

中西药调控神经递质治疗抽动障碍研究进展

陈惠敏¹, 龚宇², 钱乔乔¹, 刘智胜^{1*}, 何丽云^{3*}

1. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院神经内科, 武汉 430016

2. 陕西中医药大学第一临床医学院中西医临床医学系, 咸阳 712046

3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700

摘要 抽动障碍是一种起病于儿童时期的神经发育障碍性疾病, 与多种神经化学和神经递质异常有关。现用于抽动障碍治疗的药物主要在于调节神经递质失衡。总结了近年来针对中西药如何调控神经递质治疗抽动障碍的基础实验和临床研究, 综述了治疗抽动障碍的研究进展。结果表明, 抽动障碍的治疗总体可能与降低兴奋性神经递质的含量以及增加抑制性神经递质的含量有关。然而, 于抽动障碍患儿临床不建议进行常规脑脊液检测分析以及腰椎穿刺, 很少获取脑脊液进行神经递质含量的检测, 跨血脑屏障的神经递质比例也未明确。建议未来研究能进一步建立中西药影响抽动障碍患儿血浆, 尤其脑脊液神经递质水平的暴露-效应关系模型, 在模型引导下通过调节神经递质水平实现阿立哌唑精准用药, 进一步揭示抽动障碍的发病机制及为临床应用中西药治疗抽动障碍的作用机制提供理论依据。

关键词 中西药; 抽动障碍; 神经递质; 阿立哌唑; CSTC 环路

抽动障碍(tic disorder, TD)是一种以运动和发声抽动为主要特征的神经发育障碍性疾病, 根据临床特点和病程长短不同, 抽动障碍可分为暂时性TD、慢性TD和Tourette综合征(tourette syndrome, TS)3种类

型^[1]。其中TS最为严重, 患病率为0.4%^[2]。如管理不当, 会对患者及其家属的健康生活质量产生显著的负面影响。TD病理生理学和临床症状的联系在于皮质-纹状体-丘脑-皮质环路(cortical-striatum-

收稿日期: 2024-04-18; 修回日期: 2024-06-12

基金项目: 湖北省科技计划项目(2022DCC020); 武汉市卫生健康委员会科研计划资助项目(WX20A13); 中国中医科学院科技创新工程课题(CI2021A00509)

作者简介: 陈惠敏, 硕士研究生, 研究方向为儿科神经系统疾病, 电子信箱: 17882647437@163.com; 龚宇(共同第一作者), 硕士研究生, 研究方向为中西医结合脑病的临床研究, 电子信箱: 1737726089@qq.com; 刘智胜(通信作者), 主任医师, 研究方向为儿科神经系统疾病, 电子信箱: liuzsc@126.com; 何丽云(共同通信作者), 研究员, 研究方向为中医临床评价方法学, 电子信箱: hely3699@163.com

引用格式: 陈惠敏, 龚宇, 钱乔乔, 等. 中西药调控神经递质治疗抽动障碍研究进展[J]. 科技导报, 2024, 42(21): 39-46;

doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2024.05.00462

thalamic-cortical circuit, CSTC)的去抑制,与多种神经递质异常有关^[1](图1),最常见为多巴胺能、5-羟色胺能、肾上腺素能、 γ -氨基丁酸能和谷氨酸能

