

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.13.002

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.r.20230510.1628.009.html\(2023-05-11\)](https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.r.20230510.1628.009.html(2023-05-11))

卡托普利对注意缺陷多动障碍模型大鼠行为学及神经递质的影响*

白娟¹,徐梦月²,李宏宝³

(1. 西安交通大学第一附属医院麻醉手术部/脑科学中心,西安 710061;2. 陕西中医药大学第二临床医学院,陕西咸阳 712000;3. 西安交通大学基础医学院,西安 710061)

[摘要] **目的** 探讨卡托普利对注意缺陷多动障碍(ADHD)模型大鼠行为学及神经递质水平的影响。

方法 取 4 周龄 WKY 大鼠及自发性高血压大鼠(SHR)分为阴性对照组(WKY 组)、模型组(SHR 组)、卡托普利组(CAP 组),其中 CAP 组采用 50 mg/kg 卡托普利灌胃处理。4 周后检测大鼠行为学(自发活动开场实验、高架十字迷宫、Morris 水迷宫)及神经递质[多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)]水平。

结果 自发活动开场实验结果显示,SHR 组和 CAP 组总路程、中央路程较 WKY 组增加,而 CAP 组总路程较 SHR 组减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高架十字迷宫结果显示,SHR 组开放臂进入次数比例及开放臂停留时间比例较 WKY 组增多,而 CAP 组较 SHR 组减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Morris 水迷宫结果显示,SHR 组、CAP 组穿越平台次数和目标象限时间较 WKY 组增多,且 CAP 组多于 SHR 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。SHR 组 DA 水平较 WKY 组明显降低,而 CAP 组 DA 水平较 SHR 组明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 卡托普利可改善 SHR 大鼠 ADHD 症状。

[关键词] 卡托普利;注意缺陷多动障碍;行为学;去甲肾上腺素;5-羟色胺;多巴胺

[中图法分类号] R748 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)13-1926-06

Effects of captopril on behavior and neurotransmitters in model rats with attention deficit hyperactivity disorder*

BAI Juan¹, XU Mengyue², LI Hongbao³

(1. Department of Anesthesiology and Surgery/Center for Brain Science, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 2. Second Clinical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 3. School of Basic Medical Sciences, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of captopril on the behavioristics and neurotransmitter level in the model rat with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Methods Four-week-old WKY rats and spontaneous hypertensive rats (SHR) were divided into the negative control group (WKY), model group (SHR) and captopril group (SHR+CAP). The captopril group was treated with 50 mg/kg captopril by gavage. The rat behavioristics (spontaneous activity opening experiment, elevated cross maze, Morris water maze) and neurotransmitter levels [dopamine (DA), noradrenaline (NE) and 5-hydroxytryptamine (5-HT)] were detected after 4 weeks. **Results** The results of spontaneous activity opening experiment showed that the total distance and central distance in the SHR+CAP group were increased compared with the WKY group, while the total distance in the CAP group was decreased compared with the SHR group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The elevated cross maze results showed that the proportion of open arm entry times and the proportion of open arm residence time in the SHR group were increased compared with those in the WKY group, while the CAP group was decreased compared with that in the SHR group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The Moris water maze results showed that the number of crossing platform and target quadrant time in the SHR group and CAP group were increased compared with those in the WKY group, moreover the CAP group was more than the SHR group, and the differences was statistically significant ($P < 0.05$). The DA level in the SHR group was significantly decreased compared

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82004083);西安交通大学第一附属医院科研发展基金项目(2021ZXY-19)。 作者简介:白娟(1987-),助理研究员,博士,主要从事心血管疾病预防研究。

with that in the WKY group, while the DA level in the CAP group was significantly increased compared with that in the SHR group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Captopril could improve the ADHD symptoms in SHR rats.

