

“安神定志灵”对自发性高血压大鼠行为学及前额叶去甲肾上腺素 $\alpha 2A$ 受体的影响研究

宋宇尘¹ 雷 爽¹ 韩新民² 袁海霞² 周荣易³ 刘 睿²

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029; 2. 南京中医药大学, 江苏南京 210023;
3. 河南中医药大学第一附属医院, 河南郑州 450003)

摘 要 目的: 研究安神定志灵对自发性高血压大鼠(SHR)多动冲动行为及前额叶去甲肾上腺素 $\alpha 2A$ 受体(ADR $\alpha 2A$)的影响。方法: 选择SPF级雄性SHR作为注意缺陷多动障碍(ADHD)模型动物, 随机分为模型组、择思达组(0.045mg/kg)和安神定志灵低、中、高剂量组(6.7、13.4、26.7g/kg), 每组8只, 另设WKY大鼠8只为正常对照1组, SD大鼠8只为正常对照2组。各组分别灌胃药物或生理盐水4周。于灌胃给药第0、7、14、21天进行旷场试验, 观察并比较各组大鼠中央区域活动时间、活动距离及穿格数。末次给药24h后取各组大鼠前额叶, 运用Western blot法检测ADR $\alpha 2A$ 蛋白表达, 运用PCR技术检测ADR $\alpha 2A$ mRNA表达, 运用免疫荧光技术检测ADR $\alpha 2A$ 阳性细胞表达量。结果: 给药前, 模型组、择思达组及安神定志灵各剂量组大鼠中央区域活动时间、活动距离及穿格数均较正常对照1、2组显著升高($P<0.05$)。给药第14、21日, 各给药组大鼠上述指标均较模型组有不同程度的降低, 以择思达组和安神定志灵中剂量组最为明显($P<0.05$); 给药第28天, 各给药组大鼠上述指标均较模型组明显降低($P<0.05$)。模型组大鼠前额叶ADR $\alpha 2A$ 蛋白表达、mRNA表达及阳性细胞表达量均显著低于正常对照1、2组($P<0.05$); 与模型组比较, 择思达组及安神定志灵低剂量组ADR $\alpha 2A$ 蛋白表达、mRNA表达及阳性细胞表达量显著升高($P<0.05$), 此2组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 安神定志灵能调控SHR自发活动性及多动、冲动行为, 其中中剂量可较早发挥作用, 低剂量可显著改善SHR前额叶ADR $\alpha 2A$ 的表达, 达到控制ADHD临床症状的目的。

关键词 安神定志灵; 注意缺陷多动障碍; 旷场试验; 去甲肾上腺素 $\alpha 2A$ 受体; 大鼠; 雄性; 实验研究

中图分类号 R289.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)12-0081-05

基金项目 国家自然科学基金青年科学基金项目(81503614); 国家自然科学基金面上项目(81674023)

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)又称为儿童多动症, 是儿童时期常见的神经发育障碍性及行为异常性疾病, 主要临床表现为与年龄不相符的注意力不集中及多动、冲动, 约65%的患者症状可持续到成年, 或仅达到部分缓解。本病可造成高犯罪率, 甚至因意外和药物滥用引起高死亡率^[1]。ADHD的发病机制目前仍未明确, 治疗ADHD的常用药物为哌甲酯和择思达, 但因其厌食、嗜睡、肝功能损伤、停药后反跳等不良反应限制了它们的广泛应用。中医药治疗本病近年来受到患儿家长的青睐。安神定志灵是南京中医药大学韩新民教授治疗儿童多动症心肝火旺证的经验方, 经长期观察, 此方具有清肝泻火、豁痰开窍、养心安神、平调阴阳的功效, 临床疗效和安全性均较好^[2]。ADHD是一种以症状为诊断依据的疾病, 目前使用的模型动物主要有基因遗传学模型、神经损毁