通路。TD药物治疗西药方面主要包括抗精神病药(阿立哌唑、硫必利等)和 α 2-肾上腺素能受体激动剂(可乐定等)。

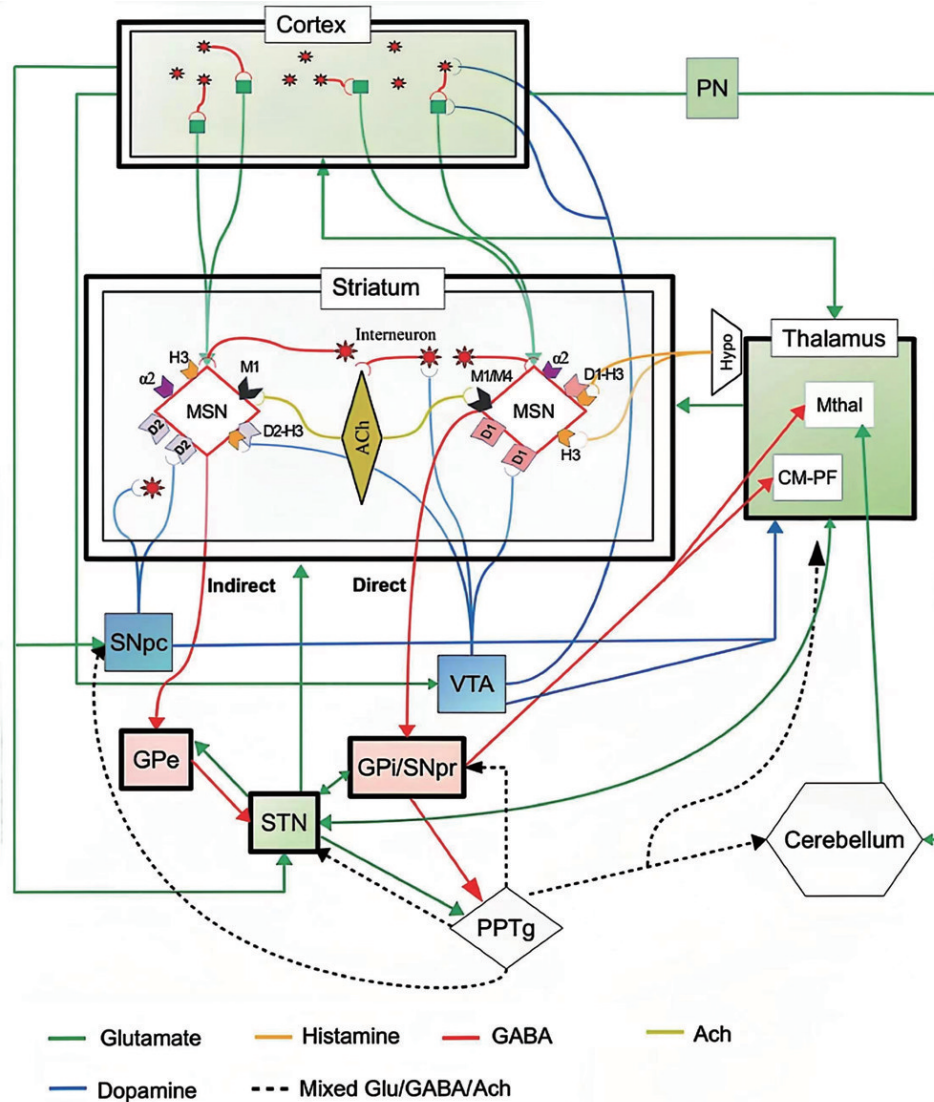


图1 皮质-纹状体-丘脑-皮质环路中的神经递质与相关连接通路

中医未明确TD的病名,但古籍中以其临床症状纳入“肝风”“慢惊风”“抽搐”“瘈疢”“筋惕肉瞤”等范畴,医生往往依据患儿异常的运动和发声抽动等临床表现以“肝风”立论,认为本病的关键病机是“风胜则动”,外感、气郁、痰聚、阴虚、血瘀皆可致病。中医遵循辨证论治,以中药汤剂加减为主,逐步联合针灸疗法、耳穴贴压、小儿推拿等中医外治疗法或阿立哌唑、硫必利等西医治疗方式,可起到增效减毒、减少复发的作用。

上述中西药可影响TD患儿神经递质水平从而达到治疗作用,本文综述中西药调控神经递质对治疗抽动障碍的研究进展。

1 抽动障碍与神经递质

1.1 神经递质概述

神经元之间的信息传递主要依靠化学突触释放的神经递质,在突触动作电位的刺激下,突触小

泡通过胞吐作用穿过突触间隙到达其他神经元或胞体,再与细胞膜融合以释放其内容物。根据化学结构,神经递质通常分为3类。(1) 氨基酸类:谷氨酸(glutamic acid, Glu)、天冬氨酸(aspartic acid, Asp)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)等;(2) 单胺类:肾上腺素(adrenaline, A)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等;(3) 可溶性气体:一氧化氮、硫化氢等^[4]。神经递质可作为生物标志物用于临床检测,以起到确定特定的疾病状态或判别疗效等作用。