[Key words] captopril; attention deficit hyperactivity disorder; behavioristics; noradrenaline; 5-hydroxytryptamine; dopamine

多动症又名注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD),是学龄期儿童常见的神经发育障碍性疾病。流行病学研究结果显示青少年 ADHD 患病率为 5%~7%^[1]。ADHD 主要表现为过度活动、注意力不集中、情绪不稳定,易冲动等,病因目前尚未明确,涉及遗传因素、心理因素、社会因素、围生期情况、家庭情况、营养状况等^[2-3]。大量研究显示,单胺类神经递质如多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的代谢异常是 ADHD 发病的重要病理基础^[4-5]。部分中枢兴奋药及抗抑郁药可通过影响神经递质代谢进而改善 ADHD 症状^[6-7]。新近研究表明,脑肾素-血管紧张素系统(brain renin angiotensin system, BRAS)可调节运动及认知功能,其中抑制 BRAS 可改善包括阿尔兹海默病、创伤性脑损伤模型等多种中枢疾病模型的认知功能^[8-10]。血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)卡托普利可改善神经激肽-1 受体(neurokinin-1 receptors, NK-1R)敲除小鼠 ADHD 样症状^[11],本研究观察卡托普利对于 ADHD 大鼠模型行为学及神经递质 DA、NE、5-HT 的影响,探讨卡托普利改善 ADHD 症状的可能机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

4 周龄 Wistar-Kyoto(WKY)大鼠及自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)购于北京维通利华实验动物有限公司,所有实验动物遵循国家制定的有关实验动物保护和指南,并通过西安交通大学实验动物伦理委员会批准。大鼠饲养于明暗交替 12 h/12 h、温度 20~22 °C、相对湿度(50±10)%的无特殊病原体(specific pathogen free, SPF)级动物房,自由摄食饮水。盐酸卡托普利购自美国 Sigma-Aldrich 公司。

1.2 方法

1.2.1 分组与处理

大鼠适应 3 d 后,分为阴性对照组(WKY 组)、模型组(SHR 组)、卡托普利组(CAP 组),每组 10 只,其中 WKY 组采用 WKY 大鼠,SHR 组采用 SHR 大鼠,CAP 组大鼠采用 SHR 大鼠,并每天给予 50 mg/kg 卡托普利灌胃处理,共 4 周,给药剂量参照文献^[12]。WKY 组、SHR 组给予等体积(10 mL/kg)的生理盐

水灌胃。

1.2.2 大鼠行为学检测

(1)自发活动开场实验。自发活动开场实验箱为黑色,大小 100 cm×100 cm×40 cm,运用小动物行为活动记录分析系统记录大鼠活动轨迹。实验当天提前 5 min 将测试大鼠放置到实验房间以适应房间环境;随后将大鼠放入自发活动开场实验箱的中心处,电脑软件统计大鼠的运动距离、中心运动距离等数据。每只动物实验结束后清除动物粪便,然后用 75%乙醇擦拭,排除气味干扰。(2)高架十字迷宫。高架十字迷宫由 2 个开放臂(50 cm×10 cm)和 2 个闭合臂(50 cm×10 cm×40 cm)组成。测试时将大鼠放置在中央区,头朝开放臂方向。记录 5 min 内活动指标:开放臂进入次数(必须 2 只前爪进入臂内)、开放臂停留时间,记录百分比。(3)Morris 水迷宫。对各组大鼠认知能力检测 5 d,第 1~4 天主要包括定位航行实验,将平台定在低于水面 2 cm,每天进行 4 次检测,将大鼠从水迷宫 4 个象限面向池壁放入水,限定大鼠在 120 s 寻找并爬上平台躲避 10 s;如在规定的时间内未能找到平台躲避则将其引导平台躲避,平台躲避时间为 20 s,记录大鼠在 120 s 寻找到平台的逃避潜伏期时间。每 2 次训练间的最短时间间隔为 10 min。第 5 天进行空间探索实验,撤去装置内的平台,记录在 90 s 内大鼠经过原平台位置的次数及目标象限停留的时间。大鼠认知能力检测期间,池中水温控制在(22±1)°C。摄像机头安装在水池正上方约 1 m 处。