模型、正常动物中的人工筛选模型三大类。自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)是目前国内外最为广泛应用的、满意度最高的ADHD模型动物, 在4~10周龄表现ADHD的核心症状, 而高血压在12周龄才出现。SHR具有多巴胺、去甲肾上腺素含量和功能的异常, 与ADHD发病机制中接受最为广泛的多巴胺缺陷理论相符。且此模型易于获得, 不需人工造模, 具有天然对照WKY大鼠, 稳定性较好^[3]。因此我们在此次研究中选择SHR作为模型动物。而WKY大鼠可能表现抑郁样特性, 因此加入Sprague-Dawley(SD)大鼠共同作为正常对照组^[4]。课题组前期研究表明, 安神定志灵能够升高ADHD模型动物前额叶及纹状体去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)含量^[5], 但对NE受体及其受体与多动冲动等ADHD核心症状的关系尚不明确。为进一步探讨ADHD

与NE受体的关系,课题组以去甲肾上腺素 α 2A受体(α 2A adrenergic receptor, ADR α 2A)为切入点,结合旷场试验探讨安神定志灵的药效机制。

1 实验材料

1.1 动物 SPF级雄性SHR40只,雄性WKY大鼠8只,雄性SD大鼠8只,3周龄,体重(76.7 ± 7.3)g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号:SCCK(京)2012-0001。自由饮食进水,适应性饲养7d。

1.2 药物 安神定志灵由醋南柴胡6g、黄芩10g、远志6g、连翘10g、石菖蒲10g、郁金10g、天竺黄10g、钩藤10g、决明子10g、当归10g、生地黄10g、益智仁10g组成,全部药材同批次购自南京中医药大学国医堂中药房。中药煎剂按课题组前期研究的水提取工艺制备^[6]。采用旋转蒸发器将药液分别浓缩至0.45、0.89、1.78g/mL(低、中、高剂量)。盐酸托莫西汀胶囊(择思达, strattera, 美国LILLY DEL CARIBE Inc公司,进口药品注册证号H20110150,40mg/片)加生理盐水配置成0.67mg/mL的混合液,4℃保存备用,每日灌胃前恢复至室温。

1.3 主要试剂 β -actin抗体(美国Abcam公司, ab5694);Anti- α 2A Adrenergic Receptor antibody(ImmunoWay, YT0298);荧光二抗(Thermo Fisher Scientific公司);BCA试剂盒(Thermo,批号23227);ECL化学发光底物(Thermo,批号32109);Trizol,逆转录试剂盒,实时荧光定量PCR(Real-time PCR)试剂盒(Takara,批号分别为9109、RR036A、RR820A);PBS缓冲液(每升中含8g NaCl,0.2g KCl,1.44g Na_2HPO_4 ,0.24g KH_2PO_4 ,pH调至7.4)。

1.4 主要仪器 旷场试验设备购自北京硕林苑科技有限公司,设备包括黑色旷场试验箱(100cm $\times$ 100cm $\times$ 30cm),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);德国Retsch MM400球磨机;Eppendorf 5427R离心机;Trans-Blot SD型蛋白半干转印仪,ChemiDoc MP型凝胶成像系统,美国Bio Rad公司;Light Cycle型DNA荧光定量分析仪(德国Roche公司);Quantsstudio7型荧光PCR仪(美国Life公司);樱花全自动真空组织脱水机。

1.5 Real-time PCR引物合成 引物序列依据Gen-Bank公布的序列进行设计,引物设计由上海生工生物工程有限公司负责完成,本实验所用引物详情见表1。

表1 引物序列

基因	上游引物(F)	下游引物(R)
ADR α 2A	5'-CCTCTTCCTGGTGTCTCTGG-3'	5'-GTGCCAGGTACACACCACAC-3'
GAPDH	5'-GACATGCCGCTGGAGAAAC-3'	5'-AGCCCAGGATGCCCTTTAGT-3'

2 实验方法

2.1 分组与给药 依据随机数字表将40只SHR随机分为5组,每组8只,即模型组、择思达组(0.045mg/kg)和安神定志灵低、中、高剂量组(6.7、13.4、26.7g/kg)。另取8只WKY大鼠设为正常对照1组,8只SD大鼠设为正常对照2组。安神定志灵中剂量等同于临床等效剂量,大鼠灌胃剂量根据体表面积换算而得^[7]。每日8:00称重,根据动物体质量调整灌胃量,大鼠灌胃量为1.5mL/100g。正常对照组和模型组均以等量生理盐水灌胃,各给药组分别以对应剂量药品灌胃,每日2次,持续4周。