1.2 抽动障碍与神经递质水平变化的关系

Glu是一种兴奋性神经递质,而GABA为抑制性神经递质,在TD患儿体内两者水平存在争议,可能与样本量大小、检测方法差异等相关。Freed等^[5]用质子磁共振波谱法测定GABA水平,与健康对照组相比,TS患者前扣带皮层GABA水平降低;与之不一致的是Mahone等^[6]研究发现与对照组相比,TS组的前运动皮层(premotor cortex, PMC)Glu水平显著升高,而GABA无显著组间差异,在TS患儿中,PMC中Glu增加与选择性运动抑制改善相关,Glu或GABA水平与抽动严重程度之间没有明显的关联。随后有研究^[7]发现,虽然TS患儿的GABA和谷氨酰胺(glutamine, Gln)水平与健康对照组相当,但辅助运动区(supplementary motor area, SMA)的GABA水平与TS患儿的先兆冲动数目、频率和强度呈显著正相关,使用低频重复经颅磁刺激抑制SMA已经被证明可以暂时减轻TS患儿的抽动严重程度。

除了Glu、GABA,还有NE、DA、5-HT等神经递质也与TD相关。蓝斑核团释放的NE是一种普遍存在的神经递质,与觉醒、运动和感觉获得、学习等多种功能有关^[8]。Qian等^[9]收集了3~12岁中国汉族TD患儿和健康对照组患儿的血浆和尿液样本,采用超高效液相色谱-串联质谱法,得出TD患儿血浆和尿液中NE水平均高于健康儿童。DA为一种兴奋性神经递质,而5-HT为抑制性神经递质,在基础研究方面,Li等^[10]发现在TD小鼠模型中5-HT含量下降,粪菌移植可通过调节肠道菌群和促进5-

HT分泌从而减轻TD小鼠的抽动严重程度。另外有研究^[11]对比了不同年龄段(4周龄和8周龄)TD大鼠和正常大鼠纹状体不同时间点DA、5-HT水平,发现与正常大鼠相比,TD大鼠DA含量增加和5-HT含量减少,且TD大鼠纹状体DA、5-HT水平存在节律变化,即DA水平的最高点在凌晨5:00,5-HT的最低点在17:00。同样一项来自体内成像研究的证据^[12]指出,TS的特征表现为新纹状体区DA重摄取增加、新纹状体区和丘脑区5-HT重摄取减少,即DA含量增加和5-HT含量减少,研究结果与上述基本一致。以上研究揭示了TD的发病与神经递质水平异常相关,即可能与兴奋性神经递质的增加及抑制性神经递质的减少有关,且存在节律性。

2 抗抽动西药对神经递质水平影响

2.1 西药与抽动障碍神经递质水平变化相关基础研究

TS、注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)和强迫障碍(obsessive-compulsive disorder, OCD)是神经发育障碍性疾病,常伴有额皮质区神经代谢物的改变,阿立哌唑(1.5 mg/kg)急性腹腔注射给药显著减少了Sapap-3基因敲除小鼠模型(同时存在抽动和强迫样表现)单相理毛、头部/身体抽动和抓挠次数^[13]。另一项研究^[14]深入机制表明组1代谢性谷氨酸受体(group 1 metabotropic glutamate receptor, mGluRs)及其内源性调节因子Norbin和Homer1受D2受体活性的调控,特别是伏隔核(nucleus accumbens, NAc)内,即阿立哌唑的靶区,且阿立哌唑对Norbin和Homer1的表达有不同的时间效应,这可能对突触谷氨酸能传递有影响。Rizzo等^[15]构建了TS共病ADHD模型大鼠,阿立哌唑治疗后可显著改善抽动症状以及减少抽动的潜伏期,但对重复行为的频率、潜伏期及多动无明显影响,在神经化学水平上,显示了一个“未改变的纹状体”,即未检测到任何显著变化的代谢产物作为阿立哌唑显效的指标,未来还需进一步研究设计揭示抽动和/或其药物治疗的神经化学特征。

2.2 西药与抽动障碍神经递质水平变化相关临床研究

目前,临床上用于TD常用的一线药物有阿立哌唑、硫必利和可乐定3种药物。由于硫必利和可乐定治疗TD相关神经递质水平研究很少,故主要阐述阿立哌唑。目前《欧洲Tourette综合征和其他抽动障碍临床指南》(第二部分:药物治疗)^[16]支持阿立哌唑在减少儿童和青少年抽动障碍严重程度方面的使用,被指定为儿童和成人的首选药物。Kanaan等^[17]研究表明TS患者表现出GABA-Glu-Gln循环中代谢产物的异常,该循环系统维持着皮层下核团内兴奋性和抑制性神经传递之间的平衡(图2),并从15名接受阿立哌唑4周治疗的抽动障碍患者中通过磁共振波谱检测获得了波谱数据,发现与对照组相比,接受阿立哌唑治疗的患者未表现出显著的代谢物差异,但纹状体Glu显著增加,并且与基线测量值相比,纹状体和丘脑Glu有增加的