1.2.3 大鼠神经递质检测

行为实验完成后,用 3%戊巴比妥钠麻醉断头处死大鼠,根据大鼠脑立体定位图,冰台上快速剖取大脑,分离出前额叶皮质,冰生理盐水清洗,滤纸吸干表面水分。精密称取一定量的组织标本,记录质量,加入 250 μL 甲醇(含 0.1%甲酸),漩涡震荡 1 min,匀浆 3 min。高速离心 14 000 r/min,离心 10 min,取上清液进样分析。采用 Q Exactive 高分辨质谱系统和 UltiMate 3000 RS 色谱分离系统进行 LC-MS/MS 检测分析;各分析物的色谱图采集和积分由软件 Xcalibur 4.0(美国 Thermo Fisher 公司)进行处理,以 1/X² 为加权系数进行线性回归。色谱条件:采用 Waters T3 150.0 mm×2.1 mm 3 μm 色谱柱进行代谢物分离。流动相包括 0.1%甲酸的水溶液(A)和甲酸乙腈(B),

采用梯度分离(0.3 mL/min),进样量 5 μ L。0 min, 2% B; 0.5 min, 2% B; 6.0 min, 98% B; 9.0 min, 98% B; 9.3 min, 2% B; 10.0 min, 2% B。质谱条件:电喷雾电离源,正负离子切换扫描,选择反应检测,扫描范围 50.0~500.0 m/z,电喷雾电压 3.2 kV(正),毛细管温度 300 $^{\circ}$ C,碰撞气为高纯氩气(纯度 \geq 99.999%),鞘气为氮气(纯度 \geq 99.999%),40 Arb 辅助气为氮气(纯度 \geq 99.999%),350 $^{\circ}$ C,数据采集时间 10.0 min。标准曲线绘制:精密称取各标准品适量,配制为 2.00 mg/mL 的储备液备用。用 0.1% 甲酸甲醇依次稀释成一系列浓度梯度的标准曲线工作溶液。以质谱峰面积为纵坐标,浓度为横坐标,绘制线性回归标准曲线。将样品的质谱峰面积代入标准曲线的线性方程中,计算浓度,并以样品实际重量进行校正。该方法检测 DA、NE、5-HT 定量下限分别为 2、20、0.5 ng/mL。精密度相对标准偏差 5% 以内。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卡托普利对 SHR 大鼠自发性活动的影响

SHR 组和 CAP 组总路程、中央路程较 WKY 组

增加,CAP 组总路程较 SHR 组减少,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1、图 1。

表 1 大鼠自发活动开场实验结果比较($n=10, \bar{x} \pm s, \text{mm}$)

组别	总路程	中央路程
WKY 组	21 448.0 \pm 998.6	1 833.0 \pm 80.7
SHR 组	30 936.0 \pm 1 310.0 ^a	2 574.0 \pm 246.6 ^a
CAP 组	26 766.0 \pm 1 197.0 ^{ab}	2 797.0 \pm 166.0 ^a

^a: $P < 0.05$,与 WKY 组比较;^b: $P < 0.05$,与 SHR 组比较。

2.2 卡托普利对 SHR 大鼠冲动行为的影响

SHR 组开放臂进入次数比例及开放臂停留时间比例较 WKY 组增多,CAP 组较 SHR 组减少,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2、图 2。

2.3 卡托普利对 SHR 大鼠学习记忆的影响

SHR 组、CAP 组穿越平台次数和目标象限时间较 WKY 组增多,且 CAP 组多于 SHR 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 大鼠高架十字迷宫实验结果比较($n=10, \bar{x} \pm s, \%$)

组别	开放臂进入次数比例	开放臂停留时间比例
WKY 组	42.8 \pm 2.9	25.0 \pm 4.5
SHR 组	58.6 \pm 1.5 ^a	55.4 \pm 3.1 ^a
CAP 组	47.2 \pm 2.6 ^b	31.3 \pm 3.5 ^b

