中药调控相关信号通路治疗儿童抽动障碍的研究进展*

张凤娟[1,2]，周峰然[1,2]

1. 山东中医药大学，山东 济南 250355；2. 临沂市中医医院，山东 临沂 276000

摘要：中医药治疗儿童抽动障碍具有独特优势，多种单味中药及其复方制剂可通过调控多巴胺（dopamine，DA）和 5－羟色胺（5－hydroxytryptamine，5－HT）等单胺类信号通路、氨基酸代谢通路、程序性死亡受体 1（programmed death receptor 1，PD－1）/PD－L1 信号通路、肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）/白细胞介素－1β（interleukin－1β，IL－1β）炎症通路、核转录因子－κB（nuclear transcription factor－κB，NF－κB）等自身免疫相关通路发挥作用，具有多靶点调控、疗效确切、复发率低等优势，可显著改善抽动症状。目前，中医药治疗抽动障碍的研究仍存在以下问题：辨证施治的个体化诊疗模式虽具灵活性，但证型分类繁杂，治疗方案标准化不足；临床研究样本量偏小、质量控制不严、疗效评价标准尚未统一等；基础研究较为薄弱，现有动物模型对症状的模拟有待完善，作用机制研究有待深化，需进一步建立符合中医证候特征的动物模型，开展多中心、大样本、高质量的临床研究，明确中药作用靶点和作用机理，为临床实践提供理论基础和研究思路。

关键词：儿童抽动障碍；信号通路；中药复方；中药提取物
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.08.276
中图分类号：R277.7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)08－1714－06

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Treatment of Tic Disorder in Children Based on Related Signaling Pathways

ZHANG Fengjuan[1,2]，ZHOU Fengran[1,2]

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine，Jinan Shandong China 250355；2. Linyi Hospital of Traditional Chinese Medicine，Linyi Shandong China 276000

Abstract：Traditional Chinese medicine has unique advantages in the treatment of children's tic disorder，and single herbs and their compound preparations can regulate monoamine signaling pathways such as dopamine（DA）and 5－hydroxytryptamine（5－HT），amino acid metabolism pathways，programmed death receptor 1（PD－1）/PD－L1 signaling pathways，and tumor necrosis factor－α（tumor）. autoimmune－related pathways such as necrosis factor－α，TNF－α）/interleukin－1β（IL－1β）inflammatory pathway，nuclear transcription factor－κB（NF－κB）and other autoimmune－related pathways have the advantages of multi－target regulation，definite efficacy，and low recurrence rate，which can significantly improve the tic symptoms of children. At present，there are still the following problems in the research of TCM in the treatment of tic disorders：although the individualized diagnosis and treatment mode of dialectical treatment is flexible，it leads to complex syndrome classification and insufficient standardization of treatment plans；The sample size of clinical studies is insufficient，the quality control is not strict，and the efficacy evaluation standards have not been unified. The basic research is relatively weak，the simulation of symptoms in the existing animal models needs to be improved，and the research on the mechanism of action needs to be deepened，so it is necessary to further establish animal models that meet the characteristics of TCM syndromes，carry out multi－center high－quality clinical research，clarify the targets and mechanisms of action of TCM，and provide theoretical basis and research ideas for clinical practice.

Key words：tic disorder in children；signaling pathway；Chinese medicine compound；extract of traditional Chinese medicine

* **基金项目**：山东省中医药科技重点项目（Z－2023066）

儿童抽动障碍是一种常见于 5 ~ 10 岁儿童的神经精神障碍性疾病，临床以不自主、反复、突发、快速、重复、无节律性的一个或多个部位抽动为主要表现，以运动抽动和（或）发声抽动为特征。其中，运动抽动表现为不受控制的肌肉运动，通常从面部开始，逐渐波及上肢、腹部及下肢；发声抽动则表现为异常发声，如犬吠声、清嗓声、咒骂或重复言语[1]。《精神障碍诊断与统计手册（第 5 版）》（DSM - 5）将抽动障碍分为 5 类：暂时性抽动障碍、持续性（慢性）运动或发声抽动障碍、Tourette 障碍、其他特定抽动障碍及未特定抽动障碍[1]。