趋势。谢春良等^[18]搜集83例TS患儿分为对照组(氟哌啶醇)(41例)和观察组(阿立哌唑)(42例),治疗后与对照组相比,观察组DA水平降低,而5-HT水平升高。此外也有学者进行联合治疗,如一项前瞻性研究^[19]在谢春良团队研究基础上联合心理治疗,发现与治疗前相比,治疗后DA、5-HT水平降低,GABA水平升高,且观察组DA、5-HT水平低于对照组,GABA水平高于对照组,与上述研究不一致可能与搜集人群差异、联合非药物治疗等相关。黄健等^[20]发现与对照组(单用阿立哌唑)相比,治疗组在此基础上联合落藏腹针疗法治疗14d后,TD患儿血清中NE、GABA含量显著增加。以上研究证明阿立哌唑治疗TD患儿的机制可能与调控神经递质水平有关,即可能与降低兴奋性神经递质的含量以及增加抑制性神经递质的含量有关,且联合非药物治疗使用效果更佳。

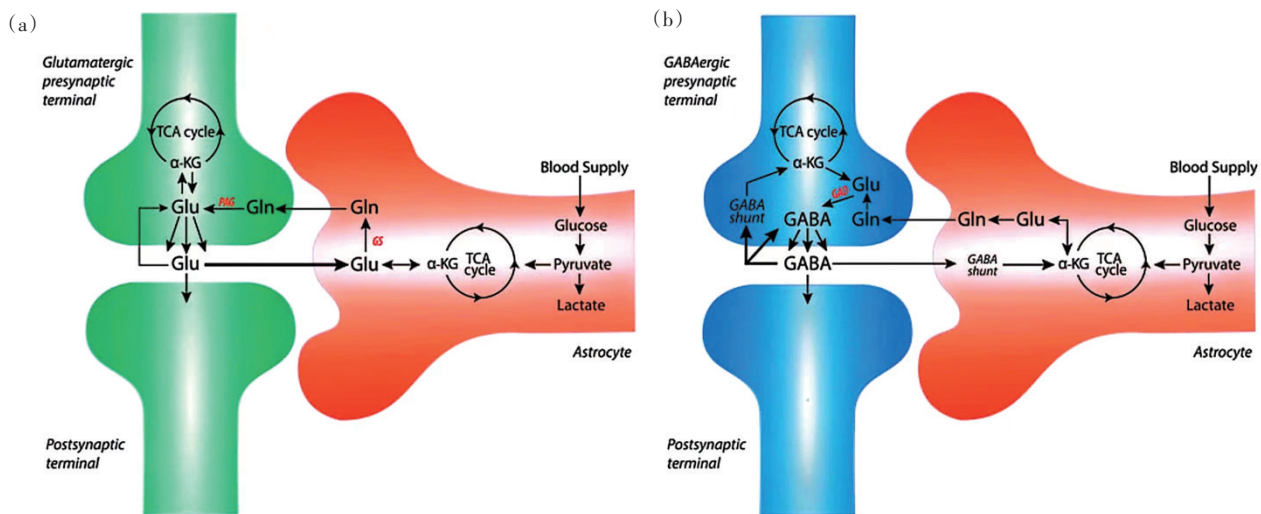


图2 星形胶质细胞-神经元耦联以及谷氨酸能和 γ -氨基丁酸能神经传递的稳态

3 抗抽动中药对神经递质水平影响

3.1 中药复方与抽动障碍神经递质水平变化相关基础研究

九味熄风颗粒(原金童颗粒)是北京著名老中

医邹治文的临床经验方,关于其药理机制的研究表明,本品可能通过使大鼠纹状体内DA含量下降,调节大鼠神经递质失衡以及免疫功能来改善TD的临床表现^[21]。另外健脾止动汤、柴胡加龙骨牡蛎汤及天麻钩藤饮等为临床选用较多的方剂。张涤临床

