

李雪军,王淑敏,姜之炎,等. 注意缺陷多动障碍模型及其病理机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(5): 145-152.
Li XJ, Wang SM, Jiang ZY, et al. Research progress on models and pathological mechanisms of attention deficit hyperactivity disorder [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(5): 145-152.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.05.018

注意缺陷多动障碍模型及其病理机制研究进展

李雪军^{1,2}, 王淑敏^{1,2}, 姜之炎¹, 肖臻^{1*}

(1.上海中医药大学附属龙华医院儿科,上海 200032;2.上海中医药大学龙华临床医学院,上海 200032)

【摘要】 总结注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)的动物模型、细胞模型,阐述其病理机制,为实验药理学研究提供理论依据。利用计算机检索中国知网、万方、PubMed等数据库有关ADHD的研究,系统总结ADHD动物模型的原理、特点及研究进展,指明其优劣;回顾ADHD细胞模型的研究现状;阐述ADHD的病理机制。ADHD动物模型可分为遗传模型(杂交鼠系模型、转基因动物模型)和非遗传模型(化学诱导模型、环境诱导模型)两大类,各种模型的表面效度、结构效度及预测效度各有侧重,应用范围也不尽相同;ADHD最常用的细胞系包括神经元细胞系和非神经元细胞系,但其研究相对不足;ADHD的发病机制主要涉及神经递质失调、神经炎症、神经能量受损。SHR是最为理想的动物模型,可以较好地模拟ADHD的症状,并对神经兴奋药物表现出良好的预测效度;SH-SY5Y细胞可表现出ADHD的多巴胺能表型,是评估细胞活力和药物安全性的重要手段;体内外研究表明神经递质失调,尤其是多巴胺缺陷假说是ADHD的核心发病机制。

【关键词】 注意缺陷多动障碍;动物模型;细胞模型;病理机制;神经递质

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 05-0145-08

Research progress on models and pathological mechanisms of attention deficit hyperactivity disorder

LI Xuejun^{1,2}, WANG Shumin^{1,2}, JIANG Zhiyan¹, XIAO Zhen^{1*}

(1. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China.

2. Longhua School of Clinical Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032)

【Abstract】 To summarize the animal and cell models of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and describe its pathological mechanism to provide a theoretical foundation for experimental pharmacological research. Research on ADHD was gathered from CNKI, Wanfang, PubMed, and other databases. The principles, characteristics, and research progress of ADHD animal models were comprehensively outlined, and their merits and shortcomings were highlighted. The research status of ADHD cell models was evaluated and the pathological mechanism of ADHD was explained. There are two types of animal models for ADHD: genetic models (hybrid mouse and transgenic animal models) and non-genetic models (chemically and environmentally induced models). The focus on face validity, construct validity, and prediction validity differs among models in addition to their application span. Neuronal and non-neuronal cell lines are the most often used cell lines for ADHD research, but they are understudied. The etiology of ADHD mostly involves neurotransmitter dysregulation, neuroinflammation, and decreased neuronal energy. SHR is the optimum animal model to simulate ADHD symptoms and

【基金项目】上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划(2021~2023年)项目(ZY(2021-2023)-0206-01);上海市“十三五”临床重点专科项目(shslczdk04102)。

【作者简介】李雪军(1993—),女,博士研究生,研究方向:小儿肺系、肝系、脾系疾病研究。E-mail:13837194674@163.com

【通信作者】肖臻(1964—),男,硕士,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:小儿肺系、肝系、脾系疾病研究。

E-mail:xiaozhen61@126.com

has a strong predictive validity for neurostimulator medications. SH-SY5Y cells display the dopaminergic phenotype of ADHD and are a useful tool to determine cell viability and drug safety. Neurotransmitter dysregulation, particularly dopamine insufficiency, appears to be the primary pathophysiology of ADHD in accordance with *in vitro* and *in vivo* investigations.

【Keywords】 attention deficit hyperactivity disorder; animal model; cell model; pathological mechanism; neurotransmitters

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是一种高度遗传的神经发育障碍疾病,以注意力不集中、冲动、多动、学习困难为主要症状,影响全球 8%~12% 的儿童^[1]。50%~60% 的 ADHD 患者症状可持续至成年期,常合并对立违抗障碍、焦虑障碍、品行障碍和抽动障碍,可增加自杀和犯罪风险,给家庭和社会带来严重负面影响^[2-3]。目前,ADHD 的病因及病理机制尚不完全明确,遗传与环境的相互作用、“多巴胺 (dopamine, DA) 缺陷”理论是其主导思想^[4-5]。尽管近年来对该病的病因、机制和治疗进展的研究有所增加,但相关知识仍然匮乏。目前全球范围内 ADHD 的发病率呈上升趋势,而一线用药——哌醋甲酯 (methylphenidate, MPH) 的疗效及安全性也存在较大争议^[6-7],故深入了解 ADHD 的病理生理状况及相关的机制因素,对开发有效的治疗手段至关重要。