目前，抽动障碍的病因、病理尚未阐明，加之患儿可能刻意掩饰抽动症状，导致诊断和治疗延迟。此外，患儿常合并强迫症、注意缺陷多动障碍及焦虑、抑郁等情绪障碍[2]。2012 年流行病学研究显示，全球抽动障碍发病率为 5.37%[3]，我国儿童发病率达 6.1%，且呈逐年上升趋势。关于抽动障碍的发病机制，现有研究提示，多巴胺、5 - 羟色胺（5 - hydroxytryptamine，5 - HT）等单胺类神经递质，γ - 氨基丁酸（gama - aminobutyric acid，GABA）、去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）、谷氨酸（glutamic acid，Glu）等氨基酸类神经递质，以及溶血性链球菌感染诱发的免疫反应，涉及程序性死亡受体 1（programmed cell death protein 1，PD - 1）、核因子 - κB（nuclear factor - κB，NF - κB）、肿瘤坏死因子 - α（tumor necrosis factor - α，TNF - α）和白细胞介素 - 1β（interleukin - 1β，IL - 1β）等信号通路，均可能参与其发病过程。中医药治疗抽动障碍独具优势，多项研究表明中药可通过调控上述通路改善症状及并发症。

目前，临床常用多巴胺受体调节剂等抗精神病药物及去甲肾上腺素能药物治疗抽动障碍，但会引发头晕、头痛、嗜睡及失眠等不良反应[4-5]。相比而言，中药治疗具有安全性高、多靶点调控、患者依从性好等优势，为治疗抽动障碍提供了新的思路。本文通过检索国内外相关文献，综述抽动障碍相关信号通路机制及中药干预研究进展，为中医药防治抽动障碍提供理论依据。

1　儿童抽动障碍的西医病因

抽动障碍的病因尚未明确，常被认为与遗传、免疫、心理及环境等多方面因素相关，但均缺乏强有力的证据支持。由于儿童临床试验开展困难，现有研究数据较少且结果不一致，导致证据不充分：（1）遗传因素：多项研究表明，抽动障碍具有遗传易感性。双胞胎遗传实验发现多个与抽动障碍神经系统的候选基因，主要涉及神经系统功能，包括多巴胺受体 D4（recombinant dopamine receptor D4，DRD4）、DRD5、SLC6A3、突触体相关蛋白 25（synaptosomal - associated protein 25，SNAP25）和 5 - 羟色胺受体 1B（5 - hydroxytryptamine/serotonin receptor 1B，HTR1B）等基因[6]；（2）免疫因素：免疫异常在抽动障碍发病中起重要作用，其中与 A 组 β 溶血性链球菌（group A β - hemolytic streptococcus，GASGAS）感染的相关性最高，抽动障碍患儿常伴有血清炎症因子 TNF - α、IL - 12 水平升高。此外，抽动障碍的发病与自身免疫失调有关[7]；（3）神经递质异常：国内外研究非常重视多巴胺功能异常在抽动障碍中的作用，认为多巴胺、NE、Glu、GABA 神经递质水平异常与抽动障碍的发病密切相关[7]。

2　儿童抽动障碍的中医病机

小儿抽动症属中医“肝风”“抽搐”“瘛疭”“筋惕肉”等范畴[8]。近 5 年文献研究发现，其发病多归因于“风”邪，通常由“外风”引动“内风”所致，治疗上以“平肝熄风”为主。小儿脏腑娇嫩，卫外不固，风邪侵袭，易寒易热，化热入里，小儿肝常有余，引动肝风，导致肌肉不自主抽动[9]。《小儿药证直诀·肝有风甚》曰：“凡病或新或久，皆引肝风，风动止于头目，目属肝，风入于目，上下左右如风吹，不轻不重，耳不能任，故目连劄也。”

