

注意缺陷多动障碍动物模型效度评价

廖望钊, 雷 爽, 李 璇, 郭 闵, 周若然

(南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

[摘要] 注意缺陷多动障碍 (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 为儿童期最常见神经发育障碍, 严重危害学业、社交与职业功能, 并增加意外伤害、物质滥用及社会治安风险。病因涉及遗传、围产期环境与心理社会因素的交互作用, 单一临床研究难以厘清机制, 系统评估现有动物模型对揭示其病理机制与开发新疗法至关重要。以“注意缺陷多动障碍”“动物模型”“效度”及对应英文词检索PubMed、Web of Science、CNKI、万方2000-2025年文献, 辅以追溯引用; 纳入啮齿类ADHD模型且含造模方法、行为学、神经机制或药效数据80余篇, 按自发性遗传、基因工程、环境诱导三大类归纳, 从表面、结构、预测效度三维度横向比较。自发性遗传模型中, 自发性高血压大鼠能较好模拟多动、冲动及兴奋剂反应, 但高血压并发症和性别差异削弱特异性; 无胍胝体种系小鼠提示胍胝体缺失与ADHD样行为相关, 而神经递质研究仍不足。基因工程模型方面, 多巴胺转运体 (dopamine transporter, DAT)、神经激肽1受体 (neurokinin 1 receptor, NK1R)、中介体复合物亚基23 (mediator complex subunit 23, Med23) 等基因敲除或条件敲除啮齿类可精准解析多巴胺、去甲肾上腺素、突触蛋白或表观遗传通路, 却普遍存在表型覆盖不全、社交缺陷与共病模拟不足的问题, 且伴随生长迟缓或眼部缺陷等副作用。环境诱导模型通过铅、多氯联苯、尼古丁、酒精、甲基苯丙胺暴露, 或新生缺氧、6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 损毁、早期社会隔离及母性应激重现部分核心症状, 但剂量-周期标准化欠缺, 行为可逆性与临床持续性不符, 且常伴焦虑、抑郁等非特异表型。整体而言, 尚无单一范式同时具备高表面、结构、预测效度。当前模型已从单因素走向多维度评估, 但在遗传背景标准化、性别差异、跨物种转化及中医辨证分型建模方面仍存显著缺口。未来应整合遗传-环境-表观遗传多因素交互, 建立跨生命周期验证体系, 并融合计算神经科学与中西医结合策略, 以提升模型的临床关联性与转化应用价值, 为机制阐释、新药筛选和精准干预提供更为坚实的循证支撑。

[关键词] 注意缺陷多动障碍; 动物疾病模型; 效度评价

[中图分类号] R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(XXXX)XX-0001-14



A Review of the Validity of Animal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

LIAO Wangyue, LEI Shuang, LI Xuan, GUO Min, ZHOU Ruoran

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu, 210029)

Correspondence to: LEI Shuang(ORCID: 0009-0006-8523-2880), E-mail: leishuanghaohao@126.com

[ABSTRACT] Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is the most common neurodevelopmental disorder of childhood. It seriously undermines academic, social and occupational functioning and increases the risks of accidental injury, substance abuse and public-safety problems. Its aetiology involves complex interactions among genetic, perinatal environmental and psychosocial factors that cannot be fully disentangled in human studies; therefore, a systematic evaluation of existing animal models is essential for revealing pathophysiology and developing novel therapies. Using the keywords "attention-deficit/hyperactivity disorder", "animal model" and "validity" in both Chinese and English, we systematically searched PubMed, Web of Science, CNKI and Wanfang for publications from 2000 to 2025 and added

[基金项目] 江苏省中医院第三批高峰学术人才培养项目(y2021rc51); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科中医儿科学(南京中医药大学)“基于多巴胺系统探讨熄风止痉汤治疗多动障碍的作用及机制研究”开放课题(NZYEK007); 江苏省高等学校大学生创新创业训练计划“基于多巴胺系统探讨熄风止痉汤治疗多动障碍的作用及机制研究”(202410315Y113)。

[第一作者] 廖望钊(2003—), 女, 本科生, 研究方向: 中医药防治小儿神经精神系统疾病研究, E-mail: liao_wangyue@163.com

[通信作者] 雷 爽(1986—), 女, 博士, 副主任中医师, 研究方向: 中医药防治小儿神经精神系统疾病研究, E-mail: leishuanghaohao@126.com。ORCID: 0009-0006-8523-2880

further references by citation tracking. More than 80 rodent ADHD models that provided detailed construction protocols, behavioural assessments, neurobiological mechanisms or pharmacological data were included and classified into spontaneous genetic, genetically engineered and environmentally induced paradigms; their face, construct and predictive validity were compared. Among spontaneous genetic model, spontaneously hypertensive rats reproduce hyperactivity, impulsivity and stimulant responses well, yet hypertension and sex differences limit specificity; acallosal mouse strains link corpus callosum absence to ADHD-like behaviours, but neurotransmitter evidence remains scarce. Genetically engineered rodents—including dopamine transporter (DAT), neurokinin-1 receptor (NK1R) and mediator complex subunit 23 (Med23) knock-out or conditional knock-out lines—precisely dissect dopaminergic, noradrenergic, synaptic or epigenetic pathways, yet generally lack full phenotypic coverage, social-deficit modelling and comorbidity representation, and are accompanied by side effects such as growth retardation or ocular defects. Environmentally induced models employ lead, PCB, nicotine, alcohol, methamphetamine exposure, neonatal hypoxia-ischaemia, 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesions, early social isolation or maternal stress to recapitulate core symptoms; however, dose – schedule standardisation is lacking, behavioural reversibility diverges from clinical persistence, and non-specific phenotypes such as anxiety or depression are common. Overall, no single paradigm simultaneously achieves high validity across all three dimensions. Current models have progressed from single-factor simulations to multidimensional evaluation, yet significant gaps remain in genetic-background standardisation, sex differences, cross-species translation and syndrome-specific modelling under traditional Chinese medicine. Future directions should integrate genetic, environmental and epigenetic interactions, establish life-span validation systems, and incorporate computational neuroscience alongside integrative Chinese – Western strategies to enhance clinical relevance and translational utility, thereby providing robust evidence-based support for mechanistic elucidation, drug screening and precision intervention in ADHD.

[Key words] Attention deficit hyperactivity disorder; Animal disease models; Validity assessment

注意缺陷多动障碍 (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 是一类高发于儿童期的神经发育障碍性疾病, 其核心临床表型涵盖持续性注意维持困难、非适应性动作过度及行为抑制控制缺陷, 并常伴随多维共病现象, 包括对立违抗障碍 (oppositional defiant disorder, ODD)、破坏性行为障碍 (disruptive behavior disorder, DBD)、特定性学习障碍 (specific learning disorder, SLD) 等。ADHD 的核心病理特征涉及多个神经生物学层面。脑区结构及功能异常表现为前额叶皮质厚度减少、功能低下, 影响执行控制和行为抑制; 基底神经节体积减小, 关联运动控制和冲动行为; 小脑发育异常可导致注意力调节缺陷, 神经影像学显示这些脑区灰质体积和白质完整性有显著改变。神经递质系统失调中, 多巴胺 (dopamine, DA) 系统功能不足尤其在前额叶-纹状体通路, 导致奖励处理和动机调控障碍; 去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 传递异常影响警觉性和注意力维持^[1], 递质失衡可由基因表达或环境因素诱发。脑网络连接异常表现为默认模式网络过度激活、任务正网络连接减弱, 造成注意力分

散和抑制控制失败, 同时额叶-纹状体-小脑环路功能连接障碍加剧多动和冲动症状, 内侧前额皮层-伏隔核环路在决策冲动中也起到重要作用^[2]。这些病理特征构成 ADHD 复杂性以及如 ODD、孤独症谱系障碍 (Autism Spectrum Disorder, ASD) 等共病现象的基础, 也为动物模型构建提供生物学依据。

根据最新的流行病学调查数据, 全球儿童青少年 ADHD 综合患病率为 7.1%^[3], 中国儿童青少年 ADHD 总患病率达 6.4%^[4], 中国的发病率虽略低于全球平均水平, 但基于庞大的人口基数, 2300 万人群受影响的规模, 其在中国儿童青少年健康领域的具有“高发性”和“广覆盖性”, 需纳入公共卫生重点关注范畴。ADHD 是一个亟待解决的重大社会问题。然而, 尽管 ADHD 的社会影响广泛且深远, 但其发病机制至今尚未完全明确, 治疗进展也因此受到阻碍。其中, 缺乏合适的动物模型成为制约这一领域研究的关键因素之一。作为科学研究的关键手段, 动物模型对于深化疾病的发病机理认识、探寻创新疗法以及优化临床治疗方案具有重大意义。

本文系统梳理 ADHD 动物模型的研究进展,从自发性遗传模型、基因工程模型及环境诱导型模型这三类入手,为后续研究提供方法论参考。文献检索围绕 ADHD 动物模型展开,涵盖自发性遗传模型如自发性高血压大鼠、基因工程模型,环境诱导模型如铅暴露、产前酒精或尼古丁暴露模型,重点关注模型的表面效度、结构效度与预测效度。研究检索 2000—2025 年中英文核心数据库文献,以近 5 年前沿进展为侧重,内容覆盖传统模型优化与新型模型探索。纳入标准要求研究对象明确构建以啮齿类为主的 ADHD 相关动物模型,且研究内容包含模型构建方法、行为学表型、神经机制、药物响应,研究类型为实验性研究、针对模型效度的系统性评估或部分临床关联研究。排除标准为非动物模型研究、核心症状缺失模型、效度验证不足的研究及涉及无关干预因素的研究。