动物模型和细胞模型在总结和不同病因及相关机制方面发挥重要作用,也是人类临床应用研究的重要过渡阶段;然而 ADHD 病因不明,病理机制复杂,也使得开发临床前模型具有挑战性。本文的目的旨在系统地总结 ADHD 的动物模型和细胞模型研究,并阐述其病理机制,以期为 ADHD 的实验药理学研究提供理论依据,为开展 ADHD 的作用机制研究及临床研究提供线索。

1 ADHD 动物模型

动物模型有助于理解 ADHD 的神经化学和神经病理学,啮齿类动物是较为实用、方便、经济的模型种类。ADHD 动物模型应表现出以下特性^[8]: (1) 能够表现其注意力缺陷、冲动、多动、学习困难的核心行为 (表面效度); (2) 符合疾病的既定或假设的病理生理学基础 (结构效度); (3) 能预测 ADHD 神经生物学以前未知的方面或提供潜在的新治疗方法 (预测效度)。根据是否与遗传基因相关,

ADHD 动物模型可分为遗传模型和非遗传模型两大类。

1.1 遗传模型

1.1.1 杂交鼠系模型

(1) 自发性高血压大鼠模型

自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 来源于 Wistar-Kyoto (WKY) 大鼠的近交系。Campden 行为测试显示,SHR 的总运动活动、平均速度、最大速度及行为变异性均高于 WKY,在 8 臂迷宫实验中则表现出明显的出错倾向,提示 SHR 多动、冲动、学习和工作记忆缺陷^[9-10]。Dimatellis 等^[11]验证了 SHR 存在神经递质障碍,其参与能量代谢蛋白 (ATP 酶、肌酸激酶 B)、细胞骨架结构蛋白 (2,3-环核苷酸 3-磷酸二酯酶、肌动蛋白) 和神经递质功能蛋白 (天冬氨酸转氨酶、丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶) 水平低下,揭示了 ADHD 神经能量学受损、轴突髓鞘化异常及神经递质异常的神经病理机制;SHR 还表现出与运动、觉醒、学习和认知等相关的去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 能系统功能障碍^[12]。在预测效度上,MPH 或托莫西汀可增加 SHR 对大量延迟奖赏的选择,并改变了与冲动特征相关基因,如核受体 4a2 (Nuclear receptor 4a2, NR4A2)、B 细胞易位基因 2 (B-cell translocation gene 2, Btg2) 和 Homer2 等 mRNA 的表达^[13];梓醇 (中药地黄的有效成分) 则降低了 SHR 在旷场实验中的平均速度、中心区域花费时间和中心访问次数,增加了其在 Morris 水迷宫实验中的穿台次数和目标象限停留时间,并上调了脑源性神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、细胞周期蛋白依赖性激酶 5 等神经发育调节蛋白的表达,从而改善了 SHR 多动和冲动行为及空间学习记忆能力^[14]。SHR 符合 ADHD 动物模型表面效度、结构效度和预测效度 3 大特征,且 SHR 主要在 4~10 周龄之间呈现出典型 ADHD 的症状,这在生理学上更接近儿童期^[15],因此 SHR 是一种较为理想的 ADHD 动物模型。

(2) Naples 高兴奋性大鼠模型

Naples 高兴奋性 (naples-high-excitability, NHE) 大鼠是从 SD 大鼠随机繁殖的种群中所选择的,具有多动、注意技能改变和执行功能差的特点,自 1976 年就被作为 ADHD 中皮层变异模型进行研究^[16]。与 Naples 对照组相比,NHE 大鼠在 Lat 迷宫中具有较高的探索性活动,且表现为工作记忆的损害^[17]。NHE 大鼠涉及 DA 能系统的改变,主要表现为中脑 DA 神经元较大,多巴胺 D1 受体 (dopamine D1 receptor, D1R) 转录物表达较低及前额叶皮层的神经支配较亢进,这些改变直接决定了其过度活跃、注意缺陷和记忆受损的典型特征^[18]。Ruocco 等^[19]研究表明 NHE 大鼠存在前额叶和纹状体 DA 转运体 (dopamine transporter, DAT) 及 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体功能亢进的特点,通过鼻内应用 DA,可抑制多巴胺 D2 受体 (dopamine D2 receptor, D2R) 的自身作用,增加纹状体释放 DA,减少兴奋性氨基酸的过度活跃,进而改善 NHE 大鼠的行为表现。通过对 NHE 大鼠出生后 29~42 d (青春期前阶段) 每天腹腔注射 MPH,可显著降低其水平注意活动,增加非选择性空间注意和学习持续时间,并降低前额叶和纹状体 DA、NE、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 及相关代谢产物的含量,增加突触 DA、NE 浓度,进而支持了单胺类神经递质相互作用在 ADHD 机制和治疗中的核心地位^[20]。NHE 大鼠在一定程度上反映了 ADHD 复杂的神经网络,并具备 ADHD 的表面效度,因此可以作为 ADHD 的遗传动物模型,但是目前有关 NHE 大鼠模型的预测效度相对不足,未来对 NHE 大鼠的潜在治疗作用仍需进一步研究。