3　儿童抽动障碍的相关信号通路

3.1　单胺类

3.1.1　多巴胺相关信号通路　多巴胺能通路主要包括 5 条，其中，黑质 - 纹状体多巴胺通路在儿童抽动障碍的发病机制中尤为重要，该通路开始于黑质，投射至基底神经节或纹状体，主要功能为调节运动。多巴胺缺乏可导致抽搐、震颤等运动障碍。研究表明，心理压力过大会促使前额叶皮质和杏仁核将信息传送至下丘脑室旁核，释放促肾上腺皮质激素，进而激活肾上腺皮质分泌皮质醇，即下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴（HPA 轴）。同时，多巴胺系统被激活且浓度增加，与 HPA 轴协同作用。持续的心理刺激可加剧抽动症状，因此抑制多巴胺过度分泌对控制抽动症状及其并发症具有重要意义。刘微艳[10]通过健脾柔肝息风汤干预抽动障碍大鼠模型，发现该方可显著降低大鼠脑中纹状体中多巴胺及其代谢产物高

香草酸分泌。高香草酸是多巴胺活性的主要指标，细胞外多巴胺经单胺氧化酶（monoamine oxidase，MAO）转化为 3，4 - 二羟基苯乙酸（3，4 - dihydroxyphenylacetic acid，DOPAC），再通过儿茶酚 - O - 甲基转移酶（catechol - O - methyltransferase，COMT）催化为高香草酸；细胞内多巴胺则先由 COMT 转化为 3 - 甲氧基酪胺（3 - methoxytyramine，3 - MT），再由 MAO 转化为高香草酸。该研究提示，健脾息风止动方可通过抑制 HAV 浓度调节多巴胺信号通路。朱沁泉等[11]进一步证实，该方可降低大鼠脑组织纹状体 DRD1、DRD2 含量，从而降低多巴胺能通路活性。多巴胺通过 G 蛋白偶联受体发挥作用：DRD1（兴奋性）与 D1 受体结合后可增加磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）浓度，促进神经元兴奋和丘脑皮质运动增加；DRD2（抑制性）则可降低 cAMP 浓度，抑制运动。邱梓桐等[12]发现清解止抽口服液可通过调节皮质 - 纹状体 - 丘脑 - 皮质环路（cortico - striato - thalamo - cortical circuit，CSTC）中的 DRD1、DRD2，调控腺苷酸环化酶（adenylyl cyclase，AC）/cAMP/蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA）信号通路：DRD1 通过 G 蛋白 α 亚基的两个亚型 Gas、Gaolf 亚基激活 AC，升高 cAMP 并活化 PKA；D2 受体另一个亚型 Gai/ao 反向调节 AC 及 cAMP，通过 AC/cAMP/PKA 信号通路抑制多巴胺合成。有研究表明，菖蒲郁金汤可显著降低多巴胺活性，增强多巴胺转运体表达，从而发挥抗抽动作用[13-14]。此外，该方可上调多巴胺代谢酶 COMT 表达，加快多巴胺代谢，改善多巴胺系统功能亢进。宁动颗粒为全国名中医李安源基于养心平肝法的自创方，李梦盈[15]研究发现，宁动颗粒可激活 MAO 活性，促进多巴胺释放和高香草酸代谢，同时降低 DRD2 活性，减少多巴胺与受体结合，保护多巴胺神经元，还能促进 5 - HT 释放，但对 5 - 羟吲哚乙酸（5 - hydroxyindoleacetic acid，5 - HIAA）代谢无显著影响。王媛[16]通过 PET 扫描证实，宁动颗粒可降低纹状体 D2R 含量，抑制多巴胺受体，显著增加多巴胺转运体含量，促进多巴胺重摄取和代谢，同时可降低 5 - 羟色胺转运体浓度，提高 5 - 羟色胺受体（5 - HT2AR）水平。