1 自发性遗传模型

1.1 自发性高血压大鼠 (spontaneous hypertensive rat, SHR)

SHR 品系是通过选择性近交育种策略建立的遗传性高血压动物模型,其最初研究目的在于模拟人类原发性高血压的病理特征。但后续研究发现,幼年期 SHR (非高血压阶段) 表现出一些与 ADHD 相似的行为特征,如过度活动、注意力不集中、冲动性等^[5],并且这些行为和高血压并无关联。同时 SHR 大鼠和 ADHD 患者在神经生物学方面如神经递质失衡、大脑结构和功能改变等有相似的异常。这些相似性使得它被引入到 ADHD 相关研究中。研究发现,SHR 大鼠在旷场实验 (open field test, OFT) 活动量更大,无论是水平移动还是直立次数都明显多于普通大鼠^[6]。在主成分分析 (principal component analysis, PCA) 中 SHR 大鼠的表现显著低于 Wistar 鼠,表明 SHR 在赋予杠杆激励属性的能力上有缺陷,因为 ADHD 患者确实存在此动机缺陷,所以这些结果支持 SHR 作为 ADHD 动物模型的适用性^[7]。在延迟折扣任务 (delay discounting task, DDT) 中,SHR 大鼠更倾向于选择即时的、较小的奖励,而忽视延迟的、较大的奖励^[8],这与 ADHD 患者的冲动行为特征相符。多项实验结果进一步支持其作为 ADHD 动物模型的适用性,其在新环境中的行为差异也更贴近 ADHD 临床复杂性。

深入到神经生物学机制层面,SHR 与人类 ADHD 患者同样存在诸多同源性。多巴胺转运体 (dopamine

transporter, DAT) 表达降低导致突触 DA 清除延迟,NE 系统紊乱影响注意力调控,同时伴随小胶质细胞激活、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等促炎因子升高、纹状体或前额叶皮质等脑结构和功能的改变及表观遗传异常 (如 Slc6a3 基因高甲基化)^[9],提示神经免疫和表观遗传机制的参与。

在药理学验证环节,SHR 对临床药物的响应表现也为其作为 ADHD 动物模型提供了有力支持。兴奋剂类药物安非他明 (amphetamine, AMP)^[10],通过拮抗 DA 与去甲肾上腺素转运蛋白 (norepinephrine transporter, NET),从而有效改善了 SHR 的症状;非兴奋剂类药物可可碱^[11]已被用于治疗如抑郁症、焦虑症等。此外,新型靶点验证中,双芳香酰胺类化合物 6 (bis-aromatic amide 6, BAA6) 通过重塑 SHR 的肠道微生物群,改善了海马区损伤、神经递质异常释放和脑部炎症,从而改善了记忆功能。该研究为微生物-肠-脑轴在 ADHD 发病机制中的作用提供了直接证据,同时也进一步支持了神经递质异常、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 功能障碍、炎症和氧化应激等假说。该发现为开发基于益生菌的 ADHD 干预措施提供了科学依据。

不过,SHR 作为 ADHD 动物模型并非完美无缺。SHR 模型主要反映 DA 能缺陷,而人类 ADHD 可能涉及更复杂的神经环路,且 SHR 大鼠未表现出 ADHD 患者类似情绪障碍如焦虑、抑郁等共病。ADHD 患者的大脑结构和功能存在特定的改变,如额叶发育异常、基底神经节功能失调等^[12]。然而,SHR 大鼠的大脑结构和功能变化与 ADHD 患者并不完全一致,SHR 大鼠的大脑变化可能更多地与高血压等其他疾病相关,无法准确模拟 ADHD 患者的大脑病理特征。此外,由于高血压导致的并发症导致 SHR 大鼠寿命较短^[13],无法模拟成年期执行功能缺陷导致的社会适应受阻等症状。SHR 大鼠在 10 周龄后逐渐出现自发性高血压,可能会通过脑血管病变或慢性缺氧间接影响神经功能,混淆 ADHD 相关神经行为研究,因此需严格控制实验周期^[14]。目前 SHR 模型研究仍以雄性为主,雌性数据未被充分报道,人类 ADHD 虽男性高发,但女性患者病理机制可能不同^[15],从而导致机制研究片面以及药物研发与疗效评估的偏差。以上这些都可能影响 SHR 大鼠作为 ADHD 动物模型的可靠性,要求研究者在实验设计中严格把控动物年龄、性别,并联合其他模型 (如基因编辑或环境诱导模型) 以全面解析 ADHD 病理

机制。但总体而言, SHR 仍是 ADHD 研究领域颇具潜力的动物模型之一。

1.2 无胼胝体鼠种系

胼胝体由多个不同的纤维束组成, 这些纤维束在大脑的两个半球之间传递信息, 协调两侧大脑皮层的功能活动^[16], 包括运动、感觉、认知和语言等。无胼胝体鼠种系是一种遗传突变模型, 核心病理特征为先天性胼胝体缺失及其引发的神经连接异常, 直接导致 ADHD 样行为表型及认知缺陷。该品系通过自发突变或选择性育种获得, 主要涉及基因的变异, 导致胚胎期胼胝体轴突导向障碍, 具体而言, 无胼胝体鼠种系携带隐性遗传的突变位点, 影响神经元迁移和轴突形成。在 ADHD 研究中, 常用的无胼胝体鼠种系为小鼠, 其中较为典型的品系包括 BTBR 黑色棕褐色短尾品系小鼠 (BTBR T⁺ Itpr3^{-/-} /J, BTBR) 和 I/LnJ 近交系小鼠, 这两个品系均表现出完全且稳定的胼胝体缺失, 并伴有 ADHD 样的多动、冲动及注意缺陷行为。BTBR 小鼠因完全缺乏胼胝体及海马连合纤维, 大脑纵裂区域被胼胝体纵束等异常神经束取代, 可能影响脑脊液动力学、空间记忆和情绪调节; I/LnJ 小鼠同样表现为完全胼胝体缺失, 且在自发活动和条件性学习中表现出高活动性和冲动性, 被视为研究 ADHD 的潜在模型。在神经影像学研究中, ADHD 患者的胼胝体会出现体积减少等结构异常^[17], 相比较下无胼胝体鼠种系的程度更极端。胼胝体的缺失会影响小鼠的注意力和行为控制, 这与 ADHD 患者的表现相似。无胼胝体鼠种系先天性缺乏胼胝体, 致使大脑左右半球信息传递受阻, 海马连合纤维减少, 大脑纵裂区域被 Probst 束等异常神经束取代, 可能影响脑脊液动力学、空间记忆和情绪调节; 同时, 这种胼胝体缺失还破坏了前额叶与纹状体间的双侧协调, 导致出现注意力缺陷和多动等 ADHD 样表型, 且其多动行为提示 DA/NE 通路可能失调。该模型在呈现多动性、冲动控制障碍及注意力缺陷等核心行为特征时, 展现出更为显著且具代表性的病理表征特质, 具有有效性。尽管这种鼠模型在研究大脑结构和功能方面有重要意义, 目前对无胼胝体鼠种系的研究存在诸多空白, 尤其缺乏神经递质活性及药理学研究, 模型局限性也影响标准行为测试。未来可验证促进髓鞘修复、神经连接增强药物及 DA 再摄取抑制剂等对多动行为的改善作用, 以及神经连接蛋白调节剂对认知缺陷的干预。该模型在靶向神经连接修复和递质系统调节药物开发中颇具潜力, 后续需解决

模型标准化和药效评估方法学问题以推动转化应用。

2 基因工程模型

2.1 DAT-KO 大鼠

DAT 是一种通过快速隔离释放到突触间隙中的 DA 来终止 DA 信号传导的突触前血浆蛋白, 是 DA 能神经传递的主要控制因子, 在控制 DA 的再摄取和信号传递中起着核心作用^[18]。ADHD 具有约 75% 的高遗传率, 而 DAT 基因是 ADHD 的重要候选基因, 其突变或缺失可直接影响 DA 系统功能。DAT 基因敲除 (DAT-KO) 模型的 DAT 基因完全缺失, 突触间隙 DA 水平持续升高, 致使 DA 能信号广泛失调, 与 ADHD 中 DA 系统失调的假说相符; 纹状体-小脑回路异常, 如背侧纹状体体积减少、小脑体积增大, 与 ADHD 患者的多动和动作抑制缺陷相关, 前额叶-中脑去耦合对应 ADHD 的前额叶执行功能紊乱; 前额叶代谢异常, 如肌醇水平升高、体积增加, 反映神经炎症或胶质增生, 与 ADHD 前额叶发育迟缓的临床观察一致, 多模态成像全面揭示了 DAT 缺失对大脑系统的影响^[19]。通过对比不同繁殖条件, DAT-KO 模型能够揭示母体护理对 DAT 表达的表现遗传调控, 支持 ADHD 发育中基因-环境交互作用的假说, 例如早期环境压力对症状的影响^[20]。药理学验证显示, 托莫西汀 (atomoxetine, ATX) 显著改善 DAT-KO 大鼠的前脉冲抑制 (prepulse inhibition, PPI)、减少重复行为^[21], 与其在 ADHD 临床治疗中的作用一致, 证明模型对药物预测的有效性。与野生型 (wild type, WT) 大鼠相比, 胼胝体预处理能够显著降低 DAT-KO 大鼠的运动活动^[22]; 行为学上, 由于 DAT 基因敲除, DAT-KO 大鼠表现出 ADHD 的行为特征^[19], 例如自发性多动和空间记忆缺陷、对精神兴奋剂的抗多动反应^[24]和工作记忆受损^[25]。DAT-KO 大鼠在多项空间学习测试 (如八臂径向迷宫) 中也表现出认知障碍^[23]。

