris water maze, MWM)实验相结合的方法,对 SHR、WKY、SD 大鼠三者的行为学特征进行比较研究,初步观察三者的行为学差异,为筛选理想的 ADHD 模型及对照组提供数据支撑。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级,雄性,4 周龄 SHR、WKY、SD 大鼠三组,每组 10 只。SHR 大鼠体重(78.26 ± 4.76)g;WKY 体重(76.41 ± 4.73)g;SD 大鼠体重(80.32 ± 3.87)g。动物均购自北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京)2014-0001】。所有动物饲养于南京中医药大学 SPF 级实验动物中心,温度、湿度控制在 20~24℃、45%~55%,调整昼夜节律,大鼠自由进食(实验动物中心提供啮齿类动物标准颗粒饲料)及饮水。整个实验过程均在南京中医药大学实验动物中心相关设备内进行【SYXK(苏)2014-0001】。

1.1.2 实验仪器

旷场实验、水迷宫实验设备购自北京硕林苑科

技术有限公司,设备包括黑色旷场实验箱(90 cm×90 cm×30 cm),水迷宫实验装置(1.6 m×0.5 m)及水温恒定系统,小动物行为活动记录分析图像采集电脑控制系统(SLY-ETS Version 1.66)。

1.2 实验方法

所有行为学实验于大鼠适应环境 1 周后进行,实验开始前提前将大鼠置于实验环境下 1 h。

1.2.1 旷场实验(Open field test)

旷场实验箱为黑色,运用小动物行为活动记录分析系统将实验箱底部分为 18 cm×18 cm 的 25 个方格。旷场实验于白天 9:00–17:00 进行,将大鼠轻柔置于实验箱中央区域,电脑软件统计大鼠的运动距离、运动速度、中心运动距离、穿格次数等数据,每只大鼠每天实验 1 次,每次 5 min,连续进行 4 d 进行统计分析。每只动物实验结束后,清除动物粪便,消毒液清洗实验箱底部及内壁,然后用 75% 酒精擦拭,风扇吹干后放入下一只动物。

1.2.2 Morris 水迷宫实验(Morris water maze)

水迷宫宫体内部为黑色,宫体内充水高度约 30~35 cm,通过水温恒定系统固定水温至(23±2)℃。站台高约 29~34 cm,直径 12 cm,表面粗糙。将水迷宫分为四个象限,站台固定放置于西南象限中央区域,约低于水平面 0.7~1 cm。水池上方设置 60 瓦灯泡,放置高度以不被摄像头捕获为宜,水池四周用黑色遮光布包围以避免外部环境干扰。水池周围高于水平面位置放置 4~5 个 10 cm 大小、形态各异的黑色几何图形作为空间参照物。实验分为连续 5 d,第 1~4 天为隐匿站台实验,每天从不同入水部位训练 4 次,每次 120 s,训练间隔为 30 s,观察

各组大鼠潜伏期及潜伏期运动距离的变化。因每个象限与站台的距离不同,为防止固定顺序的入水位置及不同的入水距离对实验结果的影响,本实验入水位置参照 Charles^[15] 计算后的入水方法进行,尽量保持入水顺序的变化和距离的相同。第 5 天为空间探索实验,撤除站台,将大鼠从东北象限放入,统计 120 s 内大鼠的穿台次数及在目标象限内游泳时间和距离占总时间和总距离的百分比以评价大鼠的学习记忆能力,实验进行 2 次求均值。实验结束后用干毛巾擦拭动物,并用吹风机将大鼠吹干后放入笼内。

1.2.3 数据统计

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用 LSD 和 Dunett 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,图表制作采用 GraphPad Prism 6.0 软件完成。

2 结果

2.1 SHR、WKY、SD 大鼠旷场实验数据

旷场实验结果显示,SHR 大鼠在总运动量、平均运动速度及穿格次数上较 WKY 及 SD 大鼠均显著增加($P < 0.01$);与 WKY 大鼠相比,SD 大鼠运动距离显著高于 WKY 组($P < 0.01$),其运动速度及穿格数略高于 WKY 组($P < 0.05$),SD 大鼠的运动距离、运动速度、穿格数及理毛次数等数据均介于 WKY 与 SHR 大鼠之间,其综合运动能力优于 WKY 大鼠。而 WKY 大鼠综合运动能力与 SD 大鼠相比较弱($P < 0.05$),且与 SHR 大鼠差距过大,可比性较差,如表 1 及图 1 所示。