3.1.2　5 - HT 信号通路　5 - HT 是中枢神经系统的重要递质，其合成首先是由色氨酸羟化酶（tryptophan hydroxylase，TPH）催化为 5 - HTP：TPH1 在肠道中生成绝大多数 5 - HT，由血小板转运至除脑以外的其他器官；TPH2 在脑内直接生成 5 - HTP，经芳香氨基酸脱羧酶转换为 5 - HT 并储存于神经元细胞质，后由单胺转运体运送至突触囊泡。5 - HT 通过 Ca^{2+} 依赖方式释放至突触间隙，被 5 - HT 转运体重摄取，最终经单胺氧化酶 A 代谢为 5 - HIAA[17]。5 - HT 神经元多分布于脑干，通过上行/下行通路投射至全脑。研究证明，5 - TH 浓度的下降可引起肌肉抽搐、癫痫等症状。郭璠[18]研究发现，健脾止动汤可能通过激活 5 - HT1AR 自受体调控神经元放电，抑制电压依赖性钙电流，从而提高 5 - HT 浓度。虽有研究显示儿童抽动障碍的发病与 5 - HT 有关，但尚未明确 5 - HT1AR 是否为其确切靶点。

董博等[19]研究发现，天麻素可增加胞外 5 - HT 浓度并降低 5 - HT 转运体蛋白表达。5 - 羟色胺转运体是位于 5 - HT 能神经元突触前膜的转运蛋白，可将 5 - HT 储存于神经末梢，负责终止其细胞外作用并补充突触囊泡。羟色胺转运体在神经元突触间隙 5 - HT 的重摄取及胞内转运过程中起关键作用[20]。

综上所述，健脾柔肝息风汤、清解止抽口服液、菖蒲郁金汤、宁动颗粒及天麻素均具有熄风止动功效，可通过调节单胺类相关信号通路改善抽动症状，提示单胺类通路是具有研究意义的治疗靶点。

3.2　氨基酸代谢通路　GABA 合成主要通过两种途径：第一种是在谷氨酸脱羧酶（GAD65 或 GAD67）的催化下，以磷酸吡哆醛为辅酶，将谷氨酸转化为 GABA，合成后由 GABA 特异性囊泡转运蛋白（VGATs）运送至突触囊泡；第二种是通过腐胺的降解途径，由单胺氧化酶 B 和二胺氧化酶介导合成[21]。GABA 作为一种抑制性神经递质，研究表明其可能通过抑制多巴胺的释放缓解焦虑、紧张和失眠等症状。

谷氨酸合成主要通过谷氨酸 - 谷氨酰胺循环完成，谷氨酸和 GABA 是一种高效且特异性的神经递质。谷氨酸在谷氨酸能突触中释放后，被星形胶质细胞摄取[22]，与游离氨结合形成谷氨酰胺，重新进入神经元，在磷酸激活的谷氨酰胺酶作用下再生为谷氨酸。类似的，GABA - 谷氨酰胺循环中，GABA 在 GABA 能突触中释放后，被星形胶质细胞和突触前末端摄取[21]。在细胞内，GABA 依次代谢为琥珀酸半醛、α - 酮戊二酸和谷氨酸，最终回到神经元，其代谢途径与谷氨酸循环相似[21]。