2.2 旷场试验 运用小动物行为活动记录分析系统将旷场试验箱底部分为25cm $\times$ 25cm的16个方格。旷场试验于白天9:00~17:00进行,将大鼠轻柔置于试验箱中央区域,电脑软件统计大鼠的中央区域活动距离、中央区域活动时间、穿格数,摄像头跟踪描绘大鼠运动轨迹。大鼠于灌胃给药第0、7、14、21、28天分别进行1次旷场试验,每次5min。每只大鼠试验结束后,清除粪便,消毒液清洗试验箱底部及内壁,用75%酒精擦拭,风扇吹干后放入下一只。

2.3 材料收集 末次给药24h后每组随机选取5只大鼠,断头处死,冰上迅速分离大鼠前额叶,分成两部分,分别置于冻存管中液氮保存,所有大鼠取材结束后将冻存管转移至-80℃冰箱保存,以备检测ADR α 2A蛋白及mRNA表达。免疫荧光样品制备:末次给药24h后取剩下的3只大鼠,10%水合氯醛腹腔注射麻醉,4%多聚甲醛灌注固定,灌注完毕取出脑组织,分离前额叶,置4℃、4%多聚甲醛中固定过夜,放入30%蔗糖溶液中沉底。

2.4 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测前额叶ADR α 2A蛋白表达 取前额叶组织加入裂解混合液200 μ L,冰上裂解30min后,离心取上清,按照BCA试剂盒操作说明提取蛋白,测定浓度、蛋白变性。按照实验操作步骤制胶、上样、电泳、转膜,5%BSA室温封闭2h。分别加入兔源ADR α 2A一抗(1:1000)4℃孵育8h,羊抗兔二抗(1:3000)室温孵育2h,冲洗条带3次,每次10min,ChemiDoc MP凝胶成像系统曝光。Bio-Red Image Lab 5.1软件分析各泳道条带灰度值,以 β -actin为参照,以目的蛋白灰度值/ β -actin

灰度值表述目的蛋白的相对表达量。

2.5 Real-time PCR检测ADR α 2A mRNA表达 取另一部分前额叶组织提取总RNA,参照逆转录试剂盒操作逆转录为cDNA,96孔板加样,离心,放入Quantsstudio7型荧光PCR仪进行PCR试验,反应条件:37℃ 15min,85℃ 5s。Real-time PCR参照说明书进行,扩增条件95℃ 30s,95℃ 5s,60℃ 20s,循环40次,同时做溶解曲线,重复3次,实验结果取RQ值进行分析。

2.6 免疫荧光法检测前额叶ADR α 2A表达 取前额叶组织石蜡包埋后切片,切片常规脱蜡至水,PBS洗3次,每次5min,抗原修复,用蒸馏水或PBS配置新鲜的3% H_2O_2 室温封闭10min,蒸馏水洗1次,PBS洗5min,甩去多余液体滴加一抗,室温下孵育60min或4℃过夜(过夜后在37℃复温45min),PBS洗3次每次5min,滴加1:200稀释的Alexa Fluor488、594荧光标记第二抗体,室温避光作用1h,倾去多余的二抗,PBS缓冲液漂洗2次,每遍5min,加入DAPI室温作用5~10min,抗淬灭封片剂封片,在荧光显微镜下观察。

2.7 统计学方法 采用Graphpad 6统计软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用LSD和Dunnett法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 各组大鼠给药后各时点旷场试验中央区域活动距离、活动时间和穿格数比较 实验第0天,与正常对照1组及正常对照2组比较,模型组、择思达组及安神定志灵各剂量组大鼠中央区域活动距离、活动时间和穿格数均显著升高($P < 0.05$)。实验第7天,与模型组比较,择思达组及安神定志灵各剂量组上述指标均无统

计学差异($P > 0.05$)。其他时点各组间比较结果见表2~表4。同一时点,上述各指标安神定志灵各剂量组组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2 各组大鼠前额叶ADR α 2A蛋白表达比较 见图1-a。

