

# 安神定志灵对自发性高血压大鼠脑中多巴胺受体 D3, D4, D5 基因表达的影响

章新辉<sup>1</sup>, 韩新民<sup>1\*</sup>, 徐建亚<sup>1</sup>, 倪新强<sup>1</sup>, 何凤<sup>2</sup>

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210029;

2. 南京正科制药有限公司, 南京 210038)

**【摘要】 目的:**研究安神定志灵对注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)动物模型大鼠脑边缘系统多巴胺受体 D3(dopamine receptor-3, DRD3)、D4(dopamine receptor-4, DRD4)及 D5(dopamine Receptor-5, DRD5)和前额叶皮质 DRD4 基因表达的影响,探讨该药治疗 ADHD 可能的作用机制。**方法:**30 只自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)随机分为 5 组(安神定志灵高、中、低剂量组,利他林组,模型组),6 只同龄 Wistar 大鼠作为正常对照组。安神定志灵高、中、低剂量组分别给予生药剂量 34.1, 17.1, 8.5 g·kg<sup>-1</sup>, 利他林组予 2.1 mg·kg<sup>-1</sup>, 模型组和正常对照组予 10 mL·kg<sup>-1</sup>生理盐水,各用药组每次均以每天相应剂量的 1/2 ig, 2 次/d, 连续给药 1 月后进行实验处理,迅速分离脑组织,采用 RT-PCR 检测各组大鼠脑边缘系统 DRD3, DRD4 及 DRD5 和前额叶皮质 DRD4 基因表达水平。参照基因表达谱芯片分析,当目的基因表达 ≥ 2, 认为该基因表达增高;若 ≤ 0.5 认为基因表达降低。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠不论是脑边缘系统中 DRD3, DRD4 和 DRD5 基因表达还是前额叶皮质中 DRD4 基因表达均降低。与模型组相比,利他林组脑边缘系统中 DRD3, DRD4 及 DRD5 基因的表达和前额叶皮质中 DRD4 基因的表达均回调;安神定志灵低剂量组回调脑边缘系统中 DRD3, DRD4, DRD5 的表达和前额叶皮质中 DRD4 的表达,中剂量组仅发现前额叶皮质中 DRD4 的表达增加,高剂量组上调脑边缘系统中 DRD3 的表达的同时显著下调前额叶皮质中 DRD4 的表达。**结论:**DRD3, DRD4 及 DRD5 与 ADHD 的发生存在一定的关联性,不同剂量的安神定志灵在调控中脑-皮质-边缘系统多巴胺通路的功能中发挥不同的作用,提示临床给药剂量需结合临床症状和体征等。

**【关键词】** 安神定志灵; 注意缺陷多动障碍; 多巴胺受体 D3; 多巴胺受体 D4; 多巴胺受体 D5

**【中图分类号】** R285.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2013)10-0186-05

**【doi】** 10.11653/syjf2013100186

**【网络出版地址】** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130308.1039.003.html>

**【网络出版时间】** 2013-03-08 10:39

**【收稿日期】** 20121224(001)

**【基金项目】** 教育部高等学校博士学科点专项科研基金(200803150003);国家自然科学基金项目(81273801)

**【第一作者】** 章新辉, 硕士研究生, 从事小儿精神神经系统疾病研究, Tel: 13952048476, E-mail: zhangxinhui163@163.com

**【通讯作者】** \* 韩新民, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事小儿精神神经系统疾病研究, Tel: 15195996828, E-mail: hxm1nj@163.com

[4] 张勇, 许建华, 孙珏, 等. 健脾解毒方联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌临床研究[J]. 环球中医药, 2010, 3(2):117.

[5] 金旻逸, 丁越, 张彤, 等. 肠胃清颗粒提取工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(2):20.

[6] 张军平, 张伯礼, 山本清高. 中药药物血清的制作方法探讨[J]. 天津中医药, 2004, 21(4):274.

[7] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9):1069.

[8] Samimi G, Manorek G, Castel R, et al. cDNA microarray-based identification of genes and pathways

associated with oxaliplatin resistance [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2005, 55(1):1.

[9] Tang H, Liu Y J, Liu M, et al. Establishment and gene analysis of an oxaliplatin-resistant colon cancer cell line THC8307/L-OHP [J]. Anticancer Drugs, 2007, 18(6):633.