该模型优势在于机制明确、表型稳定, 但在社会互动方面, DAT-KO 大鼠在社交偏好任务中社会互动能力正常, 无法模拟 ADHD 患者常有的社交缺陷^[26]。神经递质系统上, 其仅聚焦 DA 系统, NE 系统无显著变化, 然而 ADHD 病理机制可能涉及 DA 与 NE 系统共同失调, 且 DAT 完全缺失致 DA 水平过高 (5 倍), 远超人类患者轻度 DAT 功能异常, 易引发代偿性神经适应如受体下调, 降低与临床关联性^[27]。

总的来说, DAT-KO 模型在 DA 系统失调机制研究

和药物筛选中具有重要价值,但其简化了ADHD的临床异质性。若要模拟如物质滥用或强迫行为等ADHD共病仍需要通过联合其他基因敲除模型。

2.2 Lphn3-KO大鼠

已有多项研究证实了latrophilin蛋白3 (latrophilin-3, LPHN3) 与ADHD的关联性^[28]。行为分析上,与野生型同窝鼠相比,Lphn3基因敲除(Lphn3-KO)大鼠在家笼和旷场测试期间表现出过度的活动,这证明该模型表现出ADHD样性状^[29]。该模型还表现出冲动样行为,在延迟反应学习(delayed response learning, DRL) 15秒时间表的测试中,Lphn3-KO小鼠表现出较低的响应效率和较高的爆发响应^[30]。因此,Lphn3-KO大鼠可用于研究Lphn3基因在ADHD中的作用机制,筛选和评价针对该基因通路的药物。现有研究表明,Lphn3-KO大鼠虽具备较高的结构效度,其DA系统异常、执行功能障碍与ADHD病理相关,表面效度也较好^[31],表现出多动、冲动、学习记忆缺陷,但预测效度有限且尚未充分验证^[30],其对苯丙胺(amphetamin, AMP)的反应仅能部分缓解多动症状,对临床一线药物盐酸哌甲酯(methylphenidate, MPH)缺乏系统性剂量-效应关系研究,对非兴奋剂药物ATX也缺乏直接验证;且该模型主要表现运动过度与冲动,未充分复现临床ADHD患者的注意力缺陷,如连续性测试显示Lphn3-KO小鼠的漏报率与野生型无差异,对药物的反应也仅部分缓解症状,未如临床般全面改善多动、冲动及注意力^[30]。此外,Lphn3-KO大鼠存在生长速度缓慢、具有性别差异性等缺点^[29]。

2.3 Snap25-KO小鼠

突触相关蛋白25(synaptosomal-associated protein 25, Snap25)基因编码的蛋白是突触前膜的关键成分,在调控神经递质的释放过程中起关键作用。诸多研究显示,Snap25基因在介导ADHD易感性方面作用显著,且与ADHD症状严重程度相关^[32]。Snap25基因敲除(Snap25-KO)小鼠模型通常用于研究Snap25基因在神经系统中的作用,特别是其对学习及记忆进程所产生的影响。在电生理学研究中,Snap25-KO小鼠显示出在海马区的长时程增强(long-term potentiation, LTP)受损^[33],这进一步支持了Snap25基因在调节认知功能中的作用、强调了其在ADHD病理机制中的潜在重要性。然而,Snap25-KO小鼠模型在眼部发育和功能上存在显著的缺陷^[34],这些眼部问题可能会影响小鼠的行为测试结果。因此,在使用Snap25-KO小鼠模型

研究ADHD时,需要考虑到这些眼部问题可能对行为分析结果产生的影响,并在解释结果时加以控制或说明。现有研究对Snap25-KO小鼠的药理学验证显示,大剂量MPH的使用可逆转该模型的多动症状,其效果与临床ADHD治疗相似,支持模型的预测效度。MPH在Snap25-KO小鼠中未显著改善多动症状,表明模型对其预测效度有限^[35]。从预测效度来看,该模型的优点在于其DA和NE系统异常与ADHD患者相似,且对AMP反应性较好,能模拟临床AMP对ADHD多动症状的改善作用;但其不足在于未表现出认知障碍和注意力缺陷等ADHD核心症状,对MPH反应与临床患者不一致。

2.4 NK1R-KO小鼠

神经激肽1受体(neurokinin 1 receptor, NK1R)是一种在大脑中分布广泛的G蛋白偶联受体,在与情绪、学习、记忆和运动控制相关的脑区中表达较高。NK1R基因敲除(NK1R-KO)小鼠在前额叶皮层的DA释放减少,在纹状体对AMP的DA反应消失,这与人类ADHD的表现相似。NK1R基因敲除小鼠在五项选择连续执行测试(5-choice serial reaction time task, 5-CSRTT)中表现出重复性刻板行为,这与人类ADHD患者的某些症状相似^[38]。这种行为在NK1R-KO小鼠中可以通过使用MPH来减少^[39]。相较于野生型小鼠,NK1R-KO的小鼠体型较小,并且在饮食和性别的影响下,体重和体脂含量增加。这些特征与人类ADHD患者中观察到的小体型和体重增加的风险因素相似。因此该小鼠模型能有效帮助研究ADHD的发病机制和评估潜在治疗方法。药理学研究发现, α_2 -肾上腺素受体激动剂胍法辛在低剂量(0.1 mg/kg)时能显著改善NK1R-KO小鼠在5-CSRTT中的注意力缺陷,而高剂量(1 mg/kg)则引起非特异性运动抑制,提示其治疗窗较窄^[35]。相比之下,NE再摄取抑制剂ATX(10 mg/kg)可特异性减少冲动行为,如过早反应,但对注意力无显著影响,提示其更适合用于研究冲动型ADHD亚型^[36]。精神兴奋剂右旋安非他明(dextroamphetamine, D-AMP)则仅能缓解过度活动,对注意力和冲动行为无明显改善,这与临床中“兴奋剂仅改善运动症状”的现象高度一致^[37]。这些结果表明,NK1R-KO小鼠模型在预测不同药物对ADHD各核心症状的疗效方面具有一定的区分度和临床相关性。不过也存在缺乏长期给药和联合给药研究如胍法辛联合ATX、尚未验证新型靶点等局限,尚不能全面预测

临床复杂情况下的治疗反应, 还需进一步完善研究以提升临床转化潜力。NK1R 基因还与双相情感障碍 (Bipolar Affective Disorder, BPAD)^[40]、酒精依赖^[41] 有关联。如果对照样本中存在未被识别的双相情感障碍或酗酒患者, 可能会影响研究结果的准确性。

2.5 COMT-KO 小鼠

儿茶酚胺-O-甲基转移酶 (catechol-O-methyltransferase, COMT) 是一种在大脑中负责代谢 DA 的酶, 而 DA 是与 ADHD 病理生理学密切相关神经递质之一。COMT 基因敲除 (COMT-KO) 小鼠表现出与 ADHD 相关的一些行为特征, 如认知功能障碍和过度活动。在 5-CSRTT 中, 不同基因型的 COMT-KO 小鼠无论雌雄都能完成任务。然而环境因素, 如轻微压力, 会影响小鼠的行为, 且有性别差异。在轻微压力环境下, 雄性的 COMT-KO 小鼠表现出更强的冲动性, 而雌性则表现出更低的持续性反应^[42]。COMT 基因参与 DA 代谢, COMT-KO 小鼠可研究 DA 代谢异常对 ADHD 样行为的影响, 为 DA 系统药物研发及机制探索提供模型, 需结合其他模型验证。研究表明, 托卡朋仅改善野生型小鼠 5-CSRTT 表现, AMP 对两种小鼠影响差异小^[43], 该模型可用于基因-药物互作及基因型药效研究。但该模型无法完全模拟 ADHD 所有症状, 行为异常轻微且与其他疾病行为重叠, 影响药物疗效预测准确性。

2.6 Fmr1-KO 大鼠

脆性 X 智力低下 1 基因 (fragile x mental retardation 1, Fmr1) 突变可致脆性 X 综合征 (fragile x syndrome, FXS), ADHD 症状是 FXS 中最普遍的问题行为类型^[44]。且 FXS 患者的 ADHD 患病率高于患有其他遗传病和非特异性智力障碍的患者。行为分析上, 有研究者使用 5-CSRTT 评估了视觉空间注意力。与 WT 同窝大鼠相比, Fmr1 基因外显子 8 敲除 (Fmr1-Δ 外显子 8) 大鼠模型在最后 2 个阶段需要更多的时间才能达到标准^[45]。与 Sprague Dawley (SD) 大鼠相比, Fmr1-Δ 外显子 8 大鼠需要更长的持续刺激时间来执行任务, 且训练期间出现持续注意力缺陷^[46]。这些都表明 Fmr1-Δ 外显子 8 大鼠的行为与 ADHD 患者非常相似。然而, 由 FMR1 基因突变引起的 FXS 虽然常表现出与 ADHD 类似的症状^[47], 但由于神经递质系统失衡主要表现在智力本身的缺陷^[48]。Fmr1-KO 大鼠可用于研究 ADHD 与 FXS 共病机制, 为相关药物研发提供依据, 也有助于探索 FMR1 基因在神经发育中的作用。Fmr1 缺失会