^a: $P < 0.05$,与 WKY 组比较;^b: $P < 0.05$,与 SHR 组比较。

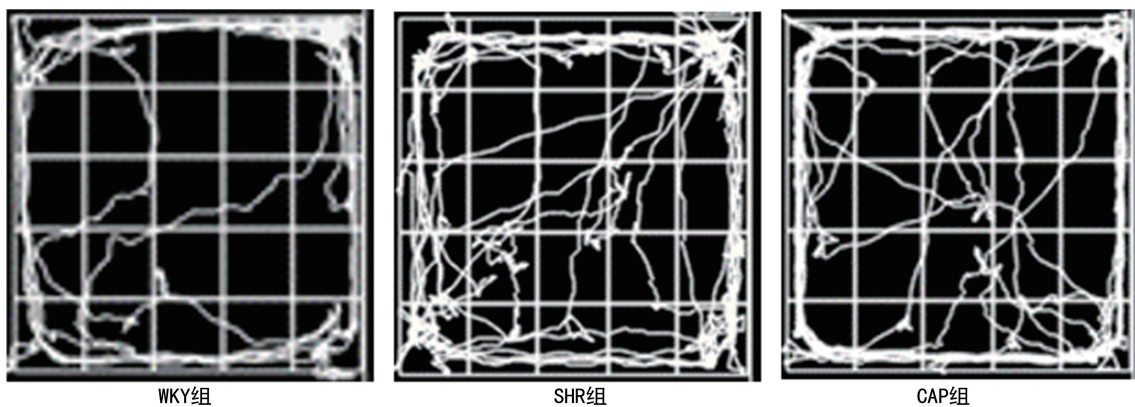
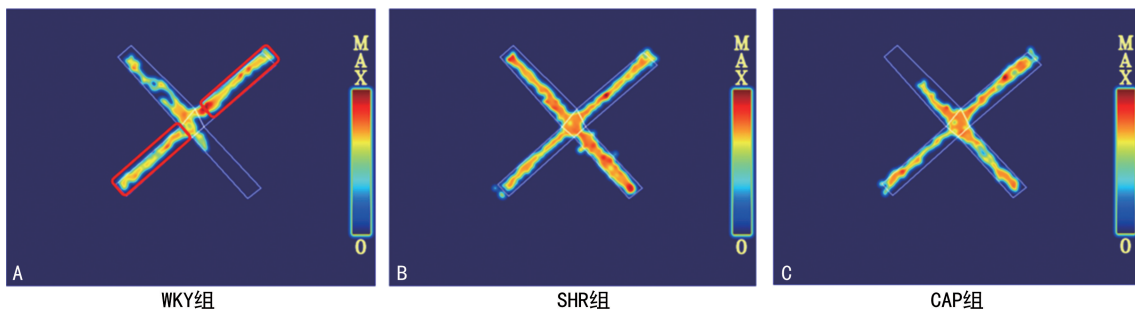


图 1 各组大鼠自发活动开场实验运动轨迹图



红色方框:闭合臂。

图 2 各组大鼠高架十字迷宫运动轨迹热图

2.4 卡托普利对 SHR 大鼠前额叶皮质中单胺类神经递质的影响

SHR组DA水平较WKY组明显降低,CAP组DA水平较SHR组明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表3 大鼠 Morris 水迷宫实验结果比较($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	穿越平台次数(次)	目标象限时间(s)
WKY组	1.8±0.4	25.2±1.0
SHR组	3.5±0.3 ^a	32.4±1.4 ^a
CAP组	5.1±0.6 ^{ab}	43.5±2.9 ^{ab}

^a: $P < 0.05$,与WKY组比较;^b: $P < 0.05$,与SHR组比较。

表4 大鼠前额叶神经递质水平比较($n=10, \bar{x} \pm s, \text{ng/g}$)

组别	DA	NE	5-HT
WKY组	460.0±8.1	59.6±3.3	15.5±0.3
SHR组	229.5±9.1 ^a	49.3±3.9	14.8±0.4
CAP组	424.5±9.7 ^b	58.5±4.2	15.3±0.9