[10] 刘静, 张军, 朱琦. 中医药治疗大肠癌辨证用药分析[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(9):1166.

[11] 许建华, 范忠泽, 孙珏, 等. 肠胃清治疗晚期胃肠癌及对外周血 MDR1 mRNA 的影响[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(5):40.

【责任编辑】 聂淑琴

# Effects of Anshen Dingzhiling on Expression of Dopamine Receptor-3, Dopamine Receptor-4 and Dopamine Receptor-5 in the Brain of Spontaneously Hypertensive Rats

ZHANG Xin-hui<sup>1</sup>, HAN Xin-min<sup>1\*</sup>, XU Jian-ya<sup>1</sup>, NI Xin-qiang<sup>1</sup>, HE Feng<sup>2</sup>

(1. Department of Pediatrics, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Nanjing Zenkom Pharmaceutical Co., Ltd, Nanjing 210038, China)

**[ Abstract ] Objective:** To study the influence of Anshen Dingzhiling (ADL) on the expression of dopamine receptor-3 (DRD3), dopamine receptor-4 (DRD4) and dopamine receptor-5 (DRD5) in Limbic system and DRD4 in Prefrontal Cortex of spontaneously hypertensive rat (SHR) as a model of attention deficit hyperactive disorder (ADHD), and to investigate the mechanisms of ADL treatment for ADHD. **Method:** Thirty SHR rats were randomly divided into groups: untreated model group, ritalin group (2.1 mg·kg<sup>-1</sup> by ig), high dose of ADL group, middle dose of ADL group and low dose of ADL group (ig ADL with the crude drug dosage 34.1, 17.1, 8.5 g·kg<sup>-1</sup> respectively). The normal control group includes 6 Wistar rats (given normal saline 10 mL·kg<sup>-1</sup> by ig). The rats were sacrificed after a month of treatment, then the expression of DRD3, DRD4 and DRD5 mRNA in Limbic system and DRD4 mRNA in Prefrontal Cortex of brain were detected by RT-PCR. **Result:** compared to the normal rats, Regardless of the expression of DRD3, DRD4 and DRD5 in Limbic system or DRD4 in Prefrontal Cortex of brain of model rats were reduced. Compared with the model rats, the expression of DRD3, DRD4, and DRD5 gene in limbic system and that of DRD4 gene in the prefrontal cortex of Ritalin group was called back by Ritalin, the expression of DRD3, DRD4, and DRD5 gene in the limbic system and that of DRD4 gene in prefrontal cortex was called back by the low-dose ADL, only the expression of DRD4 gene in prefrontal cortex was called back by the middle-dose ADL, the high-dose of ADL raised the expression of DRD3 in limbic system significantly meanwhile lowered the expression of in DRD4 frontal cortex. **Conclusion:** The produce of ADHD had a certain correlation with DRD3, DRD4 and DRD5. The results showed that different dose of ADL played different roles in the regulation of the dopamine pathways of the brain-the cortex-the limbic system, so prompted that the clinical dosage should be considered with symptoms.

**[ Key words ]** Anshen Dingzhiling; ADHD; DRD3; DRD4; DRD5

有研究报道注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)可能是一种复杂的多基因遗传性疾病,是多个基因累积(和)或协同作用的结果,任何一个基因都难以解释它的全部特征<sup>[1]</sup>。目前 ADHD 的治疗主要采用中枢神经兴奋剂,此类药物具有较好的疗效,但因胃肠道及失眠等不良反应和潜在的药物滥用危险,使其临床应用受到一定限制<sup>[2]</sup>。近年来,采用中医药治疗 ADHD 成为研究热点,黄海英<sup>[3]</sup>总结了近几年中医药治疗 ADHD 的研究成果,显示采用中药治疗 ADHD 取得一定疗效,但药理机制尚处于初始研究阶段。安神定志灵是多年来导师韩新民教授治疗 ADHD 的经验方,临床疗效显著<sup>[4]</sup>。基于上述分析和本研究课题组前期研究<sup>[5-7]</sup>,现从分子角度进一步探讨安神

定志灵可能的作用机制,本实验采用最常用的 ADHD 动物模型——自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)研究安神定志灵对脑边缘系统中 DRD3, DRD4 及 DRD5 和前额叶皮质中 DRD4 基因表达的影响。

