

实验研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.11.012

益智宁神颗粒对幼年自发性高血压大鼠
多动水平和认知功能的影响李巍¹, 李亚平^{2*}, 李瑞¹, 杨常泉², 魏小维², 王伟², 钟成梁², 晋黎², 吴海娇², 唐温²

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津市南开区鞍山西道 312 号, 300193; 2. 天津中医药大学第一附属医院)

摘要 目的 观察益智宁神颗粒对幼年自发性高血压大鼠 (SHR) 活动水平和空间记忆能力的影响。方法 将 64 只 SHR 随机分为模型组、中药组、托莫西汀组、哌甲酯组, 每组 16 只。将 16 只京都大鼠作为正常组。中药组给予益智宁神颗粒 1.1 g/(kg·d) 灌胃, 托莫西汀组给予托莫西汀胶囊 3 mg/(kg·d) 灌胃, 哌甲酯组给予哌甲酯片 5 mg/(kg·d) 灌胃, 模型组和正常组给予与中药组等体积的生理盐水灌胃。每天 1 次, 连续 4 周。通过开场实验和水迷宫实验观察大鼠的活动水平及认知功能。结果 开场实验: 模型组大鼠直立次数和水平移动格数明显大于正常组 ($P < 0.05$); 中药组大鼠直立次数明显少于模型组、哌甲酯组及托莫西汀组, 但仍高于正常组 ($P < 0.05$)。模型组、中药组、哌甲酯组及托莫西汀组间水平移动格数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Morris 水迷宫实验: 定位航行实验部分, 随着训练时间的增加, 中药组、托莫西汀组、哌甲酯组潜伏期呈现平缓下降趋势。与正常组各时间点比较, 模型组、中药组、托莫西汀组、哌甲酯组潜伏期均缩短 ($P < 0.05$)。大鼠游泳速度、游泳距离随训练时间的增加未出现明显改变。空间探索实验部分, 与正常组比较, 模型组、中药组、托莫西汀组、哌甲酯组潜伏期缩短, 托莫西汀组游泳速度增加 ($P < 0.05$); 各组大鼠间游泳距离差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 益智宁神颗粒可以改善幼年 SHR 冲动、多动行为及认知水平, 疗效与托莫西汀及哌甲酯相似, 远期疗效优于托莫西汀及哌甲酯。

关键词 注意缺陷多动障碍; 益智宁神颗粒; 开场实验; 水迷宫实验

注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 俗称多动症, 是儿童时期最常见的行为障碍性疾病, 主要表现为注意集中困难、注意持续时间短暂、活动过度或冲动。我国约有 4.31% ~ 5.83% 的学龄儿童罹患该病, 且有 60% ~ 80% 可持续到青少年, 甚至影响到成年期^[1]。我们前期以益智宁神颗粒治疗 ADHD 取得较好临床疗效^[2-3]。自发性高血压大鼠 (SHR) 是 1969 年由东京 okamoto 选育京都大鼠 (WKY) 培育而成, 鼠龄在 8 周时, 其血压尚未达到成年鼠水平, 而其行为表现及多巴胺递质系统的变化机制符合 ADHD 的模式, 幼年 SHR 大鼠是目前世界上应用最为广泛的 ADHD 动物模型之一^[4]。本实验拟通过开场实验及水迷宫实验探索益智宁神颗粒对

SHR 大鼠自发活动水平及空间记忆能力的影响, 为中医药治疗 ADHD 提供实验基础。

1 材料和方法

1.1 动物

雄性清洁级 SHR 大鼠 64 只, 雄性清洁级 WKY 大鼠 16 只, 3 周龄, 体重 90 ~ 110 g, 北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 实验动物许可证号: SCXK (京) 2012-0001。大鼠饲养于清洁环境中, 室温 (22 ± 2) °C, 湿度为 50%。大鼠自由摄食饮水, 每天保持 12 h 光照。

1.2 药物

益智宁神颗粒, 组成: 紫河车 3 g, 石菖蒲 9 g, 远志 9 g, 麻黄 6 g, 生龙骨 15 g, 黄连 3 g, 由四川新绿色药业科技发展股份有限公司提供, 批号: 1507029, 配制成浓度为 5.5 mg/ml 的药液。