1.1.2 转基因动物模型

(1) 多巴胺转运体敲除小鼠模型

多巴胺转运体敲除 (dopamine transporter-knockout, DAT-KO) 小鼠由于缺少编码 DAT 蛋白的基因 (SLC6A3), 在新环境中表现出多动或空间记忆缺陷^[21]。悬崖回避反应评估显示 DAT-KO 小鼠存在持续性过度运动、注意力缺陷和感觉运动门控受损^[22]。DAT 的作用是负责将 DA 从突触间隙重新摄取或清除到突触前神经末梢, DAT 缺乏使 DA 清除率显著下降,在纹状体和伏隔核中则表现为持续升高的细胞外 DA 水平,可直接导致 DAT-KO 小鼠行为异常^[23]。此外,还观察到 DAT-KO 小鼠大脑 5-HT 和 5-HT 转化率的依赖性变化增加以及突触后

5-HT_{1A} 受体介导的刻板反应增加^[24]。苯丙胺 (amphetamine, AMPH) 通过干预 5-HT 能信号转导,可减轻 DAT-KO 小鼠的过度活跃行为,并调节 DA 能信号介导的睡眠觉醒状态^[25]; MPH 可增加前额叶皮层细胞外 DA 水平并逆转纹状体高 DA 能状态,进而改善 DAT-KO 小鼠的多动及学习障碍^[26]。AMPH 和 MPH 的抗过度运动作用,支持了 DAT-KO 小鼠作为 ADHD 模型的面部效度和预测效度, DAT-KO 小鼠可能是最具特征的 ADHD 转基因动物模型,但 DAT 在 ADHD 病因学中的确切作用尚不清楚,故 DAT-KO 小鼠的结构效度仍然较为缺乏。

(2) 缺损突变小鼠或 SNAP-25 突变小鼠

缺损突变小鼠在 2 号染色体发生缺损突变,涉及磷脂酶 C β -1、突触相关蛋白 25 kDa (synapse-associated protein 25, SNAP-25) 等 20 多个基因的破坏^[27],表现出严重的自发性多动及神经发育缺陷,而 SNAP-25 基因多态性在 ADHD 病因学中占据重要地位^[28]。SNAP-25 能够调节神经递质的胞吐作用,其表达或功能改变可能导致 ADHD、癫痫等多种精神代谢疾病的发展^[29]。SNAP-25 突变小鼠因其 SNAP-25 功能障碍,在自发交替任务中表现出严重的工作记忆缺陷和过度活跃行为,这可能与背侧纹状体 DA 释放减少、腹侧被盖区和黑质 D2R 表达增加有关,AMPH 则能逆转此状态^[30-32]。NE 能系统调节失衡亦参与了 SNAP-25 突变小鼠的过度活跃症状,主要表现为纹状体和伏隔核中的 NE 浓度显著增加^[33], NE 能神经毒素 DSP-4 通过消耗 NE,可显著减少小鼠的运动活动^[34]。单胺能系统的改变支持了该动物作为 ADHD 模型的多个验证标准,但此模型应用范围较狭窄,也无法提供对 ADHD 这种复杂疾病的完整理解^[35]。

转基因模型中尚存在神经激肽 1 受体基因敲除小鼠模型、人类甲状腺激素受体 β 基因敲入小鼠模型、p35 基因敲除小鼠模型,这些小鼠均表现为运动过亢或工作记忆缺陷,且存在 DA 能系统的异常, MPH 显示出对这些小鼠多动症状的抑制作用,表明这些动物是经过高度验证的转基因动物模型^[36]。

1.2 非遗传模型

1.2.1 化学诱导模型

(1) 6-羟基多巴胺新生大鼠模型

新生大鼠大脑注射 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA), 可致中枢 DA 丧失,引起神经元损伤而引起多动^[37]。6-OHDA 大鼠在旷

场实验、高架十字迷宫测试、社交互动以及新物体识别测试中,表现出强烈的过度运动、明显的焦虑样和反社会行为及认知功能的下降,这与 ADHD 患者注意力缺陷、冲动行为和认知障碍表型相一致^[38];此外,这类动物还表现出 DA 耗竭、皮质厚度变化和背侧前扣带皮层神经元异常等形态学特征^[39]。大鼠纹状体注射 6-OHDA 还可上调晚期糖基化终产物的表达,激活核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B), 触发神经炎症反应,介导行为表现差异^[40]。AMPH 可能通过改善 DA 和 5-HT 神经元的损伤来减弱这种行为缺陷^[41]。6-OHDA 所引起的大鼠行为和形态变化,支持其可作为一个研究 ADHD 病理机制和治疗靶点的有用模型,然而该模型对冲动的研究仍不完全明确,其尾状核区 DAT 不可逆性减少,也与 ADHD 的临床特征不相符^[15,42]。