多采用健脾柔肝息风的方法治疗儿童TD,其研究团队^[22]发现通过影响TD模型大鼠DA受体的敏感度可能诱发大鼠的抽动症状,将健脾柔肝息风汤给各组大鼠灌胃后,TD模型大鼠的运动行为、刻板行为评分及脑组织纹状体DRD1 mRNA、DRD2 mRNA含量均降低,初步阐明其能通过削弱多巴胺受体的敏感性,起到类似于多巴胺受体拮抗剂的作用。同样有研究者使用健脾止动汤对IDPN建立的TD模型进行相关研究,表明其能降低纹状体5-HT_{2C}受体mRNA的表达,提高5-HT系统的活性,激活A型GABA受体、升高纹状体中GABA水平^[23-24]。杨德爽等^[25]发现,柴胡加龙骨牡蛎汤可调节TD大鼠的中枢神经递质释放。程申等^[26]通过给大鼠腹腔注射双(2-氰基乙基)胺诱导液构建TD大鼠模型,给予天麻钩藤饮治疗TD大鼠4周后,研究者观察到其能改善TD大鼠刻板行为、运动行为以及旷场运动能力,调节TD大鼠血清中DA、TNF- α 、IL-1 β 含量,减少纹状体内的神经元凋亡数量,达到神经保护的作用。

3.2 中药复方与抽动障碍神经递质水平变化相关临床研究

《精神障碍诊疗规范(2020版)》提出芍麻止痉颗粒、菖麻熄风片及九味熄风颗粒是目前用于治疗TD仅有的3种中成药,且其临床疗效和安全性已被多项研究证实^[27]。芍麻止痉颗粒是治疗儿童抽动症的创新中成药,为王永炎院士临床经验方,功效是平抑肝阳、息风止痉、清火豁痰。庞尚一等^[28]研究芍麻止痉颗粒联合氟哌啶醇对TD患儿血清中神经递质的影响,与单用氟哌啶醇比较,治疗组患儿的血清GABA水平明显升高,而5-HT、DA和Glu水平明显下降($P<0.05$);多项^[29-31]研究表明菖麻熄风片分别联合氟哌啶醇、硫必利、可乐定透皮贴治疗TD后,与对照组(单用)相比,神经递质如DA、5-HT、NE、Glu、Asp表达水平均显著下降,GABA水平显著升高,同样,九味熄风颗粒联合可乐定透皮贴片^[32]也得出类似结论。以上研究表明中药复方治疗TD同样能调节神经递质紊乱,减少抽动症状,在临床实践中具有显著的功效,联合西药效果更佳。抽动障碍是中医儿科临床的常见病,病情变化多样,治疗周期长,中医辨证论治的疗效仍然需要更

多高质量的临床证据^[33]。近年来,真实世界临床科研范式的提出,对挖掘中医治疗抽动障碍的专方、主方、诊疗规律与证据具有重大意义^[34]。

3.3 中药药理成分对抽动障碍神经递质水平影响相关性研究

胡彬文等^[35]将杨丽新治疗TD使用的高频药物:陈皮、甘草、法半夏、竹茹、茯苓、牡蛎、钩藤进行网络药理学研究,发现其中的关键成分包括:山柰酚、刺芒柄花素、 β -豆甾醇与黄芩素等。石菖蒲-郁金配伍具有开窍豁痰、行气解郁之功效,切中儿童TD的病机。冯鹏等^[36]构造“石菖蒲-郁金成分-靶点”网络图,发现山柰酚、 β -谷甾醇、柚皮素具有治疗儿童TD的主要中药药理成分的潜能。“钩藤-菊花”配伍是临床上常用的具有平抑肝阳、息风止痉作用的药对,其治疗TD的有效核心成分为槲皮素、山柰酚、木犀草素、 β -谷甾醇等^[37]。山柰酚可以有效降低Glu含量,降低氧化应激作用,也可通过抑制炎症因子(IL-6、TNF- α)和炎症诱导因子一氧化氮的表达,减轻抑郁大鼠大脑海马神经元的损伤^[38-39]。有研究表明,当TD患儿神经元发生损伤时,神经生长因子(NGF)为了保护神经元会出现代偿性升高^[40], β -谷甾醇具有NGF增强活性^[41],可预防TD引起的脑组织病理改变。TD患儿的大脑乙酰胆碱可能存在缺失和活性降低的情况^[42],而槲皮素除了可增加大脑乙酰胆碱的活性,还能抑制单胺氧化酶,调控小鼠脑内5-HT、DA、NE等神经递质的释放,促进神经功能恢复^[43-44]。刘琦等^[45]通过动物实验证实木犀草素治疗TD可能是因为其具有类似于多巴胺受体阻滞剂的功效,进而影响TD患儿的行为。