基金项目: 国家自然科学基金 (81403430)

* 通讯作者: zfls@163.com, 15222062977

托莫西汀胶囊 (择思达): 美国 LILLY DEL CARI-BE Inc, 批号: C315229, 规格: 10 mg/粒。哌甲酯片 (专注达): 西安杨森制药有限公司, 批号: 41E416, 规格: 18 mg/片。

1.3 仪器

开场实验箱, 高 40 cm, 底为 60 cm × 60 cm 的铁箱, 利用线条将底分为 20 cm × 20 cm 的 9 个方格。设备中装有摄像监控系统 (成都盟泰软件有限公司, 型号: OFT-400)。Morris 水迷宫, 由内壁涂黑的圆形水池 (直径 90 cm, 高 50 cm)、透明圆柱形平台 (直径 10 cm, 高 28 cm) 和图像及数据采集分析系统 (Smart Version 2.5.16 轨迹图像分析软件) 三部分组成。

1.4 动物分组及干预

64 只 SHR 大鼠采用随机区组方法分为模型组、中药组、托莫西汀组及哌甲酯组, 每组 16 只。16 只 WKY 大鼠为正常组。中药组给予益智宁神颗粒 1.1 g/(kg · d) 灌胃, 托莫西汀组给予托莫西汀胶囊 3 mg/(kg · d) 灌胃, 哌甲酯组给予哌甲酯片 5 mg/(kg · d) 灌胃, 模型组和正常组给予与中药组等体积的生理盐水灌胃。每天上午 8:00—9:00 灌胃 1 次, 连续 4 周。

1.5 观察指标和方法

1.5.1 开场实验 将大鼠轻轻放入开场实验箱内中央格子, 每只大鼠实验 5 min, 第 1 min 为适应时间, 不进行计数, 第 2 min 开始用盲法观察记录 4 min 内大鼠水平移动的格子数 (四个爪子必须落在同一格子中), 格子数越多代表大鼠水平活动越高; 大鼠直立次数 (动物必须用后足站立), 直立次数多少代表大鼠垂直活动水平的高低, 直立次数越多代表大鼠垂直活动水平越高。

1.5.2 Morris 水迷宫实验 实验共进行 6 天, 包括两个部分: 第一部分为定位航行实验, 在实验的第 1~5 天进行, 第二部分为空间探索实验, 在实验的第 6 天进行。实验前将水池分为四个象限, 将平台置于其中 1 个象限中央, 向水池内注水, 水面高于平台 1~2 cm, 水温保持在 (23 ± 1) °C, 在水内放入染料 (对大鼠无伤害), 直到看不见平台为止。实验在黑暗且安静的环境中进行。在定位航行实验部分, 实验每天进行 4 次, 每次选择 1 个象限, 轻轻将单只大鼠面壁放入水中, 限时游泳 60s。如果其在规定的时间内爬上平台并在平台上停留时间超过 3s, 即认为该大鼠找到平台, 10s 后实验者将其移走, 休息 10s 进行下一次实验。如果

大鼠未在规定的时间内找到平台, 则由实验者引导大鼠爬上平台, 并使其在平台上停留 10s 后移走, 休息 10s 后进行下一次实验。空间探索实验部分, 将平台撤走, 其余环境不变, 每只大鼠进行 1 次实验, 将单只大鼠由一个象限放入水中, 限时游泳 60s。如果在规定时间内大鼠到达平台位置, 则实验结束; 若未达到平台位置, 则时间到后实验结束。实验期间, 由数据分析系统进行分析, 获得大鼠游泳轨迹、游泳距离游泳速度及找到平台所需的时间 (潜伏期)。

1.6 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间均数比较、方差齐则采用单因素方差分析, 方差不齐则先进行对数转换, 若仍不齐则采用秩和检验 (Kruskal-Wallis Test), 组间两两比较采用最小显著差法 (LSD 法), Morris 水迷宫实验定位航行实验部分, 用一般线性模型的重复测量的方差分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠开场实验直立次数和水平移动格数比较