表 1 旷场实验数据($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.1 The open field test data				
组别 Groups	运动距离/m Moving distance	运动速度/cm/s Moving speed	穿格数 Cross number	理毛次数 Grooming Number
SHR 大鼠 SHR rats	42.76±3.64	26.14±2.36	219.46±7.25	11.42±1.62
WKY 大鼠 WKY rats	18.59±3.26	8.72±2.13	63.28±4.31	2.63±0.71
SD 大鼠 SD rats	27.47±3.03**△△	13.44±2.21**△△	96.57±5.82**△△	3.36±0.44**

注:与 SHR 大鼠相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 WKY 大鼠相比,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$ 。
Note. Compared with the SHR rats, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with the WKY rats, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$.

2.2 SHR、WKY、SD 大鼠水迷宫实验数据

水迷宫实验入水位置如表 2 所示,在隐匿站台实验中,与 SHR 大鼠相比,SD 大鼠潜伏期在训练第 1 天、第 2 天潜伏期较长($P < 0.05$),在潜伏期运动距离上,SD 大鼠在训练第 1 天、第 3 天及第 4 天运动距离较 SHR 大鼠延长($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);比较 WKY 组,SD 大鼠潜伏期及潜伏期运动距离较

WKY 在各个训练时间均有不同程度的下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),如图 2. A、B 所示。在空间探索阶段,SD 大鼠穿台次数及目标象限时间、距离比率等均较 SHR 大鼠有所减少($P < 0.05$),而较 WKY 大鼠则有不同程度的升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),如图 2. C、D 所示。