^a: $P < 0.05$,与WKY组比较;^b: $P < 0.05$,与SHR组比较。

3 讨论

ADHD是以注意缺陷、活动过度,行为冲动为主要特征的儿童期常见心理行为障碍,目前尚未阐明ADHD发病的生物学机制。研究显示脑内肾素血管紧张素系统在调节运动功能、执行功能、认知功能方面具有重要意义^[13]。ACEI可改善大鼠认知和记忆功能。血管紧张素受体阻滞剂可改善高血压患者认知损害^[14]。此外,组织化学标记表明BRAS分布在与ADHD和运动控制密切相关的神经网络中。如血管紧张素转化酶和血管紧张素受体在基底神经节内密集表达,在如背侧纹状体、苍白球和黑质等区域表达较高^[15]。卡托普利是ACEI,研究显示卡托普利可改善nk1r基因敲除小鼠的ADHD行为改变^[11]。SHR大鼠是由Wistar大鼠交叉培育的新品种。研究发现,SHR大鼠通常在4~10周龄表现出ADHD核心症状,10周龄后出现高血压。因此,SHR大鼠是目前应用最为广泛的ADHD模型。所以本实验选取该模型研究卡托普利对ADHD的影响。但也有文献质疑SHR大鼠作为ADHD动物模型的合理性。有研究显示SHR模型在某些行为学检测中不存在ADHD表型,例如在转轮实验中SHR大鼠甚至不如WKY大鼠活跃,这提示不同的行为学检测方法可能对结果产生一定影响,SHR大鼠某些表型可能在某种行为学检测方法中更明显^[16]。但本研究中选用的行为学实验包括自发活动开场实验、高架十字迷宫、Morris水迷宫中SHR大鼠表现出较好的ADHD表型,这也是与大部分实验结果类似。

ADHD以多动、冲动、注意力不集中为核心症状,本课题组通过行为学实验研究卡托普利是否能够控制ADHD核心症状。自发活动开场实验是评价动物自主运动能力的常用实验方法,在ADHD的行为学

研究中,自发活动开场实验中大鼠的总运动路程及中央路程可作为评价ADHD多动、焦虑的重要依据^[17-18]。因此,本实验重点比较了各组大鼠总运动路程及中央运动路程的变化情况,以评估卡托普利控制SHR大鼠多动及焦虑相关症状的能力。结果显示,SHR组总路程及中央路程均明显高于WKY组,表明SHR大鼠较WKY大鼠存在活动能力明显增强的表现。而CAP组总路程较SHR组明显降低,但中央路程比较无差异($P > 0.05$),提示卡托普利能够控制SHR大鼠多动的行为特点,对焦虑的影响较小。

焦虑相关的冲动采用高架十字迷宫评估,开放臂进入次数及停留时间的增加可能反映了冲动^[19-20],本研究SHR组开放臂进入次数及停留时间比例均多于WKY组,表明SHR大鼠可表现出ADHD样的冲动行为,而CAP组开放臂进入次数及停留时间比例均少于SHR组,表明卡托普利能减轻SHR大鼠的冲动行为。

学习记忆能力能够从侧面反映注意力的情况,Morris水迷宫作为评价动物学习记忆能力的经典实验方法,可用来评价ADHD模型注意力不集中这一核心症状的严重程度。结果显示,CAP组大鼠穿越平台次数和目标象限停留时间明显多于SHR组,表明卡托普利能够明显提高SHR大鼠的学习记忆能力,这一结果从侧面反映卡托普利具有改善ADHD注意力不集中的作用。

ADHD的发生主要与DA、NE、5-HT等单胺类神经递质有关。ADHD的认知功能障碍与前额叶DA的异常有关,前额叶DA能神经元功能低下,可产生注意障碍。当神经冲动传入时,储存在神经元囊泡的DA释放,在突触间隙和不同类型的受体结合,最终被突触前膜的多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)摄取而失活。有研究表明ADHD患者脑内DA清除过度,致使DA水平下降,动物实验也提示SHR大鼠前额叶DA水平降低。研究显示损毁前额叶皮质DA神经元,可增强纹状体DA活动,而将DA激动剂注入前额叶皮质可降低纹状体DA代谢,表现为行为活动功能被抑制。因此ADHD的形成可能是因前额叶皮质DA功能降低,导致纹状体DA功能增强,从而表现出多动、兴奋等症状^[21-24]。哌甲酯(methylphenidate, MPH)是临床上治疗ADHD的常用药物,研究显示MPH可通过增加SHR大鼠前额叶及纹状体DA水平,减轻ADHD症状^[25-26]。NE有 α_1 、 α_2 、 β 这3类受体,NE可通过不同的受体调控前额叶皮质的功能。研究显示阻断前额叶皮质 α_2 受体后,动物可表现出注意力低下、工作记忆受损、多动和冲动样ADHD症状。SHR大鼠前额叶的 α_2 受体的功能低下可能是其发生ADHD的机制之一。5-HT是神经系统内一种重要的单胺类神经递质,其功能的