表 1 示, 模型组、中药组、托莫西汀组、哌甲酯组大鼠直立次数和水平移动格数均显著大于正常组 ($P < 0.05$)。中药组大鼠直立次数明显少于模型组、哌甲酯组及托莫西汀组 ($P < 0.05$)。模型组、中药组、哌甲酯组及托莫西汀组间水平移动格数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠开场实验直立次数及水平移动格数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	直立次数	水平移动格数
正常组	16	1.33 ± 0.96	17.33 ± 12.20
模型组	16	16.32 ± 7.23*	47.96 ± 17.69*
中药组	16	11.37 ± 5.43*△	40.40 ± 19.66*
托莫西汀组	16	15.53 ± 4.91*▲	42.34 ± 16.81*
哌甲酯组	16	17.28 ± 5.07*▲	51.28 ± 13.59*

注: 与正常组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, △ $P < 0.05$; 与中药组比较, ▲ $P < 0.05$

2.2 各组大鼠不同时间定位航行实验潜伏期、游泳距离、游泳速度比较

表 2 示, 以潜伏期作为因变量, 时间作为时间因素, 组别作为自变量纳入重复测量的方差分析模型, 时间与组别间有交互作用 ($F = 1.780$, $P = 0.033$), 时间因素有统计学意义 ($F = 31.424$, $P <$

0.01); 组别有统计学意义 ($F = 55.253$, $P < 0.01$)。组间两两比较结果: 与正常组同时间比较, 模型组、中药组、托莫西汀组、哌甲酯组各时间潜伏期均缩短 ($P < 0.05$), 其余四组间潜伏期差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 示, 以游泳速度作为因变量, 时间作为时间因素, 组别作为自变量纳入重复测量方差分析模型, 组别与时间无交互作用 ($F = 1.455$, $P = 0.219$), 时间因素有统计学意义 ($F = 7.446$, $P = 0.006$), 各时间点大鼠游泳速度差异有统计学意义; 各组间游泳速度比较差异无统计学意义 ($F = 2.139$, $P = 0.085$)。

表 4 示, 以游泳距离作为因变量, 时间作为时间因素, 组别作为自变量纳入重复测量方差分析模型, 组别与时间无交互作用 ($F = 1.298$, $P = 0.267$), 时间因素有统计学意义 ($F = 7.801$, $P =$

0.002), 大鼠游泳距离随训练时间改变有统计学意义; 各组间游泳距离比较差异无统计学意义 ($F = 2.188$, $P = 0.079$)。

2.3 各组大鼠空间探索实验结果比较

正常组大鼠均出现典型的绕壁现象及漂浮特性, 游泳轨迹主要表现为围绕水池壁环游, 在灌胃前不能在 60 s 内找到平台, 随着训练及平台引导次数的增加, 在灌胃后可以在 60 s 内找到平台。模型组大鼠在灌胃前后表现为随机性, 游泳轨迹无规律, 虽然随着训练及平台引导次数的增多可以在 60 s 内到达平台, 但其游泳轨迹显示缺少在水池中央及平台所在象限的探索。中药组、托莫西汀组和哌甲酯组大鼠给药前轨迹同模型组大鼠, 给药后虽然其潜伏期与模型组大鼠比较无明显差异, 但随着训练及平台引导次数的增多, 其游泳轨迹多集中于平台所在象限。表 5 示, 与正常组比较, 模型组、

表 2 各组大鼠不同时间定位航行实验潜伏期比较 (s , $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
正常组	16	39.47 ± 12.70	29.84 ± 9.80	26.56 ± 10.50	22.83 ± 8.98	30.39 ± 13.33
模型组	16	18.09 ± 5.06*	11.61 ± 3.39*	11.44 ± 5.31*	10.41 ± 3.35*	7.98 ± 3.04*
中药组	16	16.48 ± 7.06*	13.13 ± 5.12*	10.48 ± 5.36*	10.43 ± 6.57*	8.09 ± 4.07*
托莫西汀组	16	15.58 ± 6.51*	11.60 ± 5.76*	10.08 ± 5.26*	8.09 ± 3.92*	8.31 ± 3.31*
哌甲酯组	16	15.31 ± 7.70*	11.01 ± 5.00*	9.26 ± 3.84*	8.87 ± 3.95*	6.55 ± 3.56*