## 1 材料

**1.1 动物** SHR 30 只、Wistar 大鼠 6 只,均雄性,4 周龄,体重 90~110 g,清洁级,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,恒温恒湿条件下饲养于南京中医药大学动物实验中心,明暗交替时间为 12 h,动物自由饮食进水,合格证号 0056397。

**1.2 仪器和试剂** Light Cycle 型 DNA 荧光定量分析仪(Roche 公司,德国),BioPhotometer 核酸蛋白测定仪(Eppendorf 公司,德国),ALPHAMAGER HP 型

凝胶成像系统(Alpha 公司,美国),SW-CJ-2FD 超净工作台(安泰,苏州),5810R 型高速冷冻离心机(Eppendorf 公司,德国),MDF-382EN 型超低温冰箱(SANYO 公司,日本),Synergy 型超纯水系统(Millipore 公司,美国),旋转蒸发器(RE-2000B,上海亚荣生化仪器厂)。

PCR 引物由上海生物工程有限公司设计合成,Trizol(Invitrogen 公司,美国),逆转录试剂盒与 RNA 提取试剂盒(MBI 公司,美国),RT-PCR 试剂盒(东洋纺,日本),PCR 吸头和离心管均为一次性无 RNA 酶产品,氯仿等其他试剂均为分析纯。

**1.3 安神定志灵水提物的制备** 安神定志灵组成:醋柴胡、黄芩、连翘、郁金、石菖蒲、天竺黄、决明子、钩藤、全当归、生地黄、益智仁、炙远志。上述药物由南京中医药大学附属医院江苏省中医院中药房提供,制备成水煎剂后,分别配制成生药含量约为 3.41, 1.71, 0.85 g·mL<sup>-1</sup>的高、中、低溶液并充分混

匀,贮于 4 ℃ 冰箱备用。利他林(批号 080915,苏州市第一制药有限公司生产);生理盐水(批号 20090203,山东鲁抗辰欣药业有限公司生产)。

**2 方法**

**2.1 动物分组及处理** 将 30 只 SHR 随机分为 5 组:安神定志灵高、中、低剂量组,模型组,利他林对照组,每组 6 只;6 只同龄 Wistar 大鼠作为正常对照组。

给药方法:安神定志灵高、中、低剂量组分别给予生药剂量 34.1, 17.1, 8.5 g·kg<sup>-1</sup>,利他林组予 2.1 mg·kg<sup>-1</sup>,模型组和正常对照组予 10 mL·kg<sup>-1</sup>生理盐水。各用药组每次均予相应剂量的 1/2 量 ig, 2 次/d,连续给药 1 月后进行实验处理。

**2.2 引物设计** 根据 Gen-Bank 发布序列进行引物设计,使上下游引物跨越 2 个内含子,以排除 DNA 干扰,经 NCBI BLAST 检索无显著同源性后,由生工生物工程(上海)有限公司设计完成,内对照为  $\beta$ -actin(表 1)。

表 1 DRD3, DRD4, DRD5 和  $\beta$ -actin 的引物

引物名称	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')	产物长度/bp
DRD3	AGATAAGCACCCACCTCAACTC	AGTAGGACAGGGCGTAGTAGG	94
DRD4	TCATCCATTGTTCCTTCTTCC	TCTGACTCTGGTCTGCTGGAG	245
DRD5	TCCTCTCTCAATCCCATCATCT	ACCGTGTCTTGGTTGTAGGAGA	149
$\beta$ -actin	AGAAGATTTGGCACCACAC	AGGCATACAGGGACAACAC	266