改变可对自发活动、认知等行为产生作用。有研究发现 5-HT 水平低下可能导致脑的抑制功能不足,而发生 ADHD 样行为改变。临床研究显示 ADHD 患者血清 5-HT 水平下降,在 SHR 动物模型中也出现 5-HT 功能低下情况^[21]。本研究 CAP 组大鼠前额叶皮质中 DA 水平较 SHR 组明显升高($P < 0.05$),表明卡托普利可能通过增加 SHR 大鼠前额叶皮质中 DA 水平而减轻大鼠多动及冲动行为、增强大鼠学习记忆能力。卡托普利虽可升高 SHR 大鼠前额叶 NE 及 5-HT 水平,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此,卡托普利可能主要通过升高前额叶 DA 水平改善 ADHD 症状。然而 ADHD 发病机制复杂,卡托普利通过何种机制调控神经递质分泌尚不明确,BRAS 与 ADHD 的相互关系仍需进一步研究来充分阐明。同时,高血压和心动过速在一定程度上可以出现多动不安和注意力不集中等表现,且高血压也可以影响认知功能。这也是 SHR 这一模型作为 ADHD 模型的一个潜在问题。但 4~5 周龄的 SHR 大鼠血压尚未升高,6~8 周龄为高血压前期,本实验选择 4 周龄大鼠干预 4 周,血压可能会对结果产生一定影响,不排除卡托普利通过影响血压产生了改善 ADHD 表型的可能。最新研究显示,卡托普利可改善 nk1r 基因敲除小鼠的 ADHD 行为改变^[11]。表明除去血压因素,卡托普利仍可改善 ADHD 表型。这也是本课题组选择检测神经递质,尝试从神经递质角度解释卡托普利改善 ADHD 表型的原因,但 ADHD 发病机制复杂,这可能不是其发挥作用的唯一机制,未来可以在更多的 ADHD 模型中验证卡托普利的作用。

综上所述,卡托普利可减轻大鼠多动及焦虑,改善学习记忆能力,其机制可能与增加大鼠前额叶 DA 水平有关,但确切的调控机制尚不明确,深入研究 BRAS 与 ADHD 之间存在相互联系,有望为 ADHD 的发病机制和治疗提供新靶点。

参考文献

- [1] HINSHAW S P. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): controversy, developmental mechanisms, and multiple levels of analysis[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2018, 14: 291-316.
- [2] HAVDAHL A, WOOTTON R, LEPPERT B, et al. Associations between pregnancy-related predisposing factors for offspring neurodevelopmental conditions and parental genetic liability to attention-deficit/hyperactivity disorder, autism, and schizophrenia: the norwegian mother, father and child cohort study (MoBa) [J]. *JAMA Psychiatry*, 2022, 79(8): 799-810.
- [3] FARAONE S, LARSSON H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(4): 562-575.
- [4] WANG Y, WANG T, DU Y, et al. Polygenic risk of genes involved in the catecholamine and serotonin pathways for ADHD in children [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 760: 136086.
- [5] NIKOLAUS S, MAMLINS E, GIESEL F, et al. Monoaminergic hypo- or hyperfunction in adolescent and adult attention-deficit hyperactivity disorder? [J]. *Rev Neurosci*, 2022, 33(4): 347-364.
- [6] RILEY T, OVERTON P. Enhancing the efficacy of 5-HT uptake inhibitors in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Med Hypotheses*, 2019, 133: 109407.
- [7] SHAKER N, OSAMA Y, BARAKAT D, et al. Atomoxetine in attention-deficit/hyperactivity disorder in children with and without comorbid mood disorders [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2021, 31(5): 332-341.
- [8] LOERA-VALENCIA R, EROLI F, GARCIA-P TACEK S, et al. Brain renin-angiotensin system as novel and potential therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10139.
- [9] MIRZAHOSSEINI G, ISMAEL S, AHMED H, et al. Manifestation of renin angiotensin system modulation in traumatic brain injury [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(6): 1079-1086.
- [10] GOUVEIA F, CAMINS A, ETTCHETO M, et al. Targeting brain renin-angiotensin system for the prevention and treatment of Alzheimer's disease: past, present and future [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 77: 101612.
- [11] PORTER A J, PILLIDGE K, GRABOWSKA E M, et al. The angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril, prevents the hyperactivity and impulsivity of neurokinin-1 receptor gene 'knockout' mice: sex differences and implications for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(4): 512-521.
- [12] DONG L, YAO L, ZHAO J, et al. Captopril inhibits calpain-mediated apoptosis of myocardial cells in diabetic rats and improves cardiac function [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 2300-2306.
- [13] JIANG L, ZHU R, BU Q, et al. Brain renin-an-