注: 与正常组同时间比较, * $P < 0.05$

表 3 各组大鼠不同时间定位航行实验游泳速度比较 (mm/s , $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
正常组	16	97.52 ± 37.59	104.41 ± 35.39	74.56 ± 47.98	134.36 ± 152.50	66.65 ± 54.30
模型组	16	146.23 ± 31.79	132.10 ± 35.73	140.03 ± 47.83*	191.11 ± 95.94	125.98 ± 46.07
中药组	16	152.13 ± 33.02	112.04 ± 39.80	121.48 ± 41.88	191.27 ± 138.37	115.58 ± 52.03
托莫西汀组	16	120.70 ± 47.73	147.64 ± 35.59	115.49 ± 36.27	132.08 ± 50.18	104.20 ± 44.92
哌甲酯组	16	115.90 ± 49.90	117.06 ± 33.93	112.79 ± 40.19	310.71 ± 489.21	92.49 ± 32.14

表 4 各组大鼠不同时间定位航行实验游泳距离比较 (mm , $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
正常组	16	3441.07 ± 740.45	2983.60 ± 1224.47	1756.15 ± 838.04	2168.93 ± 1340.90	1600.99 ± 1021.08
模型组	16	2645.55 ± 951.04	1522.81 ± 513.20	1716.67 ± 1098.54	2102.99 ± 1621.99	1086.80 ± 688.94
中药组	16	2666.72 ± 1488.55	1623.19 ± 1133.43	1339.99 ± 935.22	1925.33 ± 1434.31	1056.21 ± 975.57
托莫西汀组	16	2059.73 ± 1533.49	1789.69 ± 1130.54	1259.93 ± 917.98	1114.61 ± 719.20	917.86 ± 631.69
哌甲酯组	16	1875.73 ± 1833.25	1349.53 ± 897.66	1083.99 ± 742.37	3451.98 ± 7416.13	695.15 ± 671.00

表 5 各组大鼠空间探索实验潜伏期、游泳速度、游泳距离比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	潜伏期 (s)	游泳速度 (mm/s)	游泳距离 (mm)
正常组	16	46.43 ± 21.89	68.85 ± 56.75	2416.33 ± 2220.34
模型组	16	15.33 ± 19.93*	163.11 ± 58.15	2537.91 ± 3068.31
中药组	16	8.97 ± 13.71*	155.87 ± 52.32	1550.69 ± 2655.83
托莫西汀组	16	5.13 ± 5.88*	233.27 ± 374.46*	1379.39 ± 2407.74
哌甲酯组	16	5.97 ± 3.74*	154.98 ± 39.68	910.39 ± 599.36

注: 与正常组比较, * $P < 0.05$

中药组、托莫西汀组、哌甲酯组潜伏期缩短 ($P < 0.05$)，模型组、中药组、托莫西汀组、哌甲酯组间潜伏期差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；与正常组比较，托莫西汀组游泳速度增加 ($P < 0.05$)，其他各组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；各组大鼠间游泳距离差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

ADHD 是中枢神经系统结构和功能异常的一种疾病。研究表明，该病是由于中枢儿茶酚胺类神经递质多巴胺和去甲肾上腺素代谢障碍导致的轻度脑功能障碍^[9]。研究显示，多动症模型大鼠的多巴胺缺陷及利用率下降^[6-8]。目前治疗 ADHD 的药物包括中枢兴奋剂（哌甲酯）和非中枢兴奋剂（托莫西汀等），但这两种药物目前没有证据显示可用于学龄前儿童^[9]，而且中枢兴奋剂副反应较多，包括胃肠道症状、头痛、睡眠障碍、幻觉及其他精神症状，应用剂量较高、时间较长者可抑制身高增长^[10-11]。