导致海马谷氨酸能和 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 能神经传递双向改变^[49], GABA 能药物阿坎普罗萨特可改善其焦虑、多动等行为及神经功能障碍^[50]。但该模型作为 FXS 模型, 检验 ADHD 药物疗效时特异性和生态效度有限, 且与 ASD 关联较高, 无法完全模拟 ADHD, 对 MPH 治疗无反应, 预测有效性不明确。

2.7 Med23 CKO 小鼠

中介体复合物亚基 23 (mediator complex subunit 23, Med23) 作为转录共激活因子, 通过调控基因表达参与神经元分化与突触形成, 其在额叶皮质、海马等 ADHD 相关脑区高表达, 并通过影响多巴胺能信号通路参与 ADHD 样表型^[51]。Med23 条件性敲除 (Med23 CKO) 小鼠表面效度体现在表现出典型的 ADHD 核心行为表型, 如开放场实验中总运动距离显著增加、活动时间延长的多动性, 物体注意力测试中对新物体探索时间减少、识别指数下降及 Y 迷宫自发交替行为降低的注意力缺陷与工作记忆受损, 悬崖回避反应中跌落次数显著增加及延迟强化任务中爆发性响应增多的冲动性; 模型在神经解剖与功能层面高度贴合 ADHD 病理机制, 包括海马齿状回严重发育不全、颗粒细胞树突棘异常, 内嗅皮层-齿状回神经环路信息传递及短时程突触可塑性受损, 且 Med23 缺失与 ADHD 遗传病因直接关联; 预测效度上, Med23 CKO 小鼠对 ADHD 一线药物 MPH 敏感, 该药物可显著缓解核心行为表型并通过 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体依赖性途径部分恢复受损的突触可塑性^[52]。该模型优势在于病因指向性明确、表型覆盖全面、转化价值突出, 但局限于目前仅聚焦海马齿状回病变, 而 ADHD 涉及多脑区网络异常, 未来需结合全脑尺度研究。

3 环境诱导模型

3.1 化学物质诱导模型

3.1.1 环境毒素暴露 (铅暴露、多氯联苯、有机磷农药、拟除虫菊酯农药)

研究结果共同表明, 多氯联苯和铅对大鼠的记忆功能有显著的负面影响^[53]。铅暴露动物会发生不同程度的 DA 信号紊乱^[54], 具有结构效度。而暴露于多氯联苯的大鼠出现冲动、多动等症状, 但是没有出现注意力不集中, 这种大鼠脑内前额叶皮质和纹状体内的 DA 减少, 也能使体外培养中的 DA 能神经元中的 DAT

和囊泡单胺转运蛋白2 (vesicular monoamine transporter, VMAT2) 的表达减少, 具有结构效度^[55]。此外, 研究表明, 溴氰菊酯仅令雄鼠产生持续多动、冲动及记忆缺陷, 重现 ADHD 核心症状与性别差异, 表面效度高; 同时仅雄鼠成年期脑内叶酸、色氨酸及多巴胺通路持久紊乱, 与 ADHD 神经化学异常高度对应, 结构效度显著。暴露于溴氰菊酯小鼠出现的 ADHD 样症状能够被 MPH 控制, 体现了预测效度^[56]。多动、冲动、注意缺陷还与铅、PCB、拟除虫菊酯暴露剂量呈正相关^[57], 可利用血铅、总多氯联苯或拟除虫菊酯类杀虫剂在体内的主要非特异性尿代谢产物3-苯氧基苯甲酸浓度等可量化指标, 前瞻性地预测个体未来出现多动、冲动、注意缺陷的风险, 且该预测已在多国队列和动物模型中被重复验证。

3.1.2 产前酒精暴露

研究发现, 产前酒精暴露 (prenatal alcohol exposure, PAE) 会导致大鼠多动和注意力不集中行为, 而在学习上没有表现出缺陷^[58], 这与 ADHD 患者临床观察一致, 具有表面效度。有研究结果显示, PAE 会诱导腹侧被盖区 DA 神经元减少^[59], 使第六层锥体神经元功能下降^[60], 此外, PAE 会使子代下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 轴失调。在患有 ADHD 的儿童中, HPA 轴的功能也被发现存在失调; 并且 PAE 在胆碱能、谷氨酸能、DA 能这三个神经递质系统上的作用与 ADHD 存在生理上的相似^[61], 这证明了该模型的结构效度。有研究结果证明, MPH 可以使 PAE 动物的腹侧被盖区 DA 神经元的电活动正常化^[62], 有效缓解其注意力问题。长春西汀通过 PDE1 抑制改善 PAE-ADHD 模型的氧化应激和炎症, 支持该模型的预测效度。其调节的 BDNF、多巴胺等标志物与临床 ADHD 一致, 但需结合遗传模型, 如 SHR, 增强普适性^[63], 体现了预测效度。但其造模方法还未量化, 其用药方式、剂量以及周期均需要进一步探究。

3.1.3 产前尼古丁暴露

研究显示, 在孕期接触到尼古丁 (通常通过吸烟或使用尼古丁替代品) 会对未出生的婴儿的神经系统发育产生影响, 孕妇产前暴露于尼古丁会使子代 ADHD 的发病概率更高^[64]。产前尼古丁暴露 (prenatal nicotine exposure, PNE) 会导致模型注意力缺陷和工作记忆方面的问题, ADHD 患者也具有同样的问题, 这体现出该模型的表面效度。并且这种影响

会根据性别不同而有所差异^[65]。利用深度学习技术进行无偏态行为分析, 发现 PNE 展现出焦虑、社交障碍等与 ADHD 共病高度相关的扩展表型^[66]。

神经生物学层面, 该模型再现了人类 ADHD 的典型特征, 前额叶皮质低 DA 能状态^[67]; 海马体等脑区存在神经可塑性的变化, 例如 LTP 在 PNE 小鼠中显著降低, 这与 ADHD 患者大脑中可能存在的神经可塑性异常相呼应^[68]; 海马区成年神经发生缺陷, 腹侧海马特异性损伤致新生神经元减少, 关联 ADHD 认知功能障碍及共病 ASD 机制, 同时能跨疾病探索 ADHD 和 ASD 共病病理特征^[69]。

药理学验证层面, 经典兴奋剂药物 MPH 对 PNE 小鼠行为改变和额叶皮质低 DA 能状态的缓解作用与治疗人类 ADHD 效果相似^[67], 体现了预测效度。通过该模型还发现, κ -阿片受体 (κ -opioid receptor, KOR) 拮抗剂可显著增强前额叶皮质内 DA 及 NE 能神经终末的单胺类递质释放效率, 改善 PNE 小鼠的注意力和工作记忆, 这为 ADHD 的治疗提供了新的潜在药物和作用机制^[70]。

PNE 作为 ADHD 的动物模型, 虽在模拟环境因素对 ADHD 的影响上有一定价值, 但存在诸多局限性。该模型仅部分模拟 ADHD 核心症状, 主要诱导后代出现多动、认知功能缺陷等行为, 对注意力不集中和冲动行为模拟效果有限。同时, 产前尼古丁暴露会引发广泛神经发育异常, 产生焦虑、抑郁样等共病和非特异性行为, 干扰 ADHD 核心症状评估。此外, 模型构建因素复杂, 不同尼古丁暴露剂量、时间和方式影响实验结果一致性和可重复性。ADHD 的遗传力高达 70%-80%, 但 PNE 模型未结合遗传变异, 仅基于孕期尼古丁暴露, 无法涵盖 ADHD 发病的多种环境因素及遗传因素, 不能完全模拟人类 ADHD 复杂病因。尼古丁给药方式主要是皮下注射或渗透泵, 与人类吸烟代谢差异显著, 高剂量可能引发非特异性神经毒性; 研究多集中于雄性小鼠, 未考虑性别差异在 ADHD 发病机制和临床表现中的意义, 且未追踪幼年至成年的行为演变, 模型发育动态性不足。

3.1.4 6-OHDA 损毁大鼠模型

有研究表明, 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 损伤大鼠模型变现出 ADHD 病理学上的已知症状, 即幼年阶段在新环境中的多动, 在成年阶段的注意力不集中和冲动样行为^[71]; 模型中雌性表现出痛觉过敏的现象, 而雄性则显示出多动行为, 这些不

同的性别特定行为可以模拟人类 ADHD 中的性别差异^[72]，这些都表明该模型具有表面效度。新生 6-OHDA 损伤大鼠在出生后第 1 天诱导纹状体 DA 长期耗竭，并使多巴胺 D4 受体与 5-羟色胺转运体 (serotonin transporter, SERT) 代偿性上调，而前额叶皮质的多巴胺水平相对保持，精准模拟人类注意缺陷多动障碍影像学 and 尸检所见的递质特征^[55]。有研究进一步确认新生 6-OHDA 损伤大鼠同时复现 DA 与 NE 双系统发育异常，证实其结构效度优于仅 NE 亢进的 SHR 模型。6-OHDA 损伤大鼠模型同样具有良好的预测效度，因为 MPH、AMP、ATX 和其他治疗人类 ADHD 过度活动和注意力缺陷的药物对该模型具有类似的效果^[73]。但该模型也存在一定的缺陷：虽然 6-OHDA 损毁大鼠模型可以模拟 ADHD 的核心症状，但在模拟冲动行为、认知障碍、短期记忆缺陷等 ADHD 其他共病症状以及与 DAT 相关的神经递质变化等机制存在一定的局限性^[6]，故不具备良好的表面效度和结构效度。