3.3 各组大鼠前额叶ADR α 2A mRNA水平比较 见图1-b。

3.4 各组大鼠前额叶ADR α 2A阳性细胞表达量比较 见图1-c、图2。

表2 各组大鼠给药后各时点旷场试验中央区域活动距离比较($\bar{x} \pm s$) m

组别	动物数(只)	第0天	第7天	第14天	第21天	第28天
正常对照1组	8	1.18 $\pm$ 0.58	1.52 $\pm$ 0.65	1.07 $\pm$ 0.29	1.35 $\pm$ 0.18	1.07 $\pm$ 0.81
正常对照2组	8	1.84 $\pm$ 0.16	1.15 $\pm$ 0.05	0.82 $\pm$ 0.03	1.70 $\pm$ 0.56	1.09 $\pm$ 0.74
模型组	8	7.00 $\pm$ 2.28 [*] Δ	6.78 $\pm$ 0.86 [*] Δ	6.67 $\pm$ 0.59 [*] Δ	7.04 $\pm$ 2.26 [*] Δ	7.66 $\pm$ 1.53 [*] Δ
择思达组	8	6.18 $\pm$ 1.26	5.11 $\pm$ 0.13	3.48 $\pm$ 0.74 [#]	3.31 $\pm$ 1.26 [#]	3.41 $\pm$ 0.99 [#]
安神定志灵低剂量组	8	6.70 $\pm$ 0.90	4.86 $\pm$ 0.38	4.36 $\pm$ 1.37 [#]	3.32 $\pm$ 0.05 [#]	3.35 $\pm$ 0.36 [#]
安神定志灵中剂量组	8	7.32 $\pm$ 1.42	5.99 $\pm$ 1.43	4.48 $\pm$ 0.22 [#]	3.19 $\pm$ 0.75 [#]	2.58 $\pm$ 1.41 [#]
安神定志灵高剂量组	8	6.12 $\pm$ 2.08	6.39 $\pm$ 1.79	4.63 $\pm$ 0.30 [*] Δ	4.61 $\pm$ 1.52 [*] Δ	3.24 $\pm$ 1.52 [#]

注:与正常对照1组比较,* $P < 0.05$;与正常对照2组比较, $\Delta P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$;与择思达组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表3 各组大鼠给药后各时点旷场试验中央区域活动时间比较($\bar{x} \pm s$) s

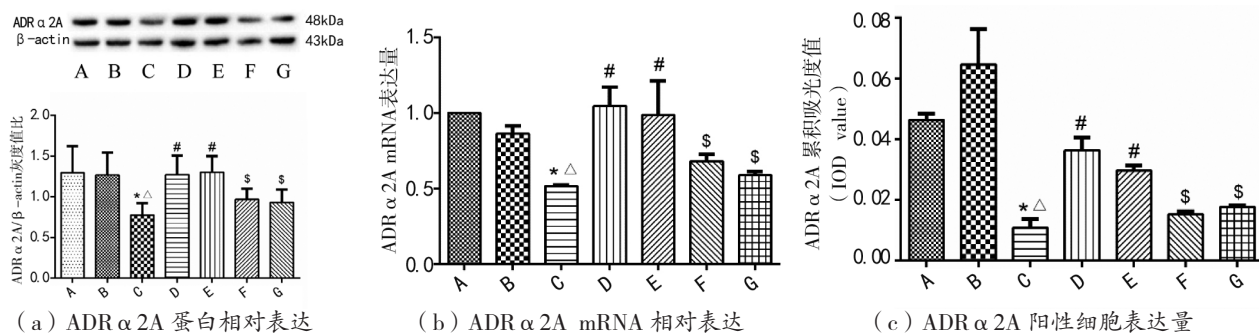
组别	动物数(只)	第0天	第7天	第14天	第21天	第28天
正常对照1组	8	5.27 $\pm$ 0.81	1.60 $\pm$ 0.77	2.33 $\pm$ 0.32	2.43 $\pm$ 0.88	3.90 $\pm$ 0.20
正常对照2组	8	4.67 $\pm$ 0.88	5.53 $\pm$ 0.85	4.03 $\pm$ 0.64	1.80 $\pm$ 0.12	2.67 $\pm$ 0.50
模型组	8	36.27 $\pm$ 6.87 [*] Δ	36.90 $\pm$ 4.25 [*] Δ	39.97 $\pm$ 4.17 [*] Δ	35.13 $\pm$ 4.98 [*] Δ	38.80 $\pm$ 5.22 [*] Δ
择思达组	8	35.67 $\pm$ 4.37	25.03 $\pm$ 5.34	24.50 $\pm$ 1.82 [#]	17.23 $\pm$ 3.34 [#]	13.07 $\pm$ 1.50 [#]
安神定志灵低剂量组	8	36.20 $\pm$ 4.48	21.43 $\pm$ 2.08	26.67 $\pm$ 2.92 [*] Δ	20.90 $\pm$ 3.07 [#]	16.43 $\pm$ 3.48 [#]
安神定志灵中剂量组	8	38.73 $\pm$ 4.92	21.23 $\pm$ 3.92	19.37 $\pm$ 4.63 [#]	19.33 $\pm$ 4.69 [#]	12.83 $\pm$ 2.86 [#]
安神定志灵高剂量组	8	36.23 $\pm$ 6.15	25.63 $\pm$ 3.48	32.40 $\pm$ 4.10 [*] Δ	22.67 $\pm$ 5.85 [*] Δ	14.10 $\pm$ 3.23 [#]