(2) 产前乙醇或尼古丁暴露小鼠模型

孕期乙醇或尼古丁暴露均可导致小鼠行为异常。Louth 等^[43]发现孕期乙醇暴露小鼠在五选择串行反应时间任务 (five-choice serial reaction time task, 5-CSRTT) 测试中注意力下降,首次学习任务准确性较低,并具有较高的遗漏率;电生理学显示这些小鼠前额叶 VI 层锥体神经元功能失调,且它们的烟碱信号和注意力表现之间的关系被破坏。产前尼古丁暴露 (prenatal nicotine exposure, PNE) 雄性小鼠前额叶皮层谷氨酸受体 mRNA 水平变化与其运动过度、焦虑、强迫行为及工作记忆缺陷反应相关^[44],此外 PNE 小鼠还显示出额叶皮质低 DA 能状态和扣带皮层变薄,而等效剂量的 MPH 治疗对 ADHD 相关的表型有反应^[45]。PNE 小鼠模型是一种具有显著表面效度和预测效度的 ADHD 实验模型,然而这种 ADHD 样行为更多地表现为雄性小鼠,雌性小鼠则较少出现^[46]。

1.2.2 环境诱导模型

(1) 新生啮齿动物缺氧

缺氧可致单胺类神经递质改变,进而产生 ADHD 样行为^[21]。将出生第 7 天雄性 Wistar 大鼠置于缺氧环境中 (90 min; 8% O₂ 和 92% N₂), 2 个月后发现其在 5-CSRTT 中表现出冲动性增加、认知障碍和持续注意力不足,并观察到了大脑半球、皮层、白质、海马和纹状体的脑容量减少^[47]。新生啮齿动物缺氧还可引起 D2 受体、DAT 表达降低,并增加前额叶中的磷酸化酪氨酸羟化酶水平,MPH 给药

则可逆转缺氧诱导的注意力缺陷,但是并没有改善这些动物在 Morris 中的学习和记忆缺陷^[48-49],因此该模型的预测效度仍需进一步验证。

(2) 社会隔离

在社会隔离环境中长大的幼鼠表现出多种行为变化,包括多动、焦虑、冲动、攻击以及学习和记忆缺陷^[50]。神经药理学分析表明,社会隔离诱发的 ADHD 行为特征与早期生长反应转录因子-1 基因表达下调、神经可塑性相关信号系统功能损害有关^[51]。另有研究指出 MPH 给药并没有改善社会隔离大鼠的多动症状,因此隔离饲养可能不能代表筛选有效药物治疗与 ADHD 相关的多动症的有效预测模型^[52]。

2 ADHD 细胞模型

研究 ADHD 最常用的细胞系包括神经元细胞系 (神经母细胞瘤 SH-SY5Y) 和非神经元细胞系 (人胚胎肾 293-rtTA 细胞系、293-细胞系、TsA201 细胞系和人胎盘绒毛膜癌 JAR 细胞系),但目前仍然缺乏综合的 ADHD 细胞培养模型,SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞系是最广泛的用于评估 ADHD 细胞增殖和活力以及基因表达的细胞系^[53]。

SH-SY5Y 细胞是人神经母细胞瘤 (human neuroblastoma cells, SK-N-SH) 细胞的一个亚系,该细胞系经诱导分化可表现出多种神经元特性和 DA 能神经元表型。SH-SY5Y 细胞可表达酪氨酸和多巴胺- β -羟化酶,具有合成 DA 和 NE 的能力;还可表达 DAT,通过对 DA 的特异性摄取和隔离来调节 DA 稳态;此外,SH-SY5Y 细胞分化后具有与神经元相似的生化、超微结构、形态和电生理特性,故该细胞系常用作 DA 能神经元的体外模型,并广泛用于神经科学研究^[54]。

缺氧是 ADHD 的重要因素,流式细胞术检测发现 SH-SY5Y 细胞在缺氧 (5% CO₂, 1% O₂, 94% N₂, 37°C) 条件下其细胞活性氧水平比常氧条件下增加了约 8.16 倍,且 ATP、谷胱甘肽水平低下,表明缺氧诱导的氧化应激破坏了线粒体稳态,介导了 ADHD 的发生发展^[55]。6-OHDA 可在动物模型中诱导 ADHD 样行为,MTT 检测表明,经 6-OHDA 处理的 SH-SY5Y 细胞,其活力下降,线粒体功能障碍,一磷酸腺苷活化蛋白激酶磷酸化水平增加,这些因素与精神代谢疾病的发展密切相关,故 SH-SY5Y 细胞常被用作研究帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、