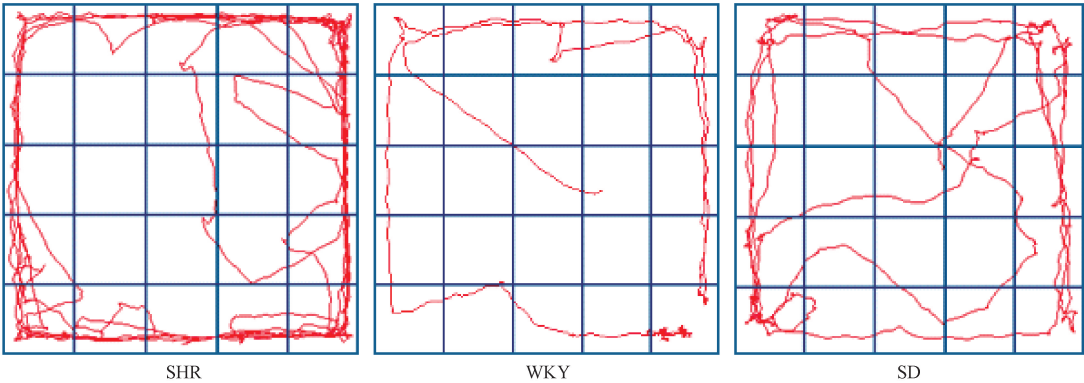


图 1 旷场实验典型运动轨迹图

Fig. 1 Typical motion trajectory of the rats in open field test

表 2 水迷宫实验大鼠入水位置

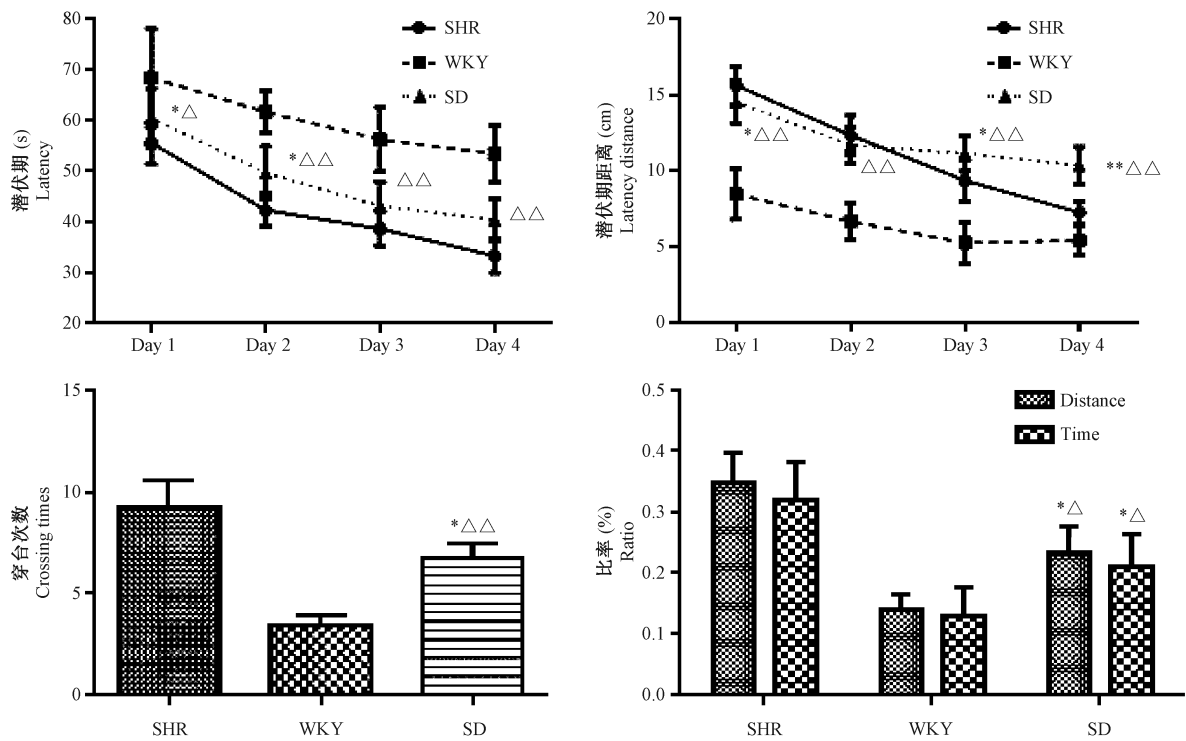
water maze test				
时间 Days	训练第 1 次 Trial 1	训练第 2 次 Trial 2	训练第 3 次 Trial 3	训练第 4 次 Trial 4
1	N	E	SE	NW
2	SE	N	NW	E
3	NW	SE	E	N
4	E	NW	SE	N
5	NE			

3 讨论

旷场实验是评价动物自主运动能力的常用实验方法,广泛应用于多学科的实验研究。在 ADHD 的行为学研究中,国外经常将旷场实验中大鼠的运动距离及运动速度作为评价 ADHD 多动、冲动两大核心症状的重要依据^[16]。通常情况下,实验将运动距离的长短作为评估多动行为的依据,运动速度的快慢作为大鼠激惹冲动状态评定标准,具有一定的说服力^[17]。Morris 水迷宫实验作为评价动物学习记忆能力的经典实验方法^[15],在国外众多文献中常用来从侧面评价 ADHD 注意力不集中这一核心症状的严重程度^[18,19]。因此,本实验选取这两种常用的 ADHD 动物模型行为学检测方法来比较三种动物的行为学特征。

本次实验以 SD 大鼠为比较对象,重点研究了 SD 大鼠与 SHR 大鼠、WKY 大鼠的行为学差异。在旷场实验中,SHR 大鼠在运动距离、运动速度、穿格数及理毛次数上均较 SD 大鼠显著增加($P < 0.01$),表现出了多动、冲动的特征。而与 WKY 大鼠相比,SD 大鼠的运动距离、运动速度及穿格数则有不同程度的提升($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。总结而论,在运动能力上,SD 大鼠的运动能力介于 SHR 大鼠及