**2.3 样品标本采集** 各组大鼠于灌胃 1 月后脱臼断头处死,立即分离全脑,迅速用预先制备的 4 ℃ 的生理盐水洗净血液,于自制冰台上迅速分离前额叶皮质和脑边缘系统,液氮速冻后转移至 -80 ℃ 冰箱保存备用。

**2.4 RT-PCR 法** 所采集标本用液氮研磨后,置于 1.5 mL 离心管中,每 50 ~ 100 mg 加入 1 mL Trizol 试剂,充分混匀后静置 5 ~ 10 min,4 ℃ 12 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,取上清 1 mL,加入 200  $\mu$ L 氯仿,剧烈震荡至粉红色后常温放置 2 ~ 3 min,4 ℃ 15 000 r·min<sup>-1</sup>离心 15 min,取上清,加入等体积的异丙醇,轻轻摇晃混匀后常温静置 10 min,4 ℃ 15 000 r·min<sup>-1</sup>离心 16 min,弃上清,加入 75% 乙醇 1 mL,4 ℃ 12 000 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,弃上清,逆转录,进行 Real Time PCR 反应。逆转录参照逆转录试剂盒操作说明进行,采用 20  $\mu$ L 反应体系,反应条件为 37 ℃ 15 min,85 ℃ 5 s,定量 PCR 参照 SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>™</sup> II (Perfect Real Time)说明书进行,采用 20.0  $\mu$ L 反应体系,扩增条件为 95 ℃ 变性 30 s,然后 95 ℃ 5 s,60 ℃ 20 s 循环 40 次。进行定量

分析。

**2.5 统计分析** 采用 2<sup>- $\Delta\Delta C_t$</sup> 法计算大鼠脑边缘系统 DRD3, DRD4 及 DRD5 和前额叶皮质 DRD4 mRNA 的相对含量。参照基因表达谱芯片分析,当目的基因表达  $\geq 2$ ,认为该基因表达增高;若  $\leq 0.5$  认为基因表达降低。

**3 结果**

**3.1 总 RNA 提取的质量和纯度** Trizol 法提取的总 RNA,经 1% 琼脂糖凝胶电泳,在凝胶成像仪上显示清晰的 28 S, 18 S 和 5 S 条带且无弥散;核酸蛋白分析仪检测 RNA 在 260 nm 和 280 nm 处的吸光度比值在 1.8 ~ 2.2,说明总 RNA 质量和纯度较好且无降解。

**3.2 DRD3, DRD4, DRD5 和前额叶皮质 DRD4 荧光定量** 各组大鼠脑边缘系统中 DRD3, DRD4, DRD5 和前额叶皮质 DRD4 荧光定量 2<sup>- $\Delta\Delta C_t$</sup> 值见表 2。

比较模型组与正常组的 2<sup>- $\Delta\Delta C_t$</sup> 值,不论是脑边缘系统中 DRD3, DRD4 和 DRD5 基因表达还是前额叶皮质中 DRD4 基因表达均降低。与模型组相比,利他林组脑边缘系统中 DRD3, DRD4 及 DRD5 基因

表 2 各组大鼠脑边缘系统中 DRD3,DRD4 及 DRD5 和前额叶皮质 DRD4 荧光定量 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ ) $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	DRD3	DRD4	DRD5	DRD4 (Pre)
正常	-	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
模型	-	0.43 ± 0.17 <sup>1)</sup>	0.19 ± 0.03 <sup>1)</sup>	0.24 ± 0.02 <sup>1)</sup>	0.27 ± 0.08 <sup>3)</sup>
利他林	0.002 1	0.93 ± 0.24 <sup>2)</sup>	0.86 ± 0.02 <sup>2)</sup>	0.57 ± 0.13 <sup>2)</sup>	0.75 ± 0.09 <sup>2)</sup>
安神定志灵	8.5	2.01 ± 0.06 <sup>2)</sup>	2.12 ± 0.07 <sup>2)</sup>	0.94 ± 0.22 <sup>2)</sup>	2.67 ± 0.26 <sup>2)</sup>
	17.1	0.73 ± 0.12	0.33 ± 0.15	0.27 ± 0.16	3.90 ± 0.19 <sup>2)</sup>
	34.1	0.98 ± 0.13 <sup>2)</sup>	0.23 ± 0.11	0.42 ± 0.31	0.04 ± 0.01 <sup>3)</sup>

注:DRD4(Pre):前额叶皮质中 DRD4 荧光定量的  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  值;<sup>1)</sup>与正常组比较,DRD3,DRD4,DRD5 在脑边缘系统,前额叶皮质中 DRD4 中表达  $\leq 1/2$  倍,认为该基因表达降低;<sup>2)</sup>与模型组比较,DRD3,DRD4,DRD5 在脑边缘系统,前额叶皮质中 DRD4 中表达  $\geq 2$  倍,认为该基因表达增高;<sup>3)</sup>与模型组比较,DRD4 在前额叶皮质中表达  $\leq 1/2$  倍,认为该基因表达降低。