3.2 物理损伤诱导模型

3.2.1 新生缺氧大鼠模型

研究表明，新生儿严重缺氧会造成严重新生儿脑病^[74]，患有严重新生儿脑病的儿童会表现为多动和注意力不集中^[75]。缺氧大鼠表现出注意力不集中、冲动行为，新生期缺氧的大鼠表现出大脑皮层、白质、海马和纹状体的脑体积萎缩^[76]。预测效度方面，MPH 可以增加该模型大鼠脑组织中海马体脑源性神经营养因子水平，但是不能改善缺氧缺血大鼠的记忆缺陷^[77]。与前面所提到的小脑发育迟缓模型类似，其局限性包括物种差异导致的发育阶段不匹配。除此之外，缺氧模型是通过结扎血管和低氧舱模拟缺氧，简化了围产期环境，无法还原人类围产期复杂的母体-胎盘交互作用。MPH 对缺氧缺血大鼠模型的作用具有选择性。它能改善注意力缺陷和多动行为，并伴随前额叶皮层 DA 系统的代偿性神经化学改变，但对海马依赖的记忆缺陷则无效^[78]。

3.3 社会心理应激诱导模型

3.3.1 幼鼠饲养的社会隔离

与正常环境长大的小鼠相比，经过社会隔离饲养的小鼠会发生一些行为上的改变，例如攻击性反应和冲动、过度活跃、戊巴比妥诱导翻正反射消失的持续时间出现缩短，这些都表明该模型具有表面效度。社会隔离导致了早期生长反应转录因子-1 (early growth response transcription factor 1, Egr-1) 蛋白及其基因表

达下调^[79]，还会导致伏隔核 (nucleus accumbens, NAcc) 中 DA 活动增强，这可能与 DA 系统的超功能有关，同时还降低 NAcc 中的 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 周转率降低和海马体中 5-羟色胺 1A 受体 (5-hydroxytryptamine 1A receptor) 功能受损^[80]。有实验表明，MPH 与腺苷受体拮抗剂咖啡因可通过剂量依赖方式有效逆转因长期社会剥夺诱导的隐性认知功能缺陷。需要注意的是，社会隔离模型下的 ADHD 样行为具有一定的可逆性，一旦动物重返正常的社交环境，其异常行为可能会逐步恢复正常^[81]。

3.3.2 母性应激小鼠模型

若母亲在孕期承受过度压力，其子女在儿童阶段易出现 ADHD 相关症状^[82]。研究表明，产前应激会在小鼠模型中引发一系列异常表现，其中包括注意力和学习能力的缺陷，这些行为与临床上人类 ADHD 患者的表现高度一致^[83]。在妊娠第三期睡眠剥夺可能会改变胎儿 DA 能和 5-HT 能神经网络的敏感度，这些神经网络处于发育阶段^[84]，体现结构效度。药理学实验证实，DA 受体拮抗剂可显著抑制模型小鼠的运动亢进表型，提示该动物行为异常与 DA 能神经传递亢进存在病理关联性。然而，此类单症状表型模型仅模拟 ADHD 的过度活跃维度，未能涵盖疾病核心特征如持续性注意力损伤、冲动控制缺陷及执行功能障碍等神经行为学改变，导致其作为 ADHD 动物模型的结构效度与预测效度均存在显著局限性。

综合以上，各模型行为表型、神经机制及药物响应评估模型效度总结见表 1，各模型自身特点以及在研究等方面的应用情况总结见表 2。

4 讨论

综合来看 (表 2)，自发性遗传模型侧重行为表型研究，基因突变模型适用于机制探索，而环境诱导型模型适合交互作用分析，联合使用可提高研究效度。自发性遗传模型如 SHR，因多动、冲动的行为表型与人类高度相似，成为行为研究和药物测试的首选模型，但 SHR 大鼠伴随的高血压可能干扰神经行为结果。以 DAT-KO 大鼠为代表的基因工程模型通过基因编辑技术精准模拟特定基因突变对 DA 通路的影响，为药物靶点研究提供直接依据，但其单一基因缺陷难以反映人类 ADHD 多基因交互的复杂性，且存在脱靶效应和伦理争议。社会隔离或孕期乙醇暴露等环境诱导模型，

表 1 各种 ADHD 动物模型的表面效度、结构效度、预测效度总结
Table 1 Summary of face validity, construct validity, and predictive validity of various animal models of ADHD

模型分类 Model classification	表面效度 Face Validity	结构效度 Construct Validity	预测效度 Predictive Validity
SHR ^{[5][10]}	多动、冲动、注意缺陷均显著	模拟 ADHD 的神经生理机制, 如 DA 系统异常	良好
无胼胝体鼠种系 ^[17] Acallosal mouse strains	表现多动、冲动及注意力缺陷	具有与 ADHD 相关的神经发育异常	有限
DAT-KO ^{[19][21]}	自发性多动, 空间记忆存在缺陷、认知障碍	模拟 DAT 缺失导致的神经递质异常	有限
Lphn3-KO ^[30]	运动过度与冲动明显, 注意力缺陷未能充分复现	模拟 Lphn3 基因缺失导致的神经发育异常	有限
Snap25-KO ^[35]	多动且学习记忆能力显著缺陷	模拟突触相关基因缺失导致的神经递质异常	有限
NK1R-KO ^[39]	多动明确, 冲动、注意缺陷已被证实	模拟神经激肽 1 受体缺失导致的神经调节异常	有限
COMT-KO ^[43]	冲动, 有性别差异	模拟儿茶酚-O-甲基转移酶缺失导致的 DA 代谢异常	有限
Fmr1-KO ^[47]	注意缺陷显著, 伴随 ASD 特征	模拟 FXS 相关基因缺失导致的神经发育异常	有限
Med23 CKO ^[52]	多动、注意缺陷、冲动、感觉门控缺陷	齿状回发育畸形、突触可塑性损伤	有限
环境毒素暴露 ^{[55][56]} Environmental toxin exposure	暴露剂量与多动、冲动、注意缺陷呈正相关	模拟化学物质暴露导致的神经毒性	有限
PAE ^[58]	多动伴认知迟缓, 冲动注意缺陷并存	模拟产前酒精暴露导致的神经发育异常	有限
PNE ^[67]	多动突出, 注意力缺陷明显	模拟产前尼古丁暴露导致的神经发育异常	较优
6-OHDA 损毁 ^[6] 6-OHDA-lesioned	行为表现复杂, 具有年龄、性别差异	模拟 DA 神经元损伤	有限
新生缺氧大鼠 ^[77] Neonatal hypoxic rats	注意力不集中、冲动	模拟缺氧导致的神经损伤	有限
社会隔离 ^[80] Social isolation	攻击性反应和冲动、过度活跃, 认知功能缺陷	伏隔核 DA 增强, 5-HT 通路受损	有限
母性应激 ^[83] Maternal stress	注意力和学习能力的缺陷	产前应激致 DA/5-HT 网络敏感	有限

通过模拟环境压力揭示基因-环境交互作用, 在贴近实际情况和预防健康问题上有较大价值。但环境变量控制困难、行为特异性不足, 而且可能与其他神经疾病重叠, 其长期行为影响仍需验证。

动物模型是重要的研究工具, 而目前 ADHD 的动物模型研究种类繁多, 大多数仍处于探索阶段, ADHD 的发病机制仍然不明确, 其形成涉及多个基因的共同作用, 而不是单一基因决定的, 少有模型可以完全符合表面有效性、结构有效性和预测有效性 3 个方面 (表 1), 完全概括人类的状况, 复刻人类 ADHD 的复杂性, 如遗传模型 SHR 大鼠缺乏情绪共病特征, 基因敲除模型未考虑多基因交互作用, 环境模型 (如铅暴露) 的行为表型可逆性与人类患者持续性症状存在差异; 啮齿类模型因物种差异难以完全模拟人类大脑的发育过程, 比如人类前额叶成熟得晚, 动物就很难复现。它们对药物的反应和人类临床治疗效果也有偏差, 且共病模拟不足; 因此确定 ADHD 动物模型的有效性仍然具有挑战性。同时, 环境模型该用多大剂

量、造模要多久, 目前没有统一标准; 基因编辑的模型可能会出现“脱靶”问题, 影响结果。更关键的是, 现在大部分研究基于西医诊断标准, 缺少结合中医的辨证分——既没有对应的建模指标, 也没有和中医分型贴合度高的动物模型, 限制了其在中医药研究中的应用^[83]。这些问题均限制了机制研究的可重复性与跨学科干预探索, 在研究中需要不断改进与完善, 以更好地服务于 ADHD 的病理机制研究与治疗探索。

基于现有模型的局限, 未来 ADHD 动物模型研究可从以下方向展开。首先, 构建整合自发性遗传、基因工程、环境诱导因素的多因素交互模型, 例如构建 SHR 大鼠与产前尼古丁暴露的复合模型, 或采用 Lphn3-KO 小鼠叠加社会心理应激诱导处理, 通过基因-环境共暴露的方法, 最大限度还原 ADHD 病因的交互作用, 进而更精准地复现临床异质性及共病机制, 但需解决如暴露剂量控制等标准化挑战; 其次, 突破“从动物到人类”转化研究中的关键瓶颈, 当前存在动物模型表型与人类临床症状的跨物种差异, 例如啮齿

表 2 各种 ADHD 动物模型的研究特性及应用对比

Table 2 Research characteristics and application comparison of various animal models of ADHD