WKY 大鼠之间,与 SHR 大鼠差异较为明显。WKY 大鼠作为 SHR 大鼠的天然对照组,其运动能力与 SHR 大鼠差异巨大,两者的可比性需要进一步研究。在 MWM 隐匿站台实验中,SHR 大鼠的潜伏期较 SD 大鼠缩短($P < 0.05$),潜伏期距离在实验第 3 天、第 4 天也较 SD 大鼠显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),SHR 大鼠的学习记忆能力强于 SD 大鼠。而在与 WKY 大鼠的比较中,SD 大鼠的潜伏期及潜伏期运动距离均较 WKY 大鼠显著下降($P < 0.01$),其学习记忆能力亦介于两者之间。WKY 大鼠在 MWM 实验中经常出现浮于水面的静止状态,其潜伏期较 SHR 大鼠及 SD 大鼠均有较大差异($P < 0.01$)。在空间探索实验阶段,SD 大鼠穿台次数及目标象限运动比率较 SHR 大鼠略有下降($P < 0.05$),而较 WKY 大鼠则有不同程度的升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。通过对 MWM 实验结果的总结发现,SHR 大鼠在 MWM 实验中虽表现出了较 SD 大鼠稍好的空间学习记忆能力,这一现象与临床上 ADHD 患儿伴见学习困难的症状略有差异。但从轨迹图中分析可以看出(图 3),SHR 大鼠在相同时间内的游泳距离较 SD 大鼠显著延长,在水迷宫相对有限的空间内,其穿台次数及目标象限运动比率较 SD 大鼠的提高可能存在概率上的差异,且在隐匿站台实验阶段,SD 大鼠与 SHR 大鼠在实验后期两组的潜伏期无差异,因此,空间探索阶段的结果并不能完全表明两者在学习记忆能力上存在显著差异;其次,ADHD 患儿临床表现出的注意力不集中及学习困难原因众多^[20-22],空间学习记忆能力只能作为其中一个参考指标。关于这一现象,作者在后期的实验中会展开大样本、多途径的实验研究加以验证。而 WKY 大鼠在 MWM 实验中表现出过低的学习记



注:A、B 分别为隐匿站台实验阶段潜伏期及潜伏期距离,C、D 分别为空间探索实验阶段穿台次数及目标象限比率。与 SHR 大鼠相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与 WKY 大鼠相比, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

图 2 水迷宫实验结果

Note. A and B show the hidden platform incubation period and incubation distance, respectively. C and D show the crossing number and target quadrant ratio in the space exploration test, respectively. Compared with the SHR rats, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; Compared with the WKY rats, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$, respectively.

Fig. 2 Results of the Morris water maze test

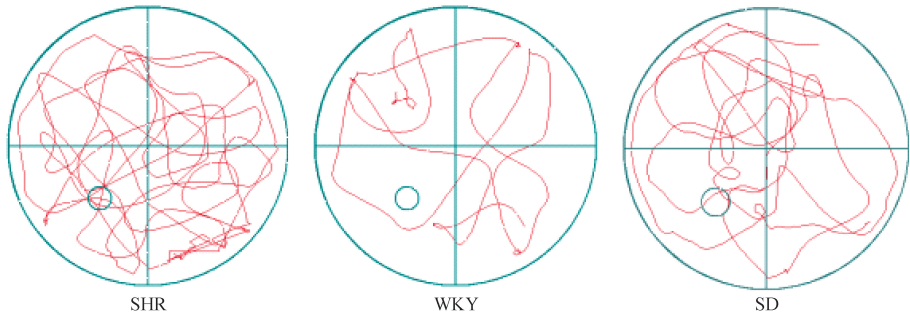


图 3 水迷宫空间探索实验典型轨迹图

Fig. 3 Typical motion trajectories of the rats in the space exploration stage of Morris water maze test

忆能力,与 SHR 大鼠的可比性较低,甚至出现与大鼠恶水这一生理现象相反的行为表现。有研究报道亦指出 WKY 大鼠存在水上漂浮现象^[14],且存在不同程度的抑郁症状^[23,24],这些表现使 WKY 大鼠与 SHR 大鼠的行为学比较缺乏可比性和可信度,单从 MWM 实验结果而论,WKY 大鼠并非 SHR 大鼠的理想对照模型,增加 SD 大鼠作为对照或能更好的反映 SHR 大鼠的行为能力。

通过本次实验作者发现,SHR 大鼠存在典型的多动、冲动行为,能够较好的模拟 ADHD 多动、冲动量大核心临床症状,MWM 实验虽能从学习记忆能力上侧面反映 SHR 大鼠的注意力状况,但并非对注意力的直接检测,注意力的行为学检测需要进一步的研究。WKY 大鼠存在运动能力过低的现象,且在 MWM 实验中表现异常,这一定程度上影响了实验的可比性和真实性,WKY 大鼠是否是 SHR 大鼠的