注:与正常对照1组比较,* $P < 0.05$;与正常对照2组比较, $\Delta P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$;与择思达组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表4 各组大鼠给药后各时点旷场试验穿格数比较($\bar{x} \pm s$) 格

组别	动物数(只)	第0天	第7天	第14天	第21天	第28天
正常对照1组	8	21.33 $\pm$ 4.57	18.00 $\pm$ 2.17	18.33 $\pm$ 6.03	17.00 $\pm$ 3.85	11.00 $\pm$ 3.61
正常对照2组	8	20.00 $\pm$ 3.17	10.33 $\pm$ 2.43	21.33 $\pm$ 3.15	13.67 $\pm$ 4.04	15.00 $\pm$ 4.46
模型组	8	137.00 $\pm$ 37.80 [*] Δ	118.33 $\pm$ 5.69 [*] Δ	126.00 $\pm$ 11.0 [*] Δ	127.67 $\pm$ 5.13 [*] Δ	127.33 $\pm$ 11.15 [*] Δ
择思达组	8	146.00 $\pm$ 11.53	123.00 $\pm$ 24.58	98.33 $\pm$ 4.04 [#]	84.00 $\pm$ 13.87 [#]	92.00 $\pm$ 14.58 [#]
安神定志灵低剂量组	8	130.33 $\pm$ 30.29	106.33 $\pm$ 5.51	111.00 $\pm$ 6.93 [*] Δ	85.33 $\pm$ 12.22 [#]	53.33 $\pm$ 8.02 [#]
安神定志灵中剂量组	8	124.33 $\pm$ 3.51	113.00 $\pm$ 19.08	102.00 $\pm$ 2.65 [#]	84.67 $\pm$ 2.89 [#]	75.33 $\pm$ 3.79 [#]
安神定志灵高剂量组	8	127.00 $\pm$ 23.39	104.67 $\pm$ 2.31	108.33 $\pm$ 8.08 [*] Δ	97.33 $\pm$ 24.50 [*] Δ	69.00 $\pm$ 17.58 [#]

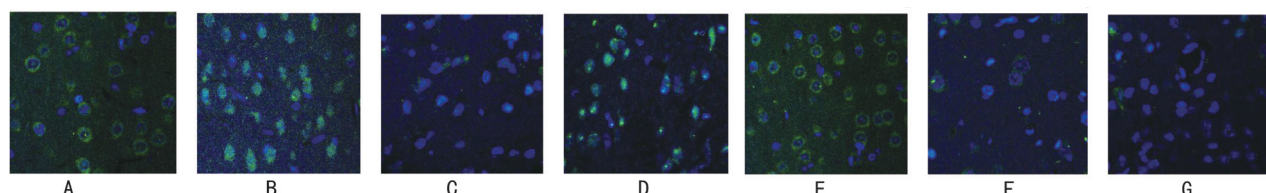
注:与正常对照1组比较,* $P < 0.05$;与正常对照2组比较, $\Delta P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$;与择思达组比较, $\Delta P < 0.05$ 。