ADHD、抑郁症的细胞模型^[56-57],而连翘提取物、黄芩甲苷、MPH 均可逆转这种神经细胞损伤^[55-56,58]。

除了神经元细胞系,还有一些从 ADHD 患者或动物身上分离的非神经元细胞系,可用于评估药物和植物提取物的安全性,但由于细胞培养条件的限制以及不具备 SH-SY5Y 细胞长期无污染增殖的培养先决条件,故其利用程度不如 SH-SY5Y 细胞。

3 ADHD 的病理机制研究

3.1 神经递质失调假说

DA、NE、5-HT 等单胺类神经递质均参与了 ADHD 的发病,其中“DA 缺陷”假说占核心地位。1991 年 Levy 提出皮质区和纹状体 DA 缺陷,可能会产生多动症症状。DA 神经元主要位于中脑,通过黑质纹状体通路、中边缘通路和结节-漏斗通路,投射和释放 DA,参与对刺激、奖励、认知、选择性注意和工作记忆的反应,DA 功能障碍则促进 ADHD 的发展^[59]。环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 信号通路是参与脑内 DA 缺陷形成及介导 ADHD 发病的经典信号通路^[60],DIR 与 G 蛋白 α 亚基的 $G_{\alpha s}$ 、 $G_{\alpha olf}$ 亚型结合,可引起细胞内 cAMP 含量上升,促使 PKA 活化,诱导 cAMP 反应元件结合蛋白(cyclic AMP response-element binding protein, CREB)磷酸化,从而介导学习和记忆反应;而 D2R 与 G 蛋白 α 亚基 $G_{\alpha i/o}$ 结合,可调控 cAMP/PKA 通路反馈性地抑制 DA 合成限速酶——酪氨酸羟化酶的产生,减少 DA 合成,最终导致脑内 DA 缺陷状态的形成^[61-62]。周荣易等^[63]研究表明,SHR 大鼠脑突触 cAMP、PKA 含量较 WKY 大鼠降低,黄芩苷给药可升高上述指标水平,调控 SHR 大鼠的运动能力和学习记忆行为。MPH 等神经兴奋类药物亦是通过对 DA 或 NE 能系统的干预作用,达到改善 ADHD 症状的目的。

3.2 神经炎症假说

神经炎症是神经元细胞损伤后的一种附带现象,有助于保护和恢复大脑的正常结构和功能,病理状态下可进一步加重神经元的损伤。在 ADHD 患者或动物体内均发现了中枢神经系统小胶质细胞、星形胶质细胞、细胞因子、趋化因子及相关炎症分子的变化,表明神经炎症参与了 ADHD 的发病^[64]。最近有学者提出肥大细胞介导的神经炎症可能与 ADHD 的发生有关:肥大细胞可激活小胶质

细胞、星形胶质细胞、补体系统、有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)/NF- κ B 通路等,增加 IL-6、IL-33、TNF- α 、ROS 和其他炎症因子释放,影响中枢神经的发育,破坏血脑屏障的完整性,触发并加剧脑内神经炎症,引起 ADHD 的发生和进展^[65]。动物实验表明,SHR 血清和海马中 IL-1 β 、IL-4、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 水平显著高于 WKY,安神定志灵(一种中药复方)可以通过抑制 MAPK/NF- κ B 通路,逆转这些促炎因子水平,保护血脑屏障的完整性,从而减轻 SHR 大鼠的 ADHD 症状^[66]。一项回顾性队列研究表明,中枢神经系统感染可增加患 ADHD、癫痫、自闭症谱系障碍等神经系统后遗症的风险^[67]。

3.3 神经能量学假说

有学者认为 ADHD 的发生不在于 DA 的供应,而在于能量的供应(DA 可以释放能量)。当神经元放电时,它们在突触处释放的神经递质(特别是谷氨酸)可刺激 NE 的释放,进而刺激附近的星形胶质细胞从毛细血管中摄取葡萄糖,将其转化为糖原储存,并转化为乳酸,这种星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭是维持神经元活动的主要能量来源,动作电位、突触后电位、离子梯度重置和神经递质清除都基于这种能量供应,以维持持续的神经兴奋,增强学习记忆^[68]。若星形胶质细胞的乳酸生成受损,致 ATP 能量供应不足以维持神经元膜上的离子梯度,可削弱运动反应时间和完成复杂认知任务的反应时间,这构成了 ADHD 行为神经能量学说的基础^[69]。代谢组学显示,SHR/NCrl 大鼠大脑中参与糖酵解、磷酸戊糖途径和三羧酸循环的磷酸硫酸素水平低下,表明 ADHD 动物存在脑能量代谢的显著变化^[70]。也有学者认为 ADHD 的能量代谢受损可能与额额皮质的儿茶酚胺投射途径功能低下有关,故 ADHD 可被视为继发于儿茶酚胺介导的星形胶质细胞葡萄糖和糖原代谢功能减退的皮质能量缺乏综合征^[71]。