- giotensin system blockade attenuates methamphetamine-induced hyperlocomotion and neurotoxicity[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(2): 500-510.
- [14] DENG Z, JIANG J, WANG J, et al. Angiotensin receptor blockers are associated with a lower risk of progression from mild cognitive impairment to dementia[J]. *Hypertension*, 2022, 79(10): 2159-2169.
- [15] LABANDEIRA-GARCIA J, RODRIGUEZ-PALLARES J, DOMINGUEZ-MEIJIDE A, et al. Dopamine-angiotensin interactions in the basal ganglia and their relevance for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(10): 1337-1342.
- [16] REGAN S, WILLIAMS M, VORHEES C. Review of rodent models of attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 132: 621-637.
- [17] BAYLESS D, PEREZ M, DANIEL J. Comparison of the validity of the use of the spontaneously hypertensive rat as a model of attention deficit hyperactivity disorder in males and females[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 286: 85-92.
- [18] DELA PE A I, YOUNG YOON S, KIM Y, et al. 5, 7-Dihydroxy-6-methoxy-4'-phenoxyflavone, a derivative of oroxylin A improves attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)-like behaviors in spontaneously hypertensive rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 715: 337-344.
- [19] KISHIKAWA Y, KAWAHARA Y, YAMADA M, et al. The spontaneously hypertensive rat/Izm (SHR/Izm) shows attention deficit/hyperactivity disorder-like behaviors but without impulsive behavior; therapeutic implications of low-dose methylphenidate[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 274: 235-242.
- [20] DE SOUSA M L, ANTUNES F, DE ANDRA DE ALVARENGA W, et al. Curcumin for attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review and preliminary behavioral investigation[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2022, 395(7): 803-813.
- [21] BANERJEE E, NANDAGOPAL K. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? [J]. *Neurochem Int*, 2015, 82: 52-68.
- [22] VIGGIANO D, RUOCCO L, 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: 133-149.
- [23] CHEN Y, ZHENG X, XIE L, et al. Glucocorticoids/glucocorticoid receptors effect on dopaminergic neurotransmitters in ADHD rats[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 131: 214-220.
- [24] SOMKUWAR S, KANTAK K, DWOSKIN L. Effect of methylphenidate treatment during adolescence on norepinephrine transporter function in orbitofrontal cortex in a rat model of attention deficit hyperactivity disorder[J]. *J Neurosci Methods*, 2015, 252: 55-63.
- [25] ZHOU R, WANG J, HAN X, et al. Baicalin regulates the dopamine system to control the core symptoms of ADHD[J]. *Mol brain*, 2019, 12(1): 11.
- [26] LEFFA D, PANZENHAGEN A, SALVI A, et al. Systematic review and meta-analysis of the behavioral effects of methylphenidate in the spontaneously hypertensive rat model of attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 100: 166-179.

(收稿日期: 2022-11-18 修回日期: 2023-02-22)

(编辑: 袁皓伟)

(上接第 1925 页)

- NCHEZ J J, BUXTON S, et al. HDAC4 and 5 repression of TBX5 is relieved by protein kinase D1[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17992.
- [17] PRASHER D, GREENWAY S C, SINGH R B. The impact of epigenetics on cardiovascular disease[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(1): 12-22.
- [18] HASSAN F U, REHMAN M S, KHAN M S, et al. Curcumin as an alternative epigenetic modulator; mechanism of action and potential effects[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 514.
- [19] YANG L, CHEN X, BI Z, et al. Curcumin attenuates renal ischemia reperfusion injury via JNK pathway with the involvement of p300/CBP-mediated histone acetylation[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25(5): 413-423.

(收稿日期: 2022-10-12 修回日期: 2023-01-21)

(编辑: 袁皓伟)