尤士军等[23]研究发现，健脾宁神颗粒可降低大鼠中脑组织中谷氨酸及天门冬氨酸含量，同时显著

提高 GABA 含量，推测该方可能通过维持兴奋性和抑制性氨基酸类神经介质的动态平衡来治疗抽动障碍。研究表明，氨基酸类神经递质的改变在儿童抽动障碍的发病机制中扮演了重要角色。GABA 主要存在于纹状体中型棘突神经元和中间神经元，是一种抑制性神经递质[24]。谷氨酸虽然是兴奋性神经递质，但水平过高会产生神经毒性。最新研究显示，GABA 信号减弱伴随谷氨酸信号增强，这种平衡会导致 CSTC 回路受损，信号无法传递，引发抽动症状[25]。张雯[26]研究发现，健脾止动汤可通过调节 GABA 和谷氨酸水平治疗抽动障碍。实验证明，健脾止动汤可平衡氨基酸水平，改善抽动症状。GABA 通过与不同受体结合发挥不同作用，其中，GABAa 被认为在抽动障碍中最为重要，该受体激活后可导致氯离子内流，引起细胞膜超极化和抑制性突触后电位，从而抑制神经元兴奋性。健脾止动汤可降低 GABAa 含量，减少其与 GABAa 的结合，从而降低 GABA 含量。由此可知，健脾宁神颗粒、健脾止动汤均具有健脾、熄风定抽的功效，可通过平衡氨基酸代谢平衡改善抽动症状，这提示遵循“从肝脾论治”的原则可能有效改善患儿肝郁脾虚的病理状态，减少抽动发作频率。

3.3　自身免疫相关信号通路

3.3.1　PD－1/PD－L1 信号通路　国内学界一直在关注感染因素在儿童抽动症发病机制中的作用。多项研究表明，GAS 感染或猩红热链球菌感染可诱发或加重抽动症状，其中感染后引发的免疫失调机制尤为关键。目前公认的假说为，链球菌相关性儿童自身免疫性神经精神障碍或儿童急性神经精神综合征是重要病理途径[27]。易感宿主感染 A 族乙型溶血性链球菌（GABHS）后，机体产生针对链球菌蛋白的抗体，循环淋巴细胞分泌 IL－1 或 IL－6，进而激活神经元细胞中的溶血神经节苷脂、微管蛋白及钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ（CaMKⅡ）。多巴胺神经元通过 D2 受体发出信号，触发 CaMKⅡ信号通路。由于 A 族乙型溶血性链球菌抗原与基底神经节组织存在交叉反应，当患儿再次接触链球菌时，该免疫反应再次被激活，从而引起抽动症状[27－28]。

李亮[29]通过对照试验进行相关性分析，研究静心止动方通过调控 PD－1/PD－L1 信号通路对小儿抽动症的治疗作用。经过 12 周治疗后，试验组患者 PD－1/PD－L1 表达水平显著降低。PD－1 是一种由 288 个氨基酸组成的免疫检查点蛋白，通过 T 细胞受体（T cell receptor，TCR）和细胞因子受体途径在 T 细胞表面诱导表达，其配体 PD－L1 分布广泛，可由促炎细胞因子（如 IFN－γ）诱导产生[30]。最新研究发现，PD－1/PD－L1 相互作用，呈顺式或反式结合模式，PD－1 持续传递高表达抑制信号，是由于高尔基体中的岩藻糖基化及 FBXO38 介导的泛素化链式反应[31]。该通路可发挥免疫抑制作用，维持免疫耐受及促进免疫反应期间炎症的消退。

3.3.2　TNF－α 和 IL－1β 炎症信号通路　TNF－α、IL－1β 均为重要的促炎细胞因子[32]，是自身免疫性疾病的病理成分。近年研究显示，这些细胞因子主要由脂多糖（LPS）刺激胶质细胞后，通过与相应受体结合产生[33]，小胶质细胞可分为 M1 型和 M2 型，其中活化的 M1 型小胶质细胞可分泌大量促炎介质，具有神经毒性作用，可导致神经元损伤并产生持续性的有害影响[34－35]。

张婷等[36]研究证实，钩藤碱可抑制 LPS 诱导的神经元及神经胶质细胞释放 TNF－α、IL－1β 等炎性因子，表明其可通过抗炎作用发挥神经保护效应，从而改善抽动症状。钩藤味甘苦微寒，归肝、心包经，入手足厥阴经[37]。《得配本草》载其：“平肝风，除心热，祛肝风而不燥。小儿客忤瘛疭，大人头旋目眩，能通心胞于肝木，风静火息，则诸症自除。相火为病者，可用以为使。”现代药理学研究表明，钩藤中的主要活性成分钩藤碱，可通过调控 JAK2/STAT3、NF－κB 信号通路显著改善由 5－HT2A/2C 受体激动剂 1－（2，5－二甲氧基－4－碘苯基）－2－氨基丙烷（DOI）诱导的抽动秽语综合征模型大鼠的神经炎症反应[38]。