模型名称	优点	缺点	适用范围	应用进展
Model Name	Advantages	Disadvantages	Scope of application	Application progress
SHR ^[15]	多动、注意缺陷典型；药物反应好；易饲养	高血压干扰神经指标；雌性数据少；共病焦虑	ADHD 行为学与药理筛选；前额叶-基底节环路研究	发现 BAA6-肠道菌群-5-HT 通路改善症状
无胼胝体鼠种系 ^[17]	胼胝体缺失模拟人类结构异常；自发多动、注意缺陷	神经递质机制不清；表型稳定性待验证	脑结构-行为关联；遗传×环境交互研究	初步用于基因-行为关联，应用有限
Acallosal mouse strains				
DAT-KO ^[21]	DA 突触水平升高；表型稳定；MPH/ATX 反应可预测	仅 DA 系统异常；缺乏社交维度	DA 通路机制；新药靶点验证；突触可塑性研究	证实 DA 过度激活与非典型 ADHD 表型
Lphn3-KO ^[31]	ADHD 风险基因缺失；多动冲动明显	生长迟缓；性别差异大；预测效率不足	Lphn3 基因功能与神经环路研究	初步验证基因缺失导致多动行为
Snap25-KO ^[34]	SNAP25 缺失致突触释放障碍；学习记忆缺陷突出	眼部畸形干扰行为测试；饲养严格；表型非特异	突触功能-认知障碍机制；间接验证 ADHD 病理	支持 SNAP25 在学习记忆中的作用
NK1R-KO ^[40]	NK1 受体缺失；情绪与疼痛调节异常	可能共病双相障碍；其他递质代偿	情绪调节-疼痛交互；拮抗药效评估	探索 NK1R-DA 通路在情绪注意中的潜力
COMT-KO ^[73]	COMT 缺失致 DA 代谢紊乱；认知障碍+多动；性别差异明显	环境压力敏感；行为谱覆盖不全	DA 代谢与性别差异机制；应激响应研究	解析 COMT 变异在压力诱发 ADHD 中的作用
Fmr1-KO ^[44]	模拟脆性 X 综合征共病 ADHD；注意力缺陷明显	ASD 特征混杂；对 MPH 无反应	FXS-ADHD 共病机制；智力-注意关联研究	揭示智力障碍与注意缺陷的神经关联
Med23 CKO ^[52]	病因明确；核心症状全；对 MPH 敏感	病变局限海马齿状回；未涵盖多脑区网络	组织/阶段特异功能；发育机制研究	证实海马病变致 ADHD 样行为；髓鞘缺陷与药效验证
环境毒素暴露 ^[56]				
Environmental toxin exposure	环境毒素诱导多动/注意缺陷；部分模型药敏好	机制多样难标准化；共病模拟不足	环境毒素致病机制；公共卫生风险评估	证实拟除虫菊酯破坏 DA 系统诱导症状
PAE ^[61]	产前酒精致 VTA-DA 神经元损伤；MPH 可修复电活动	剂量周期不一；缺长期病理随访	产前酒精对神经发育影响；DA 系统机制	验证 MPH 恢复 VTA 神经元功能
PNE ^[67]	模拟孕期尼古丁暴露；多动/认知缺陷；性别差异	冲动行为模拟不足；与人类吸烟代谢差异	基因-环境交互；焦虑/社交共病研究	发现 KOR 拮抗剂改善注意力新靶点
6-OHDA 损毁 ^[73]				
6-OHDA-lesioned	神经化学同源、行为维度全、药效一致	冲动与共病维度不足；DA 以外递质未涉及	围产期 DA 损伤、核心症状机制、药效初筛	验证传统药物疗效；探索 DA 缺失长期影响
新生缺氧大鼠 ^[76]				
Neonatal hypoxic rats	围产期缺氧致皮层/纹状体萎缩；注意缺陷/冲动	物种发育阶段差异；MPH 仅提升 BDNF	围产期脑损伤与 ADHD 关联；缺氧后神经可塑性	研究缺氧长期神经发育后果
社会隔离 ^[81]	早期压力诱导多动；DA 系统高功能；可探索胆碱能机制	引起的 ADHD 样行为在恢复社会环境后可能会逆转	早期应激对 ADHD 发病机制；药物作用途径扩展	发现 MPH 经胆碱能系统改善认知的新机制
Social isolation				
母性应激 ^[84]	模拟孕期应激；再现注意、学习缺陷；关联 DA/5-HT 网络	应激强度难标准化	产前应激-神经发育关联；DA 能药物评估	验证 DA 拮抗剂对运动亢进的抑制作用
Maternal stress				

类冲动行为不等同于人类复杂认知，同时存在药效预测局限性，而且有些模型对药物反应不稳定，还没法模拟 ADHD 常伴随的 ODD、ASD 等。可通过建立临床前-临床生物标志物对接平台，整合脑影像、生化指标等，并使用大样本验证来解决；另外要融合计算神经科学的新兴方法，为神经行为研究与药物开发带来突破，在行为表型人工智能解析领域，可以用深度学习分析动物行为视频，通过 3D 姿态捕捉小动作，像数动

物理毛被打断的次数来判断冲动性；还能通过运动轨迹预测注意力是否分散，这样比传统观察行为更客观。也可以建 DA、NE 失调的计算模型，用 AI 分析脑网络，帮模型更快对接临床治疗。此外，还需通过长期跟踪验证模型是否符合实际情况，用猴子等灵长类动物或类器官技术缩小和人类的差异，并建立环境暴露的标准化数据库，以增强模型可重复性。总的来说，未来研究要贴合 ADHD 的临床复杂性，用多因素模型还原

疾病差异, 结合计算神经科学打通“机制-行为-治疗”的验证, 同时建立中西医结合的评价标准体系以加速研究的转化应用。

ADHD 动物模型研究已从单一表型模拟迈向多维度效度评估, 为机制阐释与药物开发提供关键工具, 但需突破“单因素建模-跨物种差异”瓶颈。未来需以临床复杂性为导向, 通过多因素动态模型、跨物种验证及技术融合, 实现从“模型构建”到“精准治疗”的转化, 同时推动中医药特异性建模策略的探索, 为 ADHD 防控提供更全面的科学支撑。

[作者贡献 Author Contribution]

廖望钥负责检索文献、提取文献数据和撰写文章;

雷爽负责监督进度、安排人员和修订稿件;

李璇参与检索文献、提取文献数据, 修改文章;

郭闵、周若然参与论文框架构思与结构整合。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] 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. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2023.05.018.
LI X J, WANG S M, JIANG Z Y, 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.
- [2] 卓利楠, 曾祥玉, 吴冰, 等. 内侧前额皮层-伏隔核环路在决策冲动中的作用: 基于动物模型的研究[J]. 心理学报, 2023, 55(4): 556-571.
ZHUO L N, ZENG X Y, WU B, et al. The function of mPFC-NAc circuit in decision impulsivity: a study based on an animal model[J]. Acta Psychol Sin, 2023, 55(4):556-571.
- [3] YOUNG S, UYSAL O, KAHLE J, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the severity of core symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in females and males [J]. Psychol Med, 2024, 54(14): 1-22. DOI: 10.1017/S0033291724001600.
- [4] LIU J R, JIANG Z L, LI F H, et al. Prevalence and comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder in Chinese school-attending students aged 6-16: a national survey[J]. Ann Gen Psychiatry, 2025, 24(1):23. DOI:10.1186/s12991-025-00558-w.
- [5] APARICIO C F, HENNIGAN P J, MULLIGAN L J, et al. Spontaneously hypertensive (SHR) rats choose more impulsively than Wistar-Kyoto (WKY) rats on a delay discounting task[J]. Behav Brain Res, 2019, 364:480-493. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.09.040.
- [6] 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): 380-385. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2017.04.007.
ZHOU R Y, WANG J J, HAN X M. Comparison of the behavior characteristics in SHR, WKY and SD rat models of attention deficit/hyperactivity disorder[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2017, 25(4): 380-385. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2017.04.007.
- [7] GONZÁLEZ-BARRIGA F, ORDUÑA V. Incentive-salience attribution is attenuated in spontaneously hypertensive rats, an animal model of ADHD[J]. Behav Processes, 2024, 220: 105068. DOI:10.1016/j.beproc.2024.105068.
- [8] DELA PEÑA I, DELA PEÑA I J, DE LA PEÑA J B, 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. DOI:10.1007/s10519-017-9861-3.
- [9] BOGDAŃSKA-CHOMCZYK E, WOJTACHA P, TSAI M L, et al. Alterations in striatal architecture and biochemical markers' levels during postnatal development in the rat model of an attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(24):13652. DOI:10.3390/ijms252413652.
- [10] SHAH P M, PILLARELLA N R, TELATIN M, et al. Alcohol withdrawal and amphetamine co-use in an animal model for attention deficit hyperactivity disorder[J]. Am J Drug Alcohol Abuse, 2024, 50(3): 334-344. DOI: 10.1080/00952990.2024.2349885.
- [11] MATSUZAKI K, SUGIMOTO N, HOSSAIN S, et al. Theobromine improves hyperactivity, inattention, and working memory via modulation of dopaminergic neural function in the frontal cortex of spontaneously hypertensive rats[J]. Food Funct, 2024, 15(10): 5579-5595. DOI: 10.1039/d4fo00683f.
- [12] LONG Y J, PAN N F, JI S Y, et al. Distinct brain structural abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders: a comparative meta-analysis[J]. Transl Psychiatry, 2022, 12(1): 368. DOI: 10.1038/s41398-022-02130-6.
- [13] MAMEDOVA D I, NEDOGREEVA O A, MANOLOVA A O, et al. The impact of long-term isolation on anxiety, depressive-like and social behavior in aging Wistar-Kyoto (WKY) and spontaneously hypertensive (SHR) male rats[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):28135. DOI:10.1038/s41598-024-79677-5.
- [14] SUZUKI N, HIRAIDE S, SHIKANAI H, et al. Impaired monoamine neural system in the mPFC of SHRSP/Ezo as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. J Pharmacol Sci, 2024, 154(2): 61-71. DOI: 10.1016/j.jphs.2023.12.002.
- [15] TOSTA A, FONSECA A S, MESSEDER D, et al. Effects of gestational exercise on nociception, BDNF, and irisin levels in an animal model of ADHD[J]. Neuroscience, 2024, 543:37-48. DOI:10.1016/j.neuroscience.2024.02.008.
- [16] XIONG Y R, YANG L Y, WANG C T, et al. Cortical mapping of callosal connections in healthy young adults[J]. Hum Brain Mapp, 2024, 45(3): e26629. DOI:10.1002/hbm.26629.
- [17] YU M M, GAO X Y, NIU X Y, et al. Meta-analysis of structural and functional alterations of brain in patients with attention-