4 结论

虽然目前中西药治疗TD临床疗效肯定,但无论从临床研究还是基础实验方面,对TD神经递质含量变化的研究及治疗前后的含量对比尚少,且部分研究结果存在争议,总体可能与降低兴奋性神经递质的含量以及增加抑制性神经递质的含量有关。考虑到TD患儿临床不建议进行常规脑脊液检测分

析,目前尚未建立脑脊液中西药暴露量与神经递质之间的直接关系,跨血脑屏障的神经递质比例也未明确。现有的基础实验仅检测造模完成后的神经递质含量,暂无在造模过程中对神经递质的动态检测,也并未获取脑脊液进行神经递质含量的检测。因此未来还需探究中西药治疗TD患儿的血浆,尤其是脑脊液神经递质含量的变化,为进一步揭示TD的发病机制及临床应用中西药治疗TD的作用机制提供理论依据,并建立中西药治疗TD患儿并影响神经递质水平的暴露-效应关系模型,在模型引导下以目标神经递质水平为导向设计个体化用药方案。

参考文献(References)

- [1] Liu Z S, Cui Y H, Sun D, et al. Current status, diagnosis, and treatment recommendation for tic disorders in China [J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2020, 11: 774.
- [2] Li F, Cui Y, Li Y, et al. Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China: Diagnostic data from detailed clinical assessments of 17,524 individuals[J]. *Journal Child Psychology and Psychiatry*, 2022, 63 (1): 34-46.
- [3] Rizwan M, Shahid N U A, Naguit N, et al. Efficacy of behavioural intervention, antipsychotics, and alpha agonists in the treatment of tics disorder in Tourette's syndrome[J]. *Cureus*, 2022, 14(2): e22449.
- [4] Madhurantakam S, Karnam J B, Brabazon D, et al. "nano": An emerging avenue in electrochemical detection of neurotransmitters[J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2020, 11(24): 4024-4047.
- [5] Freed R D, Coffey B J, Mao X L, et al. Decreased anterior cingulate cortex γ -aminobutyric acid in youth with Tourette's disorder[J]. *Pediatric Neurology*, 2016, 65: 64-70.
- [6] Mahone E M, Puts N A, Edden R A E, et al. GABA and glutamate in children with Tourette syndrome: A 1 H MR spectroscopy study at 7T[J]. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2018, 273: 46-53.
- [7] He J L, Mikkelsen M, Huddleston D A, et al. Frequency and intensity of premonitory urges-to-tic in tourette syndrome is associated with supplementary motor area GABA+ levels[J]. *Movement Disorders*, 2022, 37(3): 563-573.
- [8] Breton-Provencher V, Drummond G T, Feng J S, et al. Spatiotemporal dynamics of noradrenaline during learned behaviour[J]. *Nature*, 2022, 606(7915): 732-738.
- [9] Qian Q Q, Tan Q Q, Sun D, et al. A pilot study on plasma and urine neurotransmitter levels in children with tic disorders[J]. *Brain Sciences*, 2022, 12(7): 880.
- [10] Li H, Wang Y, Zhao C Y, et al. Fecal transplantation can alleviate tic severity in a Tourette syndrome mouse model by modulating intestinal flora and promoting serotonin secretion[J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 135 (6): 707-713.
- [11] 吴敏, 姜科宇, 阮铭, 等. 抽动障碍模型大鼠多巴胺和5-羟色胺水平与时辰相关研究[C]//中华中医药学会儿科分会第三十二次学术大会论文集. 北京: 中华中医药学会, 2015: 342-345.
- [12] Nikolaus S, Mamlins E, Antke C, et al. Boosted dopamine and blunted serotonin in Tourette syndrome-evidence from in vivo imaging studies[J]. *Reviews in the Neurosciences*, 2022, 33(8): 859-876.
- [13] Lamothe H, Schreiweis C, Mondragón-González L S, et al. The Sapap3-mouse reconsidered as a comorbid model expressing a spectrum of pathological repetitive behaviours[J]. *Translational Psychiatry*, 2023, 13: 26.
- [14] Lum J S, Pan B, Deng C, et al. Effects of short- and long-term aripiprazole treatment on Group I mGluRs in the nucleus accumbens: Comparison with haloperidol[J]. *Psychiatry Research*, 2018, 260: 152-157.
- [15] Rizzo F, Nespoli E, Abaei A, et al. Aripiprazole selectively reduces motor tics in a young animal model for Tourette's syndrome and comorbid attention deficit and hyperactivity disorder[J]. *Frontiers in Neurology*, 2018, 9: 59.
- [16] Roessner V, Eichele H, Stern J S, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-Version 2.0. Part III: Pharmacological treatment[J]. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 2022, 31(3): 425-441.
- [17] Kanaan A S, Gerasch S, García-García I, et al. Pathological glutamatergic neurotransmission in Gilles de la Tourette syndrome[J]. *Brain*, 2017, 140(1): 218-234.
- [18] 谢春良, 缙志娟, 王俊, 等. 阿立哌唑治疗Tourette综合征的效果及安全性[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46 (6): 1027-1029.
- [19] 史运强. 阿立哌唑与氟哌啶醇联合心理行为干预治疗