3.3.3　NF－κB 信号通路　现有研究表明，NF－κB 通路介导的免疫炎症反应参与了多发性抽动症发病机制[39]。NF－κB 信号通路由典型和非典型信号通路组成，当非典型 NF－κB 信号通路被异常激活时，可导致 B 细胞功能异常，促进与炎症性疾病相关的自身抗体的持续积累[40]，进而介导中枢神经系统及其他组织的炎症反应[41]。高国财等[42]研究发现，升清降浊制动颗粒可显著抑制 NF－κB 活性，下调该通路相关蛋白 IκB－α 与 IKK－β 表达，从而改善抽动症状。

综上可知，静心止动方、钩藤碱及升清降浊制动颗粒等，可通过增强自身免疫相关信号通路减轻炎症反应，保护神经元。感染因素在儿童抽动障碍发病机制中的作用已成为近年研究热点，但目前相关研究仍较少，未来可将该通路作为研究重点进一步探讨。

4　讨论

抽动障碍作为儿科常见疾病，其治疗主要遵循临床指南推荐方案，常见用药主要有多巴胺受体调节剂（如硫必利、氟哌啶醇）、非典型抗精神病药物（如阿立哌唑、利培酮）、α2 肾上腺素能受体激动剂（如可乐定）、抗癫痫药物（如托吡酯、丙戊酸钠、左乙拉西坦）等[6]。然而，药理实验及临床观察证实，现有药物治疗存在明显局限性，常见不良反应包括嗜睡、运动障碍、体质量增加、代谢异常等，长期使用可能产生药物依赖性，部分患者难以建立药物耐受性等[43]。基于此，亟须寻找风险更小、作用靶点更多、疗效确切、复发率低的治疗方案，以减少患儿抽动次数，缓解家长焦虑情绪，降低停药复发率，减少并发症。中医药在该领域展现出独特的治疗价值，单味中药及其复方制剂可通过调控上述信号通路减轻抽动次数，减少抽动频率，从而防治小儿抽动障碍。中医药遵循治病求本、辨证施治的原则，具有不良反应少、患者依从性高等优势，可弥补西医疗法的不足，不仅提高了临床治愈率，更为抽动障碍的治疗提供多样化的选择方案。

当前中医药治疗抽动障碍的研究仍存在以下问题：中医辨证施治的个体化诊疗模式具有灵活性、个性化，导致本病证型分类较多，治疗方案难以统一，现有指南推荐的辨证分型及方药缺乏大样本实验数据支持，难以建立精准的动物模型，缺乏有力的证据支持；现有研究以临床观察为主，样本量较小，试验过程质量控制不足，疗效评价标准不统一；基础研究较为薄弱，虽然现有大鼠模型能够部分模拟活动增多症状和抽动样行为，具有一定的表观效度，但患者复杂的主观症状体验无法通过动物模型模拟和评价，作用机制研究缺乏深度。因此，未来可进一步建立符合中医证候特点的动物模型，开展多中心、大样本、高质量的临床研究，阐明中药作用靶点和作用机理，为后续研究提供理论基础和研究思路。

参考文献：

[1] SZEJKO N, ROBINSON S, HARTMANN A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders – version 2.0. Part I: assessment[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2022, 31(3): 383 – 402.

[2] NILLES C, HARTMANN A, ROZE E, et al. Handbook of clinical neurology[M]. Amsterdam: Elsevier, 2023: 457 – 474.

[3] KNIGHT T, STEEVES T, DAY L, et al. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta – analysis[J]. Pediatr Neurol, 2012, 47(2): 77 – 90.