中医学认为，本病病位在脑，病本在肾。肾为先天之本，生命之源，主藏精生髓。肾精所化肾气，是机体生命活动的原动力，通过三焦周行于全身，从而调节人体脏腑、经络等组织器官的生理功能。肾精所化之髓充养髓海，则脑发育健全。虽然脑的功能总统于心，但其本在肾。因此本病是由肾精亏虚导致，治宜益肾填精。益智宁神颗粒方中紫河车味甘、咸、温，主入肾经，益肾填精为君；石菖蒲味辛、温，入心肝经，远志辛温，入心肾二经，麻黄辛、微苦、温，入肺、膀胱经，三药相合共奏开窍益智醒神之功为臣；龙骨甘、涩、平，入心肝肾经，益肾安神调和阴阳为佐；黄连苦寒，入心肝经，制君药太过为使。

开场实验是通过测试大鼠对陌生环境的行为反应来评价动物的自发活动能力，其中以水平移动格数和直立次数等指标与自发活动水平相关性最高^[12]。Morris 水迷宫实验是一种强迫实验动物游泳并学习寻找隐藏在迷宫水面下方用于逃生的安全平台的实验，主要用于测试动物对空间位置感和方向感的学习记忆能力，被广泛用于空间学习记忆相关的科学研究^[13]，反映了动物的空间学习能力及认知功能。在本次研究中，开场实验结果显示，模型组大鼠水平移动格数及直立次数均明显多于正常组大鼠，Morris 水迷宫实验结果显示，模型组大鼠游泳速度大于正常组，且在定位航行实验部分两种

大鼠潜伏期的变化趋势也不同，提示可能与 SHR 有更明显的多动、冲动性有关，从而导致二者的认知模式不同。这与 SHR 在多动、注意力障碍、学习认知障碍等方面均能很好再现 ADHD 的行为学特征^[12]的结论相同。

开场实验结果显示，益智宁神颗粒、托莫西汀、哌甲酯均能降低 SHR 的自发活动水平，且益智宁神颗粒效果优于托莫西汀及哌甲酯。Morris 水迷宫试验中在定位航行实验部分，除正常组外各组大鼠间潜伏期未出现明显差异，但随训练时间的增加，中药组、模型组、哌甲酯组潜伏期呈现平缓下降趋势，而托莫西汀组大鼠潜伏期在第 4~5 天出现小幅度波动。根据游泳轨迹可观察到中药组、托莫西汀组和哌甲酯组大鼠游泳轨迹多集中于平台所在象限。在训练的后三天中托莫西汀组及哌甲酯组大鼠游泳速度变化较大，提示益智宁神颗粒和托莫西汀远期疗效较哌甲酯更为稳定。在空间探索实验部分，正常组大鼠潜伏期长于其他 4 组，游泳速度慢于其他 4 组，其他 4 组未表现出明显差异。

综上所述，益智宁神颗粒对 SHR 行为及认知功能具有一定的影响，尤其在改善冲动、多动等方面疗效显著。但中药成分复杂，具有多靶点的作用特点，因此神经药理机制是否通过调控多巴胺能神经网络的成熟度从而促进 ADHD 患儿大脑发育改善大脑功能还需进行进一步研究。

参考文献

- [1] 郑毅. 注意缺陷多动障碍 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2070.
- [2] 李亚平, 马融, 魏小维. 益智宁神颗粒治疗儿童多动症“肾阴不足肝阳偏旺”证的临床分析 [J]. 天津中医药, 2004, 21(5): 374-376.
- [3] 马融, 魏小维, 李亚平, 等. 益肾填精法治疗儿童多动症及其神经生化机制研究 [J]. 天津中医药, 2007, 24(4): 309.
- [4] 苏林雁. 儿童多动症 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 72-73.
- [5] BARR CL, KROFT J, FENG Y, et al. The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder [J]. Am J Med Genet, 2002, 114(3): 225-259.
- [6] KANTAK KM, SINGH T, KERSTETTER KA, et al. Advancing the spontaneous hypertensive rat model of attention deficit/hyperactivity disorder [J]. Behav Neurosci, 2008, 122(2): 340-357.
- [7] VOLKOW ND, WANG GJ, NEWCOM J, et al. Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperac-