- deficit/hyperactivity disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 13: 1070142. DOI:10.3389/fpsy.2022.1070142.
- [18] SRIVASTAVA D K, NAVRATNA V, TOSH D K, et al. Structure of the human dopamine transporter and mechanisms of inhibition[J]. *Nature*, 2024, 632(8025): 672-677. DOI: 10.1038/s41586-024-07739-9.
- [19] REINWALD J R, GASS N, MALLIEN A S, et al. Dopamine transporter silencing in the rat: systems-level alterations in striato-cerebellar and prefrontal-midbrain circuits[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(4): 2329-2339. DOI: 10.1038/s41380-022-01471-4.
- [20] ZELLI S, BRANCATO A, MATTIOLI F, et al. A new "sudden fright paradigm" to explore the role of (epi)genetic modulations of the DAT gene in fear-induced avoidance behavior[J]. *Genes Brain Behav*, 2021, 20(4): e12709. DOI: 10.1111/gbb.12709.
- [21] PTUKHA M, FESENKO Z, BELSKAYA A, et al. Effects of atomoxetine on motor and cognitive behaviors and brain electrophysiological activity of dopamine transporter knockout rats[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1484. DOI: 10.3390/biom12101484.
- [22] CICHERO E, FRANCESCONI V, CASINI B, et al. Discovery of guanfacine as a novel TAAR1 agonist: a combination strategy through molecular modeling studies and biological assays[J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(11):1632. DOI:10.3390/ph16111632.
- [23] LEO D, SUKHANOV I, ZORATTO F, et al. Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(8): 1959-1972. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018.
- [24] KURZINA N P, ARISTOVA I Y, VOLNOVA A B, et al. Deficit in working memory and abnormal behavioral tactics in dopamine transporter knockout rats during training in the 8-arm maze[J]. *Behav Brain Res*, 2020, 390:112642. DOI:10.1016/j.bbr.2020.112642.
- [25] SAVCHENKO A, TARGA G, FESENKO Z, et al. Dopamine transporter deficient rodents: perspectives and limitations for neuroscience[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 806. DOI: 10.3390/biom13050806.
- [26] ADINOLFI A, ZELLI S, LEO D, et al. Behavioral characterization of DAT-KO rats and evidence of asocial-like phenotypes in DAT-HET rats: The potential involvement of norepinephrine system[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 359: 516-527. DOI:10.1016/j.bbr.2018.11.028.
- [27] HARRIS S S, GREEN S M, KUMAR M, et al. A role for cortical dopamine in the paradoxical calming effects of psychostimulants[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 3129. DOI: 10.1038/s41598-022-07029-2.
- [28] MORENO-SALINAS A L, HOLLERAN B J, OJEDA-MUÑOZ E Y, et al. Convergent selective signaling impairment exposes the pathogenicity of latrophilin-3 missense variants linked to inheritable ADHD susceptibility[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(5): 2425-2438. DOI:10.1038/s41380-022-01537-3.
- [29] REGAN S L, HUFGARD J R, PITZER E M, et al. Knockout of latrophilin-3 in Sprague-Dawley rats causes hyperactivity, hyper-reactivity, under-response to amphetamine, and disrupted dopamine markers[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 130: 104494. DOI:10.1016/j.nbd.2019.104494.
- [30] SABLE H J K, LESTER D B, POTTER J L, et al. An assessment of executive function in two different rat models of attention-deficit hyperactivity disorder: Spontaneously hypertensive versus Lphn3 knockout rats[J]. *Genes Brain Behav*, 2021, 20(8): e12767. DOI:10.1111/gbb.12767.
- [31] VAN DER VOET M, HARICH B, FRANKE B, et al. ADHD-associated dopamine transporter, latrophilin and neurofibromin share a dopamine-related locomotor signature in *Drosophila*[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(4): 565-573. DOI:10.1038/mp.2015.55.
- [32] CERVANTES-HENRÍQUEZ M L, ACOSTA-LÓPEZ J E, MARTINEZ A F, et al. Machine learning prediction of ADHD severity: association and linkage to *ADGRL3*, *DRD4*, and *SNAP25*[J]. *J Atten Disord*, 2022, 26(4): 587-605. DOI:10.1177/10870547211015426.
- [33] IRFAN M, GOPAUL K R, MIRY O, et al. SNAP-25 isoforms differentially regulate synaptic transmission and long-term synaptic plasticity at central synapses[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6403. DOI:10.1038/s41598-019-42833-3.
- [34] HUANG M J, CHOW C H, GURDITA A, et al. SNAP-25, but not SNAP-23, is essential for photoreceptor development, survival, and function in mice[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1):34. DOI:10.1038/s42003-023-05760-8.
- [35] PILLIDGE K, PORTER A J, DUDLEY J A, et al. The behavioural response of mice lacking NK₁ receptors to guanfacine resembles its clinical profile in treatment of ADHD[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(20):4785-4796. DOI:10.1111/bph.12860.
- [36] PORTER A J, PILLIDGE K, CLARE STANFORD S, et al. Differences in the performance of NK1R-/- ('knockout') and wildtype mice in the 5-Choice Continuous Performance Test [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 298(Pt B): 268-277. DOI:10.1016/j.bbr.2015.10.045.
- [37] PILLIDGE K, PORTER A J, YOUNG J W, et al. Perseveration by NK1R-/- ('knockout') mice is blunted by doses of methylphenidate that affect neither other aspects of their cognitive performance nor the behaviour of wild-type mice in the 5-Choice Continuous Performance Test[J]. *J Psychopharmacol*, 2016, 30(9): 837-847. DOI: 10.1177/0269881116642541.
- [38] PILLIDGE K, PORTER A J, VASILI T, et al. Atomoxetine reduces hyperactive/impulsive behaviours in neurokinin-1 receptor 'knockout' mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 127:56-61. DOI:10.1016/j.pbb.2014.10.008.
- [39] YAN T C, DUDLEY J A, WEIR R K, et al. Performance deficits of NK1 receptor knockout mice in the 5-choice serial reaction-time task: effects of d-amphetamine, stress and time of day[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17586. DOI: 10.1371/journal.pone.0017586.
- [40] SHARP S I, MCQUILLIN A, MARKS M, et al. Genetic association of the tachykinin receptor 1 TACR1 gene in

- bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and the alcohol dependence syndrome[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2014, 165B(4): 373-380. DOI: 10.1002/ajmg.b.32241.
- [41] SCHANK J R. Neurokinin receptors in drug and alcohol addiction[J]. *Brain Res*, 2020, 1734: 146729. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146729.
- [42] PAPALEO F, ERICKSON L, LIU G P, et al. Effects of sex and COMT genotype on environmentally modulated cognitive control in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(49): 20160-20165. DOI:10.1073/pnas.1214397109.
- [43] BARKUS C, KORN C, STUMPENHORST K, et al. Genotype-dependent effects of COMT inhibition on cognitive function in a highly specific, novel mouse model of altered COMT activity[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(13): 3060-3069. DOI:10.1038/npp.2016.119.
- [44] CREGENZÁN-ROYO O, BRUN-GASCA C, FORNIELES-DEU A. Behavior problems and social competence in fragile X syndrome: a systematic review[J]. *Genes*, 2022, 13(2):280. DOI: 10.3390/genes13020280.
- [45] GOLDEN C E M, BREEN M S, KORO L, et al. Deletion of the KH1 domain of Fmr1 leads to transcriptional alterations and attentional deficits in rats[J]. *Cereb Cortex*, 2019, 29(5):2228-2244. DOI:10.1093/cercor/bhz029.
- [46] HARONY-NICOLAS H, KAY M, DU HOFFMANN J, et al. Oxytocin improves behavioral and electrophysiological deficits in a novel Shank3-deficient rat[J]. *eLife*, 2017, 6: e18904. DOI:10.7554/eLife.18904.
- [47] LOZANO R, ROSERO C A, HAGERMAN R J. Fragile X spectrum disorders[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2014, 3(4):134-146. DOI:10.5582/iridr.2014.01022.
- [48] BOYLE L, KAUFMANN W E. The behavioral phenotype of FMR1 mutations[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2010, 154C(4):469-476. DOI:10.1002/ajmg.c.30277.
- [49] NTOULAS G, BRAKATSELOS C, NAKAS G, et al. Multi-level profiling of the Fmr1 KO rat unveils altered behavioral traits along with aberrant glutamatergic function[J]. *Transl Psychiatry*, 2024, 14(1):104. DOI:10.1038/s41398-024-02815-0.
- [50] ZAFARULLAH M, TASSONE F. Molecular biomarkers in fragile X syndrome[J]. *Brain Sci*, 2019, 9(5):96. DOI: 10.3390/brainsci9050096.
- [51] XU H Y, YANG F. The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia[J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 464. DOI: 10.1038/s41398-022-02233-0.
- [52] ZHOU B Y, LI Z X, LI Y W, et al. Central Med23 deficiency leads to malformation of dentate gyrus and ADHD-like behaviors in mice[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2025, 50(8): 1224-1236. DOI:10.1038/s41386-025-02088-1.
- [53] CRUZ G B, VASQUEZ M A, CABAÑAS E, et al. Developmental lead exposure in rats causes sex-dependent changes in neurobiological and anxiety-like behaviors that are improved by taurine co-treatment[M]//Taurine 12. Cham: Springer International Publishing, 2022: 461-479. DOI: 10.1007/978-3-030-93337-1_43.
- [54] SPROWLES J L N, AMOS-KROOHS R M, BRAUN A A, et al. Developmental manganese, lead, and barren cage exposure have adverse long-term neurocognitive, behavioral and monoamine effects in Sprague-Dawley rats[J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2018, 67:50-64. DOI:10.1016/j.ntt.2018.04.001.
- [55] REGAN S L, WILLIAMS M T, VORHEES C V. Review of rodent models of attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 132: 621-637. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.11.041.
- [56] CURTIS M A, SAFERIN N, NGUYEN J H, et al. Developmental pyrethroid exposure in mouse leads to disrupted brain metabolism in adulthood[J]. *Neurotoxicology*, 2024, 103: 87-95. DOI:10.1016/j.neuro.2024.06.007.
- [57] SMITH D R, STRUPP B J. Animal models of childhood exposure to lead or manganese: evidence for impaired attention, impulse control, and affect regulation and assessment of potential therapies[J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(1):3-21. DOI:10.1007/s13311-023-01345-9.
- [58] SHARMA N, LUHACH K, GOLANI L K, et al. Vinpocetine, a PDE1 modulator, regulates markers of cerebral health, inflammation, and oxidative stress in a rat model of prenatal alcohol-induced experimental attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Alcohol*, 2022, 105: 25-34. DOI: 10.1016/j.alcohol.2022.08.005.
- [59] WANG J, HAJ-DAHMANE S, SHEN R Y. Effects of prenatal ethanol exposure on the excitability of ventral tegmental area dopamine neurons *in vitro*[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 319(2):857-863. DOI:10.1124/jpet.106.109041.
- [60] LOUTH E L, BIGNELL W, TAYLOR C L, et al. Developmental ethanol exposure leads to long-term deficits in attention and its underlying prefrontal circuitry[J]. *eNeuro*, 2016, 3(5): ENEURO.0267-16.2016. DOI:10.1523/ENEURO.0267-16.2016.
- [61] ROJAS-MAYORQUÍN A E, PADILLA-VELARDE E, ORTUÑO-SAHAGÚN D. Prenatal alcohol exposure in rodents as a promising model for the study of ADHD molecular basis[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10:565. DOI:10.3389/fnins.2016.00565.
- [62] CHOONG K C, SHEN R Y. Methylphenidate restores ventral tegmental area dopamine neuron activity in prenatal ethanol-exposed rats by augmenting dopamine neurotransmission[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 309(2): 444-451. DOI: 10.1124/jpet.103.060657.
- [63] LIU D, REN Y P, WU T F, et al. Parental smoking exposure before and during pregnancy and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder risk: a Chinese child and adolescent cohort study[J]. *Front Public Health*, 2022, 10:1017046. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1017046.
- [64] ZHANG L, SPENCER T J, BIEDERMAN J, et al. Attention and working memory deficits in a perinatal nicotine exposure mouse model[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0198064. DOI:10.1371/journal.pone.0198064.
- [65] ZHOU M Y, QIU W, OHASHI N, et al. Deep-learning-based analysis reveals a social behavior deficit in mice exposed prenatally to nicotine[J]. *Cells*, 2024, 13(3): 275. DOI:10.3390/

- cells13030275.
- [66] ZHU J M, ZHANG X, XU Y H, et al. Prenatal nicotine exposure mouse model showing hyperactivity, reduced cingulate cortex volume, reduced dopamine turnover, and responsiveness to oral methylphenidate treatment[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(27): 9410-9418. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1041-12.2012.
- [67] CONTRERAS D, PIÑA R, CARVALLO C, et al. Methylphenidate restores behavioral and neuroplasticity impairments in the prenatal nicotine exposure mouse model of ADHD: evidence for involvement of AMPA receptor subunit composition and synaptic spine morphology in the hippocampus[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13):7099. DOI:10.3390/ijms23137099.
- [68] PIÑA R, ROZAS C, CONTRERAS D, et al. Atomoxetine reestablishes long term potentiation in a mouse model of attention deficit/hyperactivity disorder[J]. *Neuroscience*, 2020, 439:268-274. DOI:10.1016/j.neuroscience.2019.10.040.
- [69] ZHANG L, MCCARTHY D M, ESKOW JAUNARAJ S K L, et al. Frontal cortical monoamine release, attention, and working memory in a perinatal nicotine exposure mouse model following kappa opioid receptor antagonism[J]. *Cereb Cortex*, 2021, 31(1):483-496. DOI:10.1093/cercor/bhaa238.
- [70] BOUCHATTA O, MANOUZE H, BOUALI-BENAZZOUE 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. DOI:10.1038/s41598-018-33778-0.
- [71] BOUCHATTA O, ABY F, SIFEDDINE W, et al. Pain hypersensitivity in a pharmacological mouse model of attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(30): e2114094119. DOI:10.1073/pnas.2114094119.
- [72] KOSTRZEWA J P, KOSTRZEWA R A, KOSTRZEWA R M, et al. Perinatal 6-hydroxydopamine modeling of ADHD[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2016, 29: 279-293. DOI: 10.1007/7854_2015_397.
- [73] BHATTACHARJEE M, MANOHARAN S, DESHETTY U M, et al. Acute hypobaric hypoxia exposure causes neurobehavioral impairments in rats: role of brain catecholamines and tetrahydrobiopterin alterations[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48 (2):471-486. DOI:10.1007/s11064-022-03767-x.
- [74] WANG B, ZENG H T, LIU J L, et al. Effects of prenatal hypoxia on nervous system development and related diseases[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 755554. DOI: 10.3389/fnins.2021.755554.
- [75] MIGUEL P M, SCHUCH C P, ROJAS J J, et al. Neonatal hypoxia-ischemia induces attention-deficit hyperactivity disorder-like behavior in rats[J]. *Behav Neurosci*, 2015, 129(3): 309-320. DOI:10.1037/bne0000063.
- [76] MIGUEL P M, DENIZ B F, CONFORTIM H D, 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. DOI:10.1177/0269881120913153.
- [77] 井贺云, 康乐, 董亚博, 等. 注意力缺陷多动障碍啮齿类动物模型中西医研究新进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(15):280-289. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20240429.
- JING H Y, KANG L, DONG Y B, et al. Rodent models of attention deficit hyperactivity disorder: a review based on Chinese and western medicine[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2024, 30(15): 280-289. DOI: 10.13422/j. cnki. syfjx. 20240429.
- [78] MATSUMOTO K, ONO K, OUCHI H, et al. Social isolation stress down-regulates cortical early growth response 1 (Egr-1) expression in mice[J]. *Neurosci Res*, 2012, 73(3):257-262. DOI: 10.1016/j.neures.2012.04.004.
- [79] FONE K C F, VERONICA PORKESS M V. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32(6): 1087-1102. DOI:10.1016/j.neubiorev.2008.03.003.
- [80] 谢新月, 刘晓绵, 李铭, 等. 基于中西医临床病证特点的注意缺陷多动障碍动物模型的临床吻合度分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(13):270-278. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20241317.
- XIE X Y, LIU X M, LI M, et al. Analysis of clinical consistency of animal models of attention deficit hyperactivity disorder based on characteristics of clinical diseases and syndromes in traditional Chinese and western medicine[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2025, 31(13):270-278. DOI:10.13422/j.cnki. syfjx.20241317.
- [81] JALLOW J, HURTIG T, KERKELÄ M, et al. Prenatal maternal stress, breastfeeding and offspring ADHD symptoms[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2024, 33(11):4003-4011. DOI:10.1007/s00787-024-02451-5.
- [82] HARPER K M, HARP S J, MOY S S. Prenatal stress unmasks behavioral phenotypes in genetic mouse models of neurodevelopmental disorders[J]. *Front Behav Neurosci*, 2023, 17:1271225. DOI:10.3389/fnbeh.2023.1271225.
- [83] RADHAKRISHNAN A, ASWATHY B S, KUMAR V M, et al. Sleep deprivation during late pregnancy produces hyperactivity and increased risk-taking behavior in offspring [J]. *Brain Res*, 2015, 1596: 88-98. DOI: 10.1016/j. brainres.2014.11.021.
- (收稿日期:XXXX-XX-XX 修回日期:XXXX-XX-XX)
- [引用本文]**
廖望钊,雷爽,李璇等. 注意缺陷多动障碍动物模型效度评价[J]. *实验动物与比较医学*, DOI:10.12300/j.issn.1674-5817.2025.060.
LIAO Wangyue, LEI Shuang, LI Xuan, et al. A Review of the Validity of Animal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder[J]. *Laboratory Animal and Comparative Medicine*, DOI: 10.12300/j. issn.1674-5817.2025.060.