[4] CHOU C Y, AGIN – LIEBES J, KUO S H. Emerging therapies and recent advances for Tourette syndrome[J]. Heliyon, 2023, 9(1): e12874.

[5] 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]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2022, 31(3): 425 – 441.

[6] BROWNE H A, GAIR S L, SCHARF J M, et al. Genetics of obsessive – compulsive disorder and related disorders[J]. Psychiatr Clin North Am, 2014, 37(3): 319 – 335.

[7] SINGER H S, SZYMANSKI S, GIULIANO J, et al. Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette′s syndrome measured by PET[J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(8): 1329 – 1336.

[8] 戎萍，马融，韩新民，等. 中医儿科临床诊疗指南·抽动障碍（修订）[J]. 中医儿科杂志，2019，15(6)：1 – 6.

[9] 钟升兵，陈坤支，田洪星. 从五脏论治儿童抽动障碍研究进展[J]. 中国民族民间医药，2023，32(19)：47 – 50.

[10] 刘微艳. 健脾柔肝息风汤对 TD 模型大鼠行为学及脑组织中 DA、HVA 含量的影响[D]. 长沙：湖南中医药大学，2018

[11] 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.

[12] 丘梓桐，谢静，蔡子杰，等. 清解止抽口服液对抽动障碍大鼠 AC/cAMP/PKA 信号通路的影响[J]. 中医药导报，2023，29(5)：22 – 26.

[13] 高汉媛，王维红，李小芹，等. 菖蒲郁金汤对多发性抽动症模型大鼠 DA 及 DAT 的影响[J]. 西部中医药，2019，32(11)：21 – 25.

[14] 高汉媛，王维红，尚菁，等. 菖蒲郁金汤对多发性抽动症模型大鼠多巴胺代谢酶的影响[J]. 西部中医药，2020，33(9)：20 – 22.

[15] 李梦盈. 宁动颗粒对抽动 – 秽语综合征模型大鼠行为学影响及机制探讨[D]. 杭州：浙江中医药大学，2016.

[16] 王媛. PET 分析宁动颗粒及天麻素治疗抽动 – 秽语综合征的分子机制[D]. 济南：山东大学，2021.

[17] 冯鹏，史正刚，孙治前，等. 神经递质与抽动秽语综合征[J]. 重庆医科大学学报，2021，46(5)：516 – 521.

[18] 郭璠. 健脾止动汤对慢性束缚应激 TS 模型鼠海马、下丘脑中 5 – HT1AR 表达的影响[D]. 北京：北京中医药大学，2019.

[19] 董博，孔敏，宋莹，等. 天麻素对儿童多发性抽动症模型大鼠 5 – 羟色胺系统的影响及相关机制[J]. 山东医药，2023，63(16)：5 – 8.