综上所述,ADHD 的发病机制主要涉及神经递质失调、神经炎症和神经能量受损,其中 DA 缺陷假说是 ADHD 的核心发病机制,此外亦不可忽视基因-环境的相互作用以及大脑本身的发育障碍。

4 总结与展望

ADHD 临床异质性较大,病因复杂,病理机制不明,深入研究其多样的致病因素和发病机制,有利

于新治疗方案的研发,从而减轻 ADHD 及其合并症所带来的负面社会影响。动物模型和细胞模型是探索疾病病理机制的常用手段,可提高临床研究的准确性,减少不必要的风险和资源浪费,因此在实验过程中,我们应尽可能选择理想的实验模型以减少其他混杂因素对实验结果的影响。目前 SHR 是国际公认的 ADHD 动物模型,但对 ADHD 的细胞模型研究仍然较为匮乏,未来的研究应更多地关注 ADHD 细胞模型的建立,从而进一步阐明 ADHD 复杂的病理机制。

参考文献:

- [1] Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder [J]. *Lancet*, 2005, 366(9481): 237-248.
- [2] Terán PA. Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Scientific evidence [J]. *Medicina*, 2020, 80(Suppl 2): 76-79.
- [3] Shi X, Ji Y, Cai S, et al. Comorbidities and functional impairments in children with attention deficit hyperactivity disorder in China: a hospital-based retrospective cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(3): e042196.
- [4] Palladino VS, McNeill R, Reif A, et al. Genetic risk factors and gene-environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Psychiatr Genet*, 2019, 29(3): 63-78.
- [5] Volkow ND, Wang GJ, Kollins SH, et al. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications [J]. *JAMA*, 2009, 302(10): 1084-1091.
- [6] Carbray JA. Attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents [J]. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 2018, 56(12): 7-10.
- [7] Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(9): 727-738.
- [8] Sontag TA, Tucha O, Walitza S, et al. Animal models of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a critical review [J]. *Atten Defic Hyperact Disord*, 2010, 2(1): 1-20.
- [9] Fasmer OB, Johansen EB. Patterns of motor activity in spontaneously hypertensive rats compared to Wistar Kyoto rats [J]. *Behav Brain Funct*, 2016, 12(1): 32.
- [10] Nakamura-Palacios EM, Caldas CK, Fiorini A, et al. Deficits of spatial learning and working memory in spontaneously hypertensive rats [J]. *Behav Brain Res*, 1996, 74(1): 217-227.
- [11] Dimatelis JJ, Hsieh JH, Sterley TL, et al. Impaired energy metabolism and disturbed dopamine and glutamate signalling in the *Striatum* and prefrontal cortex of the spontaneously hypertensive rat model of attention-deficit hyperactivity disorder [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 56(3): 696-707.
- [12] Sterley TL, Howells FM, Russell VA. Genetically determined differences in noradrenergic function: the spontaneously hypertensive rat model [J]. *Brain Res*, 2016, 1641(Pt B): 291-305.
- [13] Dela Peña I, Dela Peña IJ, de la Peña JB, et al. Methylphenidate and atomoxetine-responsive prefrontal cortical genetic overlaps in "impulsive" SHR/NCrl and Wistar rats [J]. *Behav Genet*, 2017, 47(5): 564-580.
- [14] Yuan H, Ni X, Zheng M, et al. Effect of catalpol on behavior and neurodevelopment in an ADHD rat model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109033.
- [15] 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): 88-92, 82.
- [16] Zoratto F, Palombelli GM, Ruocco LA, et al. Enhanced limbic/ impaired cortical-loop connection onto the hippocampus of NHE rats: application of resting-state functional connectivity in a preclinical ADHD model [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 333: 171-178.
- [17] Russell VA. Overview of animal models of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [J]. *Curr Protoc Neurosci*, 2011, 9: 35.
- [18] Oggiano M, Zoratto F, Palombelli G, et al. Striatal dynamics as determinants of reduced gambling vulnerability in the NHE rat model of ADHD [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 100: 109886.
- [19] Ruocco LA, Treno C, Gironi Carnevale UA, et al. Prepuberal intranasal dopamine treatment in an animal model of ADHD ameliorates deficient spatial attention, working memory, amino acid transmitters and synaptic markers in prefrontal cortex, ventral and dorsal striatum [J]. *Amino Acids*, 2014, 46(9): 2105-2122.
- [20] Ruocco LA, Carnevale UA, Treno C, et al. Prepuberal subchronic methylphenidate and atomoxetine induce different long-term effects on adult behaviour and forebrain dopamine, norepinephrine and serotonin in Naples high-excitability rats [J]. *Behav Brain Res*, 2010, 210(1): 99-106.
- [21] Rahi V, Kumar P. Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2021, 81(2): 107-124.
- [22] Yamashita M, Sakakibara Y, Hall FS, et al. Impaired cliff avoidance reaction in dopamine transporter knockout mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 227(4): 741-749.
- [23] Kasahara Y, Kubo Y, Sora I. Analysis of dopamine transporter knockout mice as an animal model of AD/HD [J]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 2013, 33(5-6): 185-189.
- [24] Fox MA, Panessiti MG, Hall FS, et al. An evaluation of the serotonin system and perseverative, compulsive, stereotypical, and hyperactive behaviors in dopamine transporter (DAT) knockout mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 227(4): 685-695.