的表达和前额叶皮质中 DRD4 基因的表达均回调;安神定志灵低剂量组回调脑边缘系统中 DRD3,DRD4,DRD5 的表达和前额叶皮质中 DRD4 的表达,中剂量组仅发现前额叶皮质中 DRD4 的表达增加,高剂量组上调脑边缘系统中 DRD3 的表达的同时显著下调前额叶皮质中 DRD4 的表达。与正常组相比,安神定志灵低剂量组脑边缘系统中 DRD3,DRD4 的表达和前额叶皮质中 DRD4 的表达分别为正常组的 2.01,2.12,2.67 倍,中剂量组前额叶皮质中 DRD4 的表达为正常组的 3.90 倍。

#### 4 讨论

1994 年美国精神协会定义 ADHD 是一种以注意力涣散、多动和易冲动为特征的儿童多发性行为障碍<sup>[8]</sup>。其病理病机尚不明确,但大量的研究表明 ADHD 存在不同的遗传多态性现象,主要与多巴胺(dopamine,DA)等单胺类神经递质系统有关<sup>[9-11]</sup>。有关神经药理学、动物模型行为学和生物化学、ADHD 神经影像学和分子遗传学研究表明,儿茶酚胺能神经递质传递的失调参与了 ADHD 的病理生理机制<sup>[12]</sup>。DA 是大脑中重要的儿茶酚胺类神经递质,控制着运动、认知、情感等功能,在脑内主要是通过激活 D1 类和 D2 类受体家族发挥作用。有学者<sup>[13]</sup>认为 DRD3 可能参与情感与认知功能的调节;大量学者<sup>[1,14-19]</sup>研究了 DRD4 基因多态性与 ADHD 的关联性,但其结果存在不一致性;Mill<sup>[14]</sup>研究未发现 DRD5 基因多态性对 ADHD 发生的风险性存在关联。

SHR 由东京远交系 Wistar 大鼠培育而成,幼年 SHR 具有活动过多、注意力涣散等 ADHD 相似的特点且无需药物诱导,成为目前国外广泛应用的 ADHD 动物模型<sup>[20-23]</sup>,因此本实验采用该模型动物对安神定志灵进行研究。

本实验结果显示,模型组与正常组相比,不论是脑边缘系统中 DRD3,DRD4 和 DRD5 基因的表达还是前额叶皮质中 DRD4 基因的表达均降低,提示这些受体与 ADHD 存在一定的关联性。与模型组相比,利他林组大鼠脑边缘系统中 DRD3,DRD4 及 DRD5 基因的表达和前额叶皮质中 DRD4 基因的表达均上调,而各安神定志灵组大鼠脑边缘系统中 DRD3,DRD4 及 DRD5 基因的表达和前额叶皮质中 DRD4 基因的表达呈现出不同的变化趋势,显示出不同剂量的安神定志灵对大脑不同部位、不同类型的多巴胺受体具有不同的调节作用,推测可能是不同给药剂量中的有效成分含量和种类不同,其作用于同一位点表现出不同的药理作用,即激动或抑制 DA 基因的表达;并且大脑不同部位、不同类型的多巴胺受体具有不同的生理功能,同一药物作用于不同的部位表现出不同的药理作用从而显示出不同的基因表达趋势,此结果提示我们针对临床 ADHD 不同症状,安神定志灵的给药剂量应当存在一定差异性。研究结果还显示,安神定志灵低剂量组脑边缘系统中 DRD3,DRD4 的表达和前额叶皮质中 DRD4 的表达分别为正常组的 2.01,2.12,2.67 倍,中剂量组前额叶皮质中 DRD4 的表达为正常组的 3.90 倍,从某种程度上讲存在过表达现象,其具体作用机制尚不清楚,后期将结合更多指标如 DRD3,DRD4 和 DRD5 基因蛋白的表达、多巴胺合成的限速酶酪氨酸羟化酶(TH)含量的变化、突触间隙多巴胺含量的变化等进行进一步的研究。

现代药理研究表明安神定志灵组成药物所含的有效成分,对神经系统疾病具有较好的治疗作用,临床根据不同的症状在此方基础上进行加减,用药时间一般为 1~3 个月,截止目前未见不良反应,具备进一步深入研究的基础。本课题组将利用现代分子

生物学技术、高效仪器分析等手段,从单一的药物成分、可能的作用靶点着手开展对安神定志灵治疗 ADHD 的有效作用机制研究,即先整体后局部再整体的研究思路研发治疗 ADHD 的有效中药新药组方,具有重要意义。

### [参考文献]

[1] 赵爱玲,林雁,罗学荣,等.多巴胺 D4 受体基因与注意缺陷多动障碍及其相关症状的关联分析[J].中国行为医学科学,2005,14(3):199.