[20] RUDNICK G, SANDTNER W. Serotonin transport in the

21st century[J]. J Gen Physiol,2019,151(11):1248 - 1264.
[21]BAK L K,SCHOUSBOE A,WAAGEPETERSEN H S. The glutamate/GABA - glutamine cycle:aspects of transport,neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer[J]. J Neurochem,2006,98(3):641 - 653.
[22]RAMADAN S,LIN A,STANWELL P. Glutamate and glutamine:a review of in vivo MRS in the human brain[J]. NMR Biomed,2013,26(12):1630 - 1646.
[23]尤士军,梁雪,李会影,等. 健脾宁神颗粒对抽动障碍小鼠脑内氨基酸类神经递质的影响[J]. 中国中医药科技,2023,30(3):428 - 430.
[24]DAIKHIN Y,YUDKOFF M. Compartmentation of brain glutamate metabolism in neurons and glia[J]. International Symposium on Glutamate. 2000,130(4):1026s.
[25]杨欢,杨卓,史正刚. 单胺类和氨基酸类神经递质在抽动秽语综合征中的作用研究进展[J]. 神经解剖学杂志,2021,37(6):726 - 730.
[26]张雯. 健脾止动汤对 TS 模型鼠 GABA 含量及其 A 型受体表达的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2015.
[27]PRATO A,GULISANO M,SCERBO M,et al. Diagnostic approach to pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS):a narrative review of literature data[J]. Front Pediatr,2021,9:746639.
[28]HOEKSTRA P J,DIETRICH A,EDWARDS M J,et al. Environmental factors in Tourette syndrome[J]. Neurosci Biobehav Rev,2013,37(6):1040 - 1049.
[29]李亮. 静心止动方加减治疗抽动障碍的动态回顾及其对 PD - 1/PD - L1 通路表达影响的研究[D]. 北京:中国中医科学院,2021.
[30]BOUSSIOTIS V A. Molecular and biochemical aspects of the PD - 1 checkpoint pathway[J]. N Engl J Med,2016,375(18):1767 - 1778.
[31]PATSOUKIS N,WANG Q,STRAUSS L,et al. Revisiting the PD - 1 pathway[J]. Sci Adv,2020,6(38):eabd2712.
[32]WANG S Y,YU J K,YANG J,et al. Effects of iguratimod on inflammatory factors and apoptosis of submandibular gland epithelial cells in NOD mice[J]. Sci Rep,2023,13(1):18205.
[33]LANA D,UGOLINI F,NOSI D,et al. The emerging role of the interplay among astrocytes,microglia,and neurons in the hippocampus in health and disease[J]. Frontiers in aging neuroscience,2021,13:651973.
[34]SUGAMA S,TAKENOUCHI T,CHO B P,et al. Possible roles of microglial cells for neurotoxicity in clinical neurodegenerative diseases and experimental animal models[J]. Inflamm Allergy Drug Targets,2009,8(4):277 - 284.
[35]MENDEZ I,BAKER K A,HONG M. Simultaneous intrastriatal and intranigral grafting (double grafts) in the rat model of Parkinson's disease[J]. Brain Res Rev,2000,32(1):328 - 339.
[36]张婷,李继君,孙克兴,等. 钩藤碱对 LPS 诱导的多巴胺能神经元及胶质细胞炎症及 TNF - α 和 IL - 1β 影响[J]. 云南中医学院学报,2018,41(2):6 - 10.
[37]王永成,张仪美,徐向东,等. 钩藤方治疗阳亢热毒证型原发性高血压伴焦虑障碍的临床疗效及对炎症平衡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(24):138 - 145.
[38]谢国旺,滕明刚,刘家芳,等. 钩藤碱与其类似物药理研究进展[J]. 江西化工,2023,39(2):19 - 27.
[39]YU H,LIN L B,ZHANG Z Q,et al. Targeting NF - κB pathway for the therapy of diseases:mechanism and clinical study[J]. Signal Transduct Target Ther,2020,5(1):209.
[40]GUO N,LIU Y,HAO Q,et al. A mannose receptor from Litopenaeus vannamei involved in innate immunity by pathogen recognition and inflammation regulation[J]. Int J Mol Sci,2023,24(13):10665.
[41]TRARES K,ACKERMANN J,KOCH I. The canonical and non - canonical NF - κB pathways and their crosstalk:a comparative study based on Petri nets[J]. Biosystems,2022,211:104564.
[42]高国财,葛国岚,潘丹萍,等. 基于 NF - κB 信号通路介导免疫炎症反应探讨升清降浊制动颗粒治疗多发性抽动症的作用机制[J]. 中药材,2023,46(9):2309 - 2313.
[43]WELLEN B C M,WELLEN B C M,BOOTES K R,et al. Caregiver perspectives on the health care system for tic disorders:utilization and barriers[J]. J Dev Behav Pediatr,2023,44(9):581 - 589.

收稿日期:2025 - 02 - 17
作者简介:张凤娟(1996 -),女,内蒙古赤峰人,硕士研究生,研究方向:中医儿科学。
通信作者:周峰然,主任医师,主要从事中医儿科呼吸系统疾病及新生儿疾病研究。E - mail:zfr@qq.com
编辑:吴楠