- [25] Dzirasa K, Santos LM, Ribeiro S, et al. Persistent hyperdopaminergia decreases the peak frequency of hippocampal theta oscillations during quiet waking and REM sleep [J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): e5238.
- [26] Takamatsu Y, Hagino Y, Sato A, et al. Improvement of learning and increase in dopamine level in the frontal cortex by methylphenidate in mice lacking dopamine transporter [J]. *Curr Mol Med*, 2015, 15(3): 245-252.
- [27] Raber J, Mehta PP, Kreifeldt M, et al. Coloboma hyperactive mutant mice exhibit regional and transmitter-specific deficits in neurotransmission [J]. *J Neurochem*, 1997, 68(1): 176-186.
- [28] Liu YS, Dai X, Wu W, et al. The association of *SNAP25* gene polymorphisms in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 2189-2200.
- [29] Hao X, Zhu B, Yang P, et al. *SNAP25* mutation disrupts metabolic homeostasis, steroid hormone production and central neurobehavior [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(2): 166304.
- [30] Ohira K, Kobayashi K, Toyama K, et al. Synaptosomal-associated protein 25 mutation induces immaturity of the dentate granule cells of adult mice [J]. *Mol Brain*, 2013, 6: 12.
- [31] Steffensen SC, Henriksen SJ, Wilson MC. Transgenic rescue of *SNAP-25* restores dopamine-modulated synaptic transmission in the coloboma mutant [J]. *Brain Res*, 1999, 847(2): 186-195.
- [32] Russell VA. Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder [J]. *J Neurosci Methods*, 2007, 161(2): 185-198.
- [33] Jones MD, Williams ME, Hess EJ. Abnormal presynaptic catecholamine regulation in a hyperactive *SNAP-25*-deficient mouse mutant [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001, 68(4): 669-676.
- [34] Jones MD, Hess EJ. Norepinephrine regulates locomotor hyperactivity in the mouse mutant coloboma [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003, 75(1): 209-216.
- [35] 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(1): 206-216.
- [36] Leo D, Gainetdinov RR. Transgenic mouse models for ADHD [J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 354(1): 259-271.
- [37] Breese GR, Knapp DJ, Criswell HE, et al. The neonate-6-hydroxydopamine-lesioned rat: a model for clinical neuroscience and neurobiological principles [J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, 48(1): 57-73.
- [38] Fan HC, Chang YK, Tsai JD, et al. The association between Parkinson's disease and attention-deficit hyperactivity disorder [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720947416.
- [39] Bouchatta O, Manouze H, Bouali-Benazzouz R, et al. Neonatal 6-OHDA lesion model in mouse induces Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)-like behaviour [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15349.
- [40] Serratos IN, Castellanos P, Pastor N, et al. Early expression of the receptor for advanced glycation end products in a toxic model produced by 6-hydroxydopamine in the rat striatum [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 249: 10-18.
- [41] Kostrzewa RM, Brus R, Kalbfleisch JH, et al. Proposed animal model of attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Brain Res Bull*, 1994, 34(2): 161-167.
- [42] 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): 122-124.
- [43] Louth EL, Bignell W, Taylor CL, et al. Developmental ethanol exposure leads to long-term deficits in attention and its underlying prefrontal circuitry [J]. *eNeuro*, 2016, 3(5): ENEURO.0267-ENEURO.0283.
- [44] Polli FS, Scharff MB, Ipsen TH, et al. Prenatal nicotine exposure in mice induces sex-dependent anxiety-like behavior, cognitive deficits, hyperactivity, and changes in the expression of glutamate receptor associated-genes in the prefrontal cortex [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2020, 195: 172951.
- [45] Zhu J, Fan F, McCarthy DM, et al. A prenatal nicotine exposure mouse model of methylphenidate responsive ADHD-associated cognitive phenotypes [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2017, 58: 26-34.
- [46] Zhang L, Levenson CW, Salazar VC, et al. Repetitive mild traumatic brain injury in a perinatal nicotine exposure mouse model of attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Dev Neurosci*, 2021, 43(1): 63-72.
- [47] Miguel PM, Schuch CP, Rojas JJ, et al. Neonatal hypoxia-ischemia induces attention-deficit hyperactivity disorder-like behavior in rats [J]. *Behav Neurosci*, 2015, 129(3): 309-320.
- [48] Miguel PM, Deniz BF, Confortim HD, et al. Methylphenidate administration reverts attentional inflexibility in adolescent rats submitted to a model of neonatal hypoxia-ischemia: predictive validity for ADHD study [J]. *Exp Neurol*, 2019, 315: 88-99.
- [49] Miguel PM, Deniz BF, Confortim HD, et al. Methylphenidate treatment increases hippocampal BDNF levels but does not improve memory deficits in hypoxic-ischemic rats [J]. *J Psychopharmacol*, 2020, 34(7): 750-758.
- [50] Ouchi H, Ono K, Murakami Y, et al. Social isolation induces deficit of latent learning performance in mice: a putative animal model of attention deficit/hyperactivity disorder [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 238: 146-153.
- [51] Matsumoto K, Fujiwara H, Araki R, et al. Post-weaning social isolation of mice: a putative animal model of developmental disorders [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 141(3): 111-118.
- [52] Yates JR, Dama M, Gipson CD, et al. Isolation rearing as a preclinical model of attention/deficit-hyperactivity disorder [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 234(2): 292-298.
- [53] Chierrito D, Villas-Boas CB, Tonin FS, et al. Using cell cultures for the investigation of treatments for attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(10): 916-925.