- tivity disorder [J]. Aich Gen Psychiatry, 2007, 64(8): 932-934.
- [8] ALEX KD, PEHEK EA. Pharmaologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission [J]. Pharmacol Ther, 2007, 113(2): 296-320.
- [9] 邓红珠, 邹小兵. 2011 版美国儿科学会《儿童青少年注意缺陷多动障碍诊断、评估和治疗临床实用指南》解读 [J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(2): 99-101.
- [10] GREENHILL L, KOLLINS S, ABIKOFF H, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006, 45(11): 1284-1293.
- [11] SWANSON J, ELLIOTT GR, GREENHILL L. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007, 46(8): 1015-1027.
- [12] 池霞, 郭锡熔, 陈荣华, 等. 注意缺陷障碍动物模型的行为学特征检测 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(38): 68-70.
- [13] 武海霞, 吴志刚, 刘红彬, 等. Morris 水迷宫实验在空间学习记忆研究中的应用 [J]. 神经药理学报, 2014, 4(5): 30-35.

Impact of *Yizhi Ningshen Keli* (益智宁神颗粒) on the Hyperactivity Level and Cognitive Function of Rats with Juvenile Spontaneous Hypertension

LI Wei¹, LI Yaping², LI Rui¹, YANG Changquan², WEI Xiaowei², WANG Wei², ZHONG Chengliang², JIN Li², WU Haijiao², TANG Wen²

(1. Graduate School, Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin, 300193; 2. First Affiliated Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the impact of *Yizhi Ningshen Keli* (益智宁神颗粒) on the activity level and spatial memory ability of juvenile spontaneous hypertension rats (SHR). **Methods** Sixty-four SHR were randomized into model group, Chinese medicine group, tomoxetine group and methylphenidate group, each group with 16 rats. Sixteen Kyoto rats were taken as the normal group. The Chinese medicine group was given *Yizhi Ningshen Keli* 1.1 g/(kg · d) by gavage. The tomoxetine group was given tomoxetine capsule 3 mg/(kg · d) by gavage. The methylphenidate group was given methylphenidate tablet 5 mg/(kg · d) by gavage. The model group and the normal group were given normal saline equivalent to the Chinese medicine group by gavage, once every day, for 4 weeks. Rats' activity level and cognitive function were observed by open field test and water maze test. **Results** In the open field test, rats' erect times and horizontally moving grids number in the model group were larger than those in the normal group ($P < 0.05$). Rats' erect times in the Chinese medicine group were smaller than those in the model group, the methylphenidate group and the tomoxetine group, while the times were larger than in the normal group ($P < 0.05$). The difference of horizontally moving grids number in the model group, the Chinese medicine group, the methylphenidate group and the tomoxetine group was not significant ($P > 0.05$). In the Morris water maze test, as for place navigation test part, with the increase of test time, the latent period showed a gentle downward trend in the Chinese medicine group, the tomoxetine group and the methylphenidate group. Compared each time point with the normal group, the latent period decreased in the model group, the Chinese medicine group, the tomoxetine group and the methylphenidate group ($P < 0.05$). Rats' swimming speed and distance did not change obviously with test time increase. As for spatial probe test part, compared with the normal group, the latent period decreased in the model group, the Chinese medicine group, the tomoxetine group and the methylphenidate group. Swimming speed in the tomoxetine group increased ($P < 0.05$). The difference of swimming distance in all groups was not significant ($P > 0.05$). **Conclusion** *Yizhi Ningshen Keli* might improve the impulsive and hyperactive behavior and the cognitive function of juvenile SHR. The effect might be similar to tomoxetine and methylphenidate. The long-term effect might be superior to tomoxetine and methylphenidate.

Keywords attention deficit hyperactivity disorder; *Yizhi Ningshen Keli*; open field test; water maze test

(收稿日期: 2016-11-22; 修回日期: 2017-03-13)

编辑: 王利芬