[2] 方芳.小儿多动症的脑电生物反馈治疗及护理[J].安徽卫生职业技术学院学报,2008,7(5):64.

[3] 黄海英.中药治疗儿童多动症研究进展[J].实用中医药杂志,2010,26(12):885.

[4] 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.

[5] 刘成全,韩新民,徐建亚,等.安神定志灵对 ADHD 模型鼠前额叶皮质和纹状体多巴胺 D1,D2 受体表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(7):136.

[6] 刘成全,韩新民,徐建亚,等.安神定志灵对 ADHD 模型大鼠纹状体多巴胺转运体表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(23):101.

[7] 李亚群,韩新民,倪新强,等.安神定志灵对 ADHD 模型鼠血清多巴胺及 S100(蛋白的影响[J].山东中医药大学学报,2012,36(4):338.

[8] Ruth A Ervin, George J Du Paul, Lee Kern, et al. Classroom-based functional and adjunctive assessments: proactive approaches to intervention selection for adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder [J]. J Appl Behav Anal, 1998, 35: 65.

[9] Monique Ernst, Alan J Zametkin, John A Matochik, et al. High midbrain [<sup>18</sup>F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder [J]. Am J Psychiatry, 1999, 156(8):1209.

[10] Nora D Volkow, Gene-Jack Wang, Jeffrey Newcorn, et al. Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder [J]. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64(8):932.

[11] Gizer I R, Ficks C, Waldman I D. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review [J]. Hum Genet, 2009, 126: 51.

[12] Taylor E. Developing ADHD [J]. J Child Psycho Psychiatry, 2009, 50(1/2):126.

[13] 顾莉洁,蔡进,李铭东,等.多巴胺 D3 受体配体的研究和应用[J].药学进展,2005,29(5):218.

[14] Mill J, Xu X H, Ronald A, et al. Quantitative trait locus analysis of candidate gene alleles associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in five genes: DRD4, DAT1, DRD5, SNAP-25, and 5HT1B [J]. Am J Med Gene B (Neuropsychiatric Genetics), 2005, 133B: 68.

[15] 杨斌让,陈小文,张民,等.注意缺陷多动障碍多巴胺受体基因多态性与工作记忆的关系[J].中国儿童保健杂志,2012,20(1):9.

[16] Stephen V Faraone, Joseph Biederman, Barbara Weiffenbach, et al. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder [J]. Am J Psychiatry, 1999, 156(5):768.

[17] Shaw P, Gornick M, Lerch J, et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64(8):921.

[18] 陈智,经承学,陈萍,等.多巴胺 D4 受体基因多态性与注意缺陷多动障碍的关联研究[J].中国现代医学杂志,2007,17(16):1954.

[19] 钱秋谨,王玉凤,李君,等.注意缺陷多动障碍与多巴胺 D4 受体和多巴胺载体蛋白基因多态性的关系[J].北京大学学报:医学版,2003,35(4):412.

[20] Sagvolden T, Johansen E B, Woien G, et al. The spontaneously hypertensive rat model of ADHD-the importance of selecting the appropriate reference strain [J]. Neuro Pharmacology, 2009, 57(7/8):619.

[21] Sagvolden T, Metzger M A, Schiorbeck H K. The spontaneously hyper-tensive rat (SHR) as an animal model of childhood hyperactivity (ADHD): changed reactivity to reinforcers and to psychomotor stimulants [J]. Behav Neural Biol, 1992, 58(2):103.

[22] Adriania W, Capriolib A, Granstrem O, et al. The spontaneously hyper-tensive rat as an animal model of ADHD: evidence for impulsive and non-impulsive subpopulations [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2003, 27(7):639.

[23] Viggiano D, Vallone D, Sadile A. Dysfunctions in dopamine systems and ADHD: evidence from animals and modeling [J]. Neural Plast, 2004, 11(1/2):97.

[责任编辑 聂淑琴]