- [54] Xie HR, Hu LS, Li GY. SH-SY₅Y human neuroblastoma cell line: *in vitro* cell model of dopaminergic neurons in Parkinson's disease [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(8): 1086-1092.
- [55] Zhu M, Tian Y, Zhang H, et al. Methylphenidate ameliorates hypoxia-induced mitochondrial damage in human neuroblastoma SH-SY₅Y cells through inhibition of oxidative stress [J]. Life Sci, 2018, 197: 40-45.
- [56] Xu Z, Yang D, Huang X, et al. Astragaloside IV protects 6-hydroxydopamine-induced SH-SY₅Y cell model of Parkinson's disease via activating the JAK2/STAT3 pathway [J]. Front Neurosci, 2021, 15: 631501.
- [57] Chu J, Han W. Punicalagin exerts beneficial functions in 6-hydroxydopamine-treated SH-SY₅Y cells by attenuating mitochondrial dysfunction and inflammatory responses [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 5905-5913.
- [58] Schmidt AJ, Krieg JC, Hemmeter UM, et al. Impact of plant extracts tested in attention-deficit/hyperactivity disorder treatment on cell survival and energy metabolism in human neuroblastoma SH-SY₅Y cells [J]. Phytother Res, 2010, 24(10): 1549-1553.
- [59] Genro JP, Kieling C, Rohde LA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopaminergic hypotheses [J]. Expert Rev Neurother, 2010, 10(4): 587-601.
- [60] Heckman PRA, Blokland A, van Goethem NP, et al. The mediating role of phosphodiesterase type 4 in the dopaminergic modulation of motor impulsivity [J]. Behav Brain Res, 2018, 350: 16-22.
- [61] Luo Y, Kuang S, Li H, et al. cAMP/PKA-CREB-BDNF signaling pathway in hippocampus mediates cyclooxygenase 2-induced learning/memory deficits of rats subjected to chronic unpredictable mild stress [J]. Oncotarget, 2017, 8(22): 35558-35572.
- [62] Ruiz-DeDiego I, Naranjo JR, Hervé D, et al. Dopaminergic regulation of olfactory type G-protein α subunit expression in the striatum [J]. Mov Disord, 2015, 30(8): 1039-1049.
- [63] 周荣易, 王娇娇, 尤月, 等. 黄芩苷对注意缺陷多动障碍大鼠突触体 ATP 酶和 LDH 的影响及对 AC/cAMP/PKA 信号通路的调控作用 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(5): 576-582.
- [64] Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2019, 182: 22-34.
- [65] Song Y, Lu M, Yuan H, et al. Mast cell-mediated neuroinflammation may have a role in attention deficit hyperactivity disorder (Review) [J]. Exp Ther Med, 2020, 20(2): 714-726.
- [66] Song Y, Yuan H, Chen T, et al. An Shen Ding Zhi Ling alleviates symptoms of attention deficit hyperactivity disorder via anti-inflammatory effects in spontaneous hypertensive rats [J]. Front Pharmacol, 2021, 11: 617581.
- [67] Lin CH, Lin WD, Chou IC, et al. Epilepsy and neurodevelopmental outcomes in children with etiologically diagnosed central nervous system infections: a retrospective cohort study [J]. Front Neurol, 2019, 10: 528.
- [68] Killeen PR. Models of attention-deficit hyperactivity disorder [J]. Behav Processes, 2019, 162: 205-214.
- [69] Killeen PR, Russell VA, Sergeant JA. A behavioral neuroenergetics theory of ADHD [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(4): 625-657.
- [70] Dupuy C, Castelnau P, Mavel S, et al. SHR/NCrl rats as a model of ADHD can be discriminated from controls based on their brain, blood, or urine metabolomes [J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1): 235.
- [71] Todd RD, Botteron KN. Is attention-deficit/hyperactivity disorder an energy deficiency syndrome? [J]. Biol Psychiatry, 2001, 50(3): 151-158.

[收稿日期]2022-05-24