- 儿童抽动障碍的效果比较[J]. 中国民康医学, 2023, 35(5): 159-161.
- [20] 黄健, 袁小敏. 落藏腹针疗法联合阿立哌唑治疗小儿多发性抽动症效果及对肌肉功能、神经递质的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(2): 174-177.
- [21] 张如意, 张丽, 艾厚喜, 等. 金童颗粒治疗拟抽动秽语综合征模型大鼠的药理机制研究[J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(10): 910-912.
- [22] 朱沁泉, 陈盼, 曾青松, 等. 健脾柔肝息风汤对抽动障碍模型大鼠行为学及多巴胺受体 mRNA 表达的影响[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(12): 142-146.
- [23] Wang D, Tian H L, Cui X, et al. Effects of Jian-pi-Zhi-Dong Decoction on the expression of 5-HT and its receptor in a rat model of tourette syndrome and comorbid anxiety[J]. Medical Science Monitor, 2020, 26: e924658.
- [24] Zhang W, Yu W J, Liu X F, et al. Effect of Jian-pi-Zhi-Dong Decoction on the amino acid neurotransmitters in a rat model of tourette syndrome and comorbid anxiety disorder[J]. Frontiers in Psychiatry, 2020, 11: 515.
- [25] 杨德爽, 孟州令, 国文文, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对多发性抽动症模型大鼠行为学和多巴胺系统的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(1): 76-79.
- [26] 程申, 郎旭东, 方芳, 等. 天麻钩藤饮对抽动障碍模型大鼠行为改善及神经保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(11): 1475-1480.
- [27] 吴雪, 王忠, 廖星, 等. 3种口服中成药治疗儿童抽动障碍的快速卫生技术评估[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(14): 3965-3976.
- [28] 庞尚一, 王佳琪, 裴明明, 等. 芍麻止痉颗粒联合氟哌啶醇治疗儿童抽动症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(3): 616-619.
- [29] 曹杏, 沈雷, 陈振辉, 等. 氟哌啶醇联合菖麻熄风片治疗儿童抽动症的疗效及其对神经递质和T淋巴细胞亚群的影响[J]. 安徽医学, 2022, 43(3): 318-321.
- [30] 尹璐, 徐锐, 杨慧, 等. 菖麻熄风片联合硫必利治疗小儿多发性抽动症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(9): 2212-2217.
- [31] 刘雨东, 李敬娴, 郭武玲, 等. 菖麻熄风片联合可乐定透皮贴治疗儿童抽动症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(10): 3030-3034.
- [32] 张慧娟, 江志拴, 李琳, 等. 九味熄风颗粒联合可乐定透皮贴片治疗小儿抽动症的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 2077-2081.
- [33] 张迪, 雒琳, 文天才, 等. 中医辨证论治疗效评价研究进展[J]. 科技导报, 2023, 41(14): 32-41.
- [34] 周雪忠, 王世华, 张迪, 等. 构建中医药特色真实世界临床研究新模式的实践与思考[J]. 科技导报, 2023, 41(14): 22-31.
- [35] 胡彬文, 段然, 张璐璐, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨杨丽新治疗抽动障碍用药规律和作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(2): 237-246.
- [36] 冯鹏, 王倩, 罗文珍, 等. 基于网络药理学探讨石菖蒲-郁金药对治疗儿童抽动障碍的作用机制研究[J]. 中医儿科杂志, 2021, 17(5): 1-6.
- [37] 金思佳, 白晓红, 修婵, 等. 基于网络药理学方法和分子对接技术探讨钩藤-菊花药对治疗抽动障碍的分子机制[J]. 山西中医药大学学报, 2023, 24(8): 866-871.
- [38] Seo K H, Lee D Y, Jeong R H, et al. Neuroprotective effect of prenylated arylbenzofuran and flavonoids from Morus alba fruits on glutamate-induced oxidative injury in HT22 hippocampal cells[J]. Journal of Medicinal Food, 2015, 18(4): 403-408.
- [39] 张胜, 张尧, 李彪, 等. 山奈酚对 CUMS 抑郁模型大鼠海马神经元过度自噬和氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(2): 146-150.
- [40] Xu D, Wu D, Qin M, et al. Efficient delivery of nerve growth factors to the central nervous system for neural regeneration[J]. Advanced Materials, 2019, 31(33): 1900727.
- [41] Koga T, Sakamoto T, Sakuradani E, et al. Neurite outgrowth-promoting activity of compounds in PC12 cells from sunflower seeds[J]. Molecules, 2020, 25(20): 4748.
- [42] Poppi L A, Ho-Nguyen K T, Shi A N, et al. Recurrent implication of striatal cholinergic interneurons in a range of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neuropsychiatric disorders[J]. Cells, 2021, 10(4): 907.
- [43] Herraiz T, Guillén H. Monoamine oxidase-a inhibition and associated antioxidant activity in plant extracts with potential antidepressant actions[J]. BioMed Research International, 2018, 2018: 4810394.
- [44] Maciel R M, Carvalho F B, Olabiyi A A, et al. Neuroprotective effects of quercetin on memory and anxiogenic-like behavior in diabetic rats: Role of ectonucleotidases and acetylcholinesterase activities[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2016, 84: 559-568.
- [45] 刘琦, 温雅, 贾珍, 等. 木犀草素抗鱼藤酮致小鼠多巴胺能细胞损伤机制的研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(11): 669-673.