(a) ADR α2A 蛋白相对表达 (b) ADR α2A mRNA 相对表达 (c) ADR α2A 阳性细胞表达量
A- 正常对照 1 组; B- 正常对照 2 组; C- 模型组; D- 择思达组; E- 安神定志灵低剂量组; F- 安神定志灵中剂量组; G- 安神定志灵高剂量组。

与正常对照 1 组比较, * $P < 0.05$; 与正常对照 2 组比较, $\Delta P < 0.05$; 与模型组比较, # $P < 0.05$; 与择思达组比较, \$ $P < 0.05$ 。安神定志灵低剂量组与择思达组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

图 1 各组大鼠前额叶 ADR α2A 蛋白、mRNA、阳性细胞表达比较



A- 正常对照 1 组; B- 正常对照 2 组; C- 模型组; D- 择思达组; E- 安神定志灵低剂量组; F- 安神定志灵中剂量组; G- 安神定志灵高剂量组。

图 2 各组大鼠前额叶 ADR α2A 阳性细胞表达 (DAPI 染色, $\times 400$)

4 讨论

有研究表明,前额叶皮质的形态和功能障碍与 ADHD 的发生关系密切,该区域受皮质下系统调节,包括去甲肾上腺素能、多巴胺能、胆碱能、血清素能和组胺能通路。除了经典的多巴胺 (dopamine, DA) 缺陷假说外,去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 系统的异常也与 ADHD 相关,且作用于 NE 系统的药物能够改善 ADHD 症状^[8],如临床常用的盐酸托莫西汀 (择思达) 是一种选择性 NE 再摄取抑制剂。

动物行为学——旷场试验常用于评价动物的自发活动性、探索行为、焦虑状态。动物在旷场中的穿格数被用来评价自主活动性,中央区域活动时间、活动距离用以评价动物的焦虑状态,也可侧面反映动物的多动、冲动行为^[9]。本实验通过旷场试验发现 SHR 存在自主活动过多及焦虑样行为,而 WKY 大鼠和 SD 大鼠相比在穿格数和中央区域活动时间、活动距离方面并没有统计学差异,说明 WKY 大鼠作为对照组及 SHR 作为模型组合理性尚可。

脑内 NE 神经元可调节注意力、学习记忆、情绪等。有学者提出,除了被熟知的多巴胺系统,NE 系统异常也与 ADHD 的发生密切相关^[10]。NE 通过不同的受体和信号通路调控前额叶皮质的功能,其受体包括 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 β 三类肾上腺素受体。NE 对 $\alpha 2$ 受体有

高亲和性。 $\alpha 2$ 肾上腺素受体包括 $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$ 、 $\alpha 2C$ 三种亚型, $\alpha 2A$ 肾上腺素受体在前额叶分布广泛^[11],而前额叶功能障碍在 ADHD 的发生中有着重要意义。有研究指出,激动突触后 ADR $\alpha 2A$ 可以改善 SHR 大鼠的注意力和认知功能^[12],且盐酸托莫西汀 (ATX) 和盐酸哌醋甲酯 (MPH) 可以通过激动 ADR $\alpha 2A$ 发挥作用^[13],提示 ADR $\alpha 2A$ 表达降低可能是 ADHD 发病机制之一,改善 ADR $\alpha 2A$ 表达可能是药物治疗 ADHD 的潜在靶点。

安神定志灵方中黄芩、连翘清心泻火,醋柴胡、郁金疏肝解郁,决明子清肝平肝、泄热通便,天竺黄清无形之痰,石菖蒲豁痰开窍,钩藤息风止痉,当归养血活血,生地滋补肝肾之阴,益智仁补肾益智,远志祛痰开窍、宁心安神。诸药合用使心火清,肝阳平,肝肾得补,阴阳得调,安神定志,改善多动、注意力不集中等症^[14]。本实验结果表明,择思达与安神定志灵各剂量对 SHR 旷场试验中央区域活动距离、活动时间及穿格数均有积极的调节作用,在给药 28d 时各治疗组上述指标比较无统计学差异,说明安神定志灵未见剂量依赖性,且效果与择思达相当。择思达组及安神定志灵中剂量组在治疗 14d 即发挥作用,安神定志灵低剂量组在治疗 21d 开始发挥作用,而高剂量组在治疗 28d 才显示出对 SHR 行为学的调