理想对照模型有待探讨。SD 大鼠的运动能力和学习记忆能力介于两者之间,其行为表现未出现异常,且在与 SHR 大鼠的比较中较好的体现了 SHR 大鼠多动、冲动的行为特征,SD 大鼠具有替代 WKY 大鼠成为 SHR 大鼠对照模型的行为条件,且 SD 大鼠易于获得,价格较低,有助于动物实验的推广。但也要指出,仅从行为学角度探讨三种模型的优劣缺乏系统的证据,理想的 ADHD 动物模型需符合以下特征^[25]:(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。因此,SD 大鼠及 WKY 大鼠谁更适合成为 SHR 大鼠的理想对照模型尚需更深更广的研究^[26]。但可以指出,WKY 大鼠与 SHR 大鼠的比较存在一定的不足,需要学界引起重视,在目前的实验研究中,增设 SD 大鼠作为 SHR 大鼠的对照组能够增加 SHR 大鼠行为学特征的可比性,更为客观的反映 SHR 大鼠的行为学特征。

参 考 文 献

- [1] Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis [J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(6): 942–948.
- [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: 1357–1363.
- [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] Leslie DL, Kozma L, Andrés Martin, et al. Neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: a case-control study among privately insured children [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008, 47(6): 1166–1172.
- [5] Thapar A, Coope M, Jefferies R, et al. What causes attention deficit hyperactivity disorder? [J]. *Arch Dis Child*, 2012, 97: 260–265.
- [6] Davis C, Levitan RD, Smith M, et al. Associations among overeating, overweight, and attention deficit/hyperactivity disorder: A structural equation modelling approach [J]. *Eating Behav*, 2006, 7: 266–274.
- [7] Antle MC, van Diepen HC, Deboer T, et al. Methylphenidate Modifies the motion of the circadian clock [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37: 2446–2455.
- [8] Lichtenstein P, Linda Halldner L, Zetterqvist J, et al. Medication for attention deficit hyperactivity disorder and criminality [J]. *New Engl J Med*, 2012, 367: 2006–2014.
- [9] 周荣易,王娇娇,韩新民. ADHD 实验动物模型比较研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(9): 100–105.
- [10] 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.
- [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] 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.
- [14] Diana G. Does hypertension alone lead to cognitive decline in spontaneously hypertensive rats? [J]. *Behav Brain Res*, 2002, 13(1–2): 113–121.
- [15] Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory [J]. *Nat Protocol*, 2006, 1(2): 848–858.
- [16] Yang MT, Lu DH, Chen JC, et al. Inhibition of hyperactivity and impulsivity by carbonic anhydrase inhibitors in spontaneously hypertensive rats, an animal model of ADHD [J]. *Psychopharmacology*, 2015, 23(20): 3763–3772.
- [17] Majdak P, Bucko PJ, Holloway AL, et al. Behavioral and pharmacological evaluation of a selectively bred mouse model of home cage hyperactivity [J]. *Behav Genet*, 2014, 44(14): 516–534.
- [18] Liu LL, Yang J, Lei GF, et al. Atomoxetine increases histamine release and improves learning deficits in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder: The spontaneously hypertensive rat [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, 102(23): 527–532.
- [19] Hong Q, Wang YP, Zhang M, et al. Homer expression in the hippocampus of an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4: 705–712.
- [20] 肖朝华,王庆红,罗甜甜,等. 儿童注意缺陷多动障碍共患病及功能损害研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(9): 728–732.
- [21] 张跃兵,罗学荣,刘霞,等. 注意缺陷多动障碍伴学习障碍患儿家庭环境因素对照研究 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25(9): 685–687.
- [22] 王文,孙瑞成,王佩合,等. SHR、SHRsp、WKY 三品系大鼠血液生化检查参数 [J]. *中国比较医学杂志*, 2003, 13(5): 261–268.
- [23] Malkesman O, Braw Y, Maayan R, et al. Two different putative genetic animal models of childhood depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(1): 17–23.
- [24] Sagvolden T, Dasbanerjee T, Zhang-James Y, et al. Behavioral and genetic evidence for a novel animal model of attention deficit/hyperactivity disorder predominantly inattentive subtype [J]. *Behav Brain Funct*, 2008, 4: 56–60.
- [25] 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.
- [26] 周荣易,韩新民,王娇娇,等. SHR 大鼠前额叶、纹状体突触体提取方法 [J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(12): 59–64.