Research progress on regulation of neurotransmitters by traditional Chinese and Western medicines in tic disorder treatment

CHEN Huimin¹, GONG Yu², QIAN Qiaoqiao¹, LIU Zhisheng^{1*}, HE Liyun^{3*}

1. Department of Neurology, Wuhan Children's Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China
2. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, First Clinical Medical College, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China
3. Institute of Clinical Basic Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract Tic disorder is a neurodevelopmental disorder disease that originates in childhood, and more recognized pathogenesis is the dysfunction of the dopaminergic basal ganglion circuit, which is related to a variety of neurochemical and neurotransmitter abnormalities. The drugs currently used for the treatment of tic disorder mainly aim at modulating neurotransmitter imbalances. This article summarizes the recent basic experimental and clinical research on how Chinese and western medicines regulate neurotransmitters in the treatment of tic disorder, and reviews the research status and progress of the treatment, so as to further reveal the pathogenesis of tic disorder and provide a theoretical basis for the clinical application of western medicine in the treatment of tic disorder. The results suggest that the treatment of tic disorder may be related to a decrease in the amount of excitatory neurotransmitters as a whole, as well as an increase in the amount of inhibitory neurotransmitters. However, due to the clinical dispensation of routine cerebrospinal fluid (CSF) and the invasive nature of lumbar puncture, CSF is rarely obtained for neurotransmitter content in children with tic disorder, and the proportion of neurotransmitters across the blood-brain barrier is not clear. It is expected that future studies can further establish a model of the exposure-effect relationship between Chinese and western medicines on plasma, especially cerebrospinal fluid neurotransmitter levels in children with tic disorder, and realize the precise administration of aripiprazole by adjusting the neurotransmitter levels under the guidance of the model.

Keywords Chinese and Western medicines; tic disorder; neurotransmitter; aripiprazole; cortical-striatum-thalamic-cortical circuit ●



(责任编辑 徐丽娇)