节作用。提示安神定志灵中剂量(临床等效剂量)发挥作用更快,高剂量发挥作用较晚,可能与药物浓度过大致吸收率降低有关。而长时间用药后,不同剂量安神定志灵对SHR多动冲动症状的改善效果无差异。

本研究结果表明,SHR前额叶 $\text{ADR}\alpha 2\text{A}$ 表达降低,择思达和安神定志灵能够激动SHR前额叶 $\text{ADR}\alpha 2\text{A}$ 而发挥效应,其中安神定志灵低剂量组效应最为明显,与旷场试验结果不完全一致。其可能的原因是安神定志灵通过其他途径影响多动冲动行为及焦虑样状态。而安神定志灵对行为学及 $\text{ADR}\alpha 2\text{A}$ 的作用与择思达相比未见显著差异($P>0.05$),提示安神定志灵药效与择思达相似。本次实验结果再次证实了中药复方安神定志灵对前额叶神经环路的有益作用,进一步挖掘了安神定志灵的调控机制,间接拓展了儿童多动症心肝火旺证的理论体系,有利于复方安神定志灵的更广泛应用。此次实验只对NE的一种受体进行了研究,对其他受体亚型及NE的合成、释放过程中的相关因子未进行研究。且DA和NE作为前额叶皮质功能行使中两种重要的神经递质,二者之间是否存在某种联系,二者在合成、清除受体方面是否相互影响,安神定志灵在这些方面的调控机制,都待我们下一步进行探索。

参考文献

- [1] THAPAR A, COOPER M. Attention deficit hyperactivity disorder[J]. Lancet, 2016, 387 (10024): 1240.
- [2] 韩新民, 朱先康. 安神定志灵治疗儿童多动症58例临床观察[J]. 河北中医, 2004, 26 (12): 898.
- [3] 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.
- [4] 周荣易, 王娇娇, 韩新民. 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[J]. 中国实验动物学报, 2017, 25 (4): 380.
- [5] 雷爽, 苗竞, 韩新民, 等. 安神定志灵对自发性高血压大鼠前额叶、纹状体多巴胺和去甲肾上腺素含量的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44 (2): 411.
- [6] 王店云, 单进军, 韩新民. 正交试验法优选安神定志灵的水提取工艺[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41 (6): 1249.
- [7] REAGAN-SHAW S, NIHAL M, AHMAD N. Dose translation from animal to human studies revisited[J]. FASEB J, 2008, 22 (3): 659.
- [8] VIGGIANO D, RUOCCO L A, ARCIERI S, et al. Involvement of norepinephrine in the control of activity and attentive processes in animal models of attention deficit hyperactivity disorder[J]. Neural Plast, 2004, 11 (1/2): 133.
- [9] 王维刚, 刘震泽, 吴文婷, 等. 旷场实验在小鼠行为分析中的应用[J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33 (11): 1191.
- [10] CLARK K L, NOUDOOST B. The role of prefrontal catecholamines in attention and working memory[J]. Front Neural Circuits, 2014, 8 (4): 1.
- [11] ARNSTEN A F, SCAHILL L, FINDLING R L. Alpha2-Adrenergic receptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: emerging concepts from new data[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2007, 17 (4): 393.
- [12] KAWAURA K, KARASAWA J, CHAKI S, et al. Stimulation of postsynapse adrenergic $\alpha 2\text{A}$ receptor improves attention/cognition performance in an animal model of attention deficit hyperactivity disorder[J]. Behav Brain Res, 2014, 270: 349.
- [13] ARNSTEN A F, PLISZKA S R. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2011, 99 (2): 211.
- [14] 韩新民. 儿童多动症心肝火旺证探析[J]. 中医儿科杂志, 2006, 2 (1): 11.

第一作者: 宋宇尘(1992—), 女, 博士研究生, 从事小儿精神神经系统疾病研究。

通讯作者: 雷爽, 医学博士。leishuanghaohao@126.com

收稿日期: 2019-03-17

编辑: 吴宁

砥砺前行谱写